

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

### Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pitolisant

Vom 19. Januar 2017

#### Inhalt

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>3</b>
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels.....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pitolisant (Wakix®) gemäß Fachinformation 3	
2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens.....	3
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	8
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	8
2.4 Therapiekosten .....	9
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>10</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>10</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Pitolisant ist der 1. August 2016. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 29. Juli 2016 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Pitolisant zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2016 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG-Auftrag G16-12) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Pitolisant nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

### 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

#### 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pitolisant (Wakix®) gemäß Fachinformation

Wakix® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie.

#### 2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pitolisant wie folgt bewertet: Für Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie liegt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## Begründung:

Der Bewertung des Zusatznutzens liegen die pivotalen, zulassungsbegründenden Phase-III-Studien HARMONY I und HARMONY Ibis sowie die supportiven Studien HARMONY CTP und eine Zwischenauswertung der laufenden HARMONY III Langzeitbeobachtungsstudie zugrunde.

Es handelt sich bei den pivotalen Studien HARMONY I und HARMONY Ibis um randomisierte, doppelblinde, mit Placebo und Modafinil kontrollierte, multizentrische Studien zur Untersuchung der Effekte von Pitolisant bei der Behandlung exzessiver Tagesschläfrigkeit in Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie. Der hier verwendete Komparator (Modafinil) ist adäquat für die Therapie der Narkolepsie ohne Kataplexie. Für die Behandlung der Narkolepsie mit Kataplexie gibt es weitere zugelassene Arzneimittel, so dass auch hier ein Vergleich gegenüber einem geeigneten, aktiven Komparator möglich gewesen wäre. In HARMONY I wurden insgesamt 94 Patienten (davon 31 im Pitolisant-Arm, 33 im Modafinil-Arm und 30 im Placebo-Arm) eingeschlossen, die über einen Zeitraum von 8 Wochen mit Pitolisant (10, 20, 40 mg), Modafinil (100, 200, 400 mg) oder Placebo behandelt wurden. Begonnen wurde mit einer niedrigen Dosierung der jeweiligen Intervention in Woche 1, gefolgt von einer Dosiserhöhung auf eine mittlere Dosis in Woche 2 sowie einer individuellen Titrationsphase in Abhängigkeit vom jeweiligen Ansprechen und der Verträglichkeit in Woche 3. Ab Tag 21 waren Dosissteigerungen nicht mehr möglich; die optimale Dosis wurde für die nächsten 5 Wochen fortgesetzt (bei Bedarf die Dosis reduziert). Auf die 8-wöchige Behandlungsphase folgte zum Abschluss eine Entzugsphase von einer Woche. Primär untersucht wurde der Effekt der Intervention auf die Tagesschläfrigkeit mittels ESS (Epworth Sleepiness Scale) sowie auf die Häufigkeit und Schwere der Narkolepsiesymptome (Müdigkeit, Kataplexien, Halluzinationen, Schlafparalysen) im Vergleich zu Placebo und Modafinil.

Die Studie HARMONY Ibis umfasste insgesamt 165 Patienten (davon 67 im Pitolisant-Arm, 65 im Modafinil-Arm und 33 im Placebo-Arm). Die Interventionscharakteristika waren analog zu HARMONY I gewählt worden. Die Studien HARMONY I und HARMONY Ibis unterscheiden sich in der maximal erlaubten Pitolisantdosierung. Die maximale Dosierung von Pitolisant lag in HARMONY I bei 40 mg, während HARMONY Ibis auf eine geringere Maximaldosis von 20 mg Pitolisant ausgelegt war.

HARMONY CTP ist eine randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Pitolisant und Placebo hinsichtlich der wöchentlichen Kataplexieanfälle und exzessiver Tagesschläfrigkeit bei Patienten mit Narkolepsie und Kataplexie, die insgesamt 106 Patienten einschloss und ergänzend für die Bewertung des Zusatznutzens von Pitolisant herangezogen wurde. HARMONY III ist eine noch laufende, offene, einarmige, unkontrollierte, multizentrische, pragmatische Studie im „naturalistischen“ Design zur Untersuchung der Langzeitsicherheit von Pitolisant zur Behandlung der exzessiven Tagesschläfrigkeit von Patienten mit Narkolepsie (n = 102). Aus HARMONY III können aufgrund des offenen Designs, des fehlenden Vergleichsarms sowie der gleichzeitigen Gabe von Psychostimulanzien keine unverzerrten Schlüsse in Bezug auf das Ausmaß des Zusatznutzens gezogen werden. Daher wird diese Studie nicht herangezogen.

Über die vorliegenden direkten RCT-Vergleiche mit Modafinil hinaus strebte der pharmazeutische Unternehmer mit Dossiereinreichung keine indirekten Vergleiche mit anderen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln zur Behandlung der Narkolepsie mit und ohne Kataplexie an. Im Stellungnahmeverfahren wurde eine Netzwerkmetaanalyse des pharmazeutischen Unternehmers nachgereicht. Diese ist

aufgrund methodischer Schwächen jedoch nicht geeignet, um zusätzliche, belastbare Aussagen zum Effekt von Pitolisant gegenüber einem weiteren Therapiestandard abzuleiten. Sowohl diese nachgereichten Daten der Netzwerkmetaanalyse, als auch zusätzlich nachgereichte unkontrollierte Beobachtungsstudien (Härtefallprogramme in Deutschland und Frankreich) können zudem nicht berücksichtigt werden, da diese zum Teil bereits zum Zeitpunkt der Dossiererstellung hätten vorgelegt werden können.

### **Mortalität**

Mortalität wurde in den HARMONY-Studien im Rahmen der Sicherheit erhoben. Es sind keine Todesfälle aufgetreten.

### **Morbidität**

Als patientenrelevante Endpunkte wurden Tagesschläfrigkeit, tägliche Kataplexieraten sowie der Gesundheitszustand berücksichtigt. Diese Endpunkte wurden sowohl in HARMONY I als auch in HARMONY Ibis erfasst. Ergänzend wurden die in der Studie HARMONY I mittels Schlaftagebuch dokumentierte Häufigkeit und Schwere von Narkolepsie-Symptomen (Müdigkeit, Kataplexien, Halluzinationen, Schlafparalysen) als patientenrelevante Endpunkte in der Nutzenbewertung abgebildet.

#### *Reduktion der Tagesschläfrigkeit*

Die Tagesschläfrigkeit wurde auf Basis des Epworth Sleepiness Scale (ESS)-Fragebogens, der von den Patienten ausgefüllt wurde, zu jeder Visite erhoben. Für den Endpunkt Tagesschläfrigkeit mittels ESS ist in der HARMONY I Studie ein statistisch signifikanter Vorteil von Pitolisant gegenüber Placebo abzuleiten: es liegt zu Behandlungsende eine Abnahme der ESS um 3,0 Punkte im Vergleich zu Baseline vor [adjustierte Differenz Pitolisant vs. Placebo: -3,0 [95%-KI -5,6 bis -0,4];  $p = 0,024$ ]. Im Vergleich zu Modafinil zeigt sich für Pitolisant anhand dieser Skala weder ein positiver, noch ein negativer Effekt auf die Tagesschläfrigkeit [adjustierte Differenz Pitolisant vs. Modafinil: 0,12 [95%-KI -2,5 bis 2,7]]. Auch konnte in der HARMONY Ibis-Studie die Überlegenheit von Pitolisant gegenüber Placebo für die Tagesschläfrigkeit gezeigt werden [adjustierte Differenz Pitolisant vs. Placebo: -2,12 [95%-KI -4,10 bis -0,14];  $p = 0,036$ ]. Die Nicht-Unterlegenheit im Vergleich zu Modafinil mit der präspezifizierten Nichtunterlegenheitsgrenze von 2 Punkten konnte in dieser Studie ebenfalls nicht bestätigt werden [adjustierte Differenz Pitolisant vs. Modafinil: 2,83 [95%-KI 1,10 bis 4,55]].

Eine ESS-Responderanalyse (weniger als 10 Punkte nach Abschluss der Behandlung) wurde vorgelegt. Die Ergebnisse verhalten sich wie die primären Analysen zum Endpunkt: ein klinisch relevanter, signifikanter Vorteil für Pitolisant im Vergleich zu Placebo liegt in beiden Studien vor, während Pitolisant im Vergleich zu Modafinil keinen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf die Responderrate zeigte. Auch aus der supportiven Studie HARMONY CTP geht für diesen Endpunkt für Pitolisant-behandelte Patienten im Placebovergleich ein signifikant größerer Anteil mit einem ESS-Wert von maximal 10 Punkten hervor.

Die Behandlungsarme waren in den Zentren ungleich verteilt. Um Zentren als Effektmodifikationen berücksichtigen zu können, wurden die originären Zentren (24 bzw. 32 Zentren) Clustern (4 bzw. 5 Clustern) zugewiesen und die Ergebnisse zu den erfassten Endpunkten für dieses Modell berechnet. Die Rationale und Methodik dahinter sind nicht nachvollziehbar

beschrieben und es bleibt unklar, ob die Zentren zufällig neu zugewiesen wurden, so dass eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann. Insbesondere konnte in der Studie HARMONY Ibis die Überlegenheit von Pitolisant gegenüber Placebo ohne Clusteranalyse nicht gezeigt werden. Der im Vergleich zu Placebo vorliegende positive Effekt von Pitolisant auf die Reduktion der Tagesschläfrigkeit kann insgesamt nicht beurteilt werden. Eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens kann für diesen Endpunkt nicht abgeleitet werden.

#### *Kataplexieraten*

Die kompletten und partiellen, täglichen Kataplexieraten wurden über Angaben in elektronischen Schlaftagebüchern in allen pivotalen und supportiven Studien erfasst und in der Nutzenbewertung abgebildet. Die Ergebnisse in HARMONY I sowie HARMONY Ibis wurden für die gemischte Population (mit und ohne Kataplexie) erhoben. Statistische Analysen waren jedoch auf die Auswertung der Subgruppen der Patienten mit Narkolepsie und Kataplexie mit geringen Fallzahlen beschränkt. Die Rate der täglichen Kataplexien in der Studie HARMONY I zeigt im Vergleich zu Placebo zugunsten von Pitolisant einen signifikanten Rückgang [Relatives Risiko Pitolisant vs. Placebo: 0,38 [95%-KI 0,16 bis 0,93];  $p = 0,034$ ]; aus allen anderen Vergleichen der pivotalen Studien ergaben sich (auch gegen Placebo) keine signifikanten Unterschiede. Für weitere, im Laufe der Studie erhobene Schlaftagebuch-Kategorien (u.a. Halluzinationen, Schlafparalysen) wurden deskriptive Daten ohne Gruppenvergleichsanalysen vorgelegt.

In der supportiven, Placebo-kontrollierten Studie HARMONY CTP, die nur Patienten mit häufigen Kataplexien (mindestens drei Anfälle pro Woche) einschloss, zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Pitolisant gegenüber Placebo in Bezug auf die Reduktion der wöchentlichen Kataplexierate [Relatives Risiko Pitolisant vs. Placebo: 0,512 [95%-KI 0,435 bis 0,603];  $p < 0,0001$ ].

Insgesamt zeigen die Daten zu Kataplexieraten für Pitolisant keinen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber dem aktiven Komparatorarm; ein statistisch signifikanter positiver Behandlungseffekt von Pitolisant ist allein im Vergleich zu Placebo in HARMONY I und HARMONY CTP vorhanden.

Es liegen keine Daten zur Anzahl der Kataplexien bei Baseline und zu patientenindividuellen Charakteristika wie Schwere und konkrete Ausprägung der vorliegenden Kataplexie (partiell oder komplett) vor. Daher sind die gezeigten positiven Ergebnisse gegenüber Placebo eingeschränkt interpretierbar, insbesondere ohne Informationen über valide Angaben zur minimal important difference (MID). Des Weiteren erschweren die geringen Fallzahlen eine Beurteilung von Veränderungen. Belastbare Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens können nicht abgeleitet werden.

#### *EQ-5D-VAS*

Der Gesundheitszustand wurde sowohl in HARMONY I als auch in HARMONY Ibis mittels EQ-5D-VAS erfasst. Die EQ-5D-VAS stellt eine eigenständige visuelle Analogskala zur Selbsteinschätzung des eigenen, momentanen Gesundheitszustands dar und wird der Kategorie Morbidität zugeordnet. In keiner der Studien zeigten sich signifikante Änderungen (Baseline zu Final) bei den untersuchten Gruppenunterschieden; die Intervention mit Pitolisant hat den Gesundheitszustand der Patienten mit Narkolepsie weder positiv, noch negativ beeinflusst. Zum Ausmaß des Zusatznutzens lässt sich keine Aussage treffen.

## Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden in keiner der Studien erhoben. In der Indikation Narkolepsie wäre eine Erfassung der Lebensqualität möglich und es ist nicht nachvollziehbar, wieso dieser Endpunkt nicht erhoben wurde. Betroffene nehmen die - durch die Erkrankung im Allgemeinen oder durch die Leitsymptome der Narkolepsie (u.a. Tages-schläfrigkeit, Kataplexien) im Speziellen - verursachte Lebenseinschränkung individuell in unterschiedlicher Schwere wahr. Vor diesem Hintergrund wäre die Erhebung der Lebensqualität für die Interpretierbarkeit der Daten zur Morbidität wünschenswert.

Eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens in der Kategorie Lebensqualität kann somit nicht abgeleitet werden.

## Nebenwirkungen

### *UE, schwere UE, schwerwiegende UE (SUE)*

In der Studie HARMONY I traten im Pitolisant-Arm (maximale Dosierung bis 40 mg) gegenüber dem Placebo-Arm mehr unerwünschte bzw. schwere unerwünschte Ereignisse auf. Im Vergleich zu den UE-Raten im Modafinil-Arm zeigt sich hingegen für Pitolisant ein Vorteil gegenüber Modafinil bei den Nebenwirkungen: im Pitolisant-Arm wurden numerisch weniger Ereignisse beobachtet. Angaben zur statistischen Signifikanz liegen nicht vor. Die Studie HARMONY Ibis zeigte gegenläufige Ergebnisse und somit einen Nachteil von Pitolisant gegenüber Modafinil. Obwohl die maximale Dosierung von Pitolisant in dieser Studie bei nur 20 mg lag, wurden im Pitolisant-Arm gegenüber dem Modafinil-Arm etwa doppelt so viele schwere UE dokumentiert [Relatives Risiko Pitolisant vs. Modafinil 2,13 [95%-KI 1,10 bis 4,12],  $p = 0,024$ ]. Auch die Rate der UE zeigte einen numerischen Nachteil für Pitolisant im Vergleich zu Modafinil. Die Raten schwerwiegender UE sind insgesamt gering.

### *Abbruch wegen UE*

Die Daten zu unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, deuten in HARMONY Ibis auf einen nicht signifikanten, numerischen Nachteil von Pitolisant gegenüber Modafinil hin. In HARMONY I lässt sich der gegenteilige Effekt zugunsten von Pitolisant beobachten, jedoch konnte kein Effektschätzer ermittelt werden. Aufgrund der sehr geringen Fallzahlen ist die Interpretierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt.

Da die berichteten unerwünschten Ereignisse häufig auch Symptome der Erkrankung darstellen oder als Komorbiditäten bekannt sind, ist die Bewertung der Nebenwirkungen insgesamt schwierig. Die gegenüber dem aktiven Komparator vorhandenen numerischen Vorteile von Pitolisant aus HARMONY I stehen den in HARMONY Ibis erfassten, signifikanten Nachteilen entgegen. Es bleibt unklar, warum bei einer höheren Maximaldosierung von Pitolisant in HARMONY I ein insgesamt günstigeres Nebenwirkungsprofil vorliegt im Vergleich zur niedrigeren Pitolisantdosierung in HARMONY Ibis.

Das Nebenwirkungsprofil von Pitolisant kann auf Grundlage der aktuell verfügbaren Daten mit kleinen Fallzahlen und kurzer Behandlungsdauer nicht abschließend beurteilt werden. Eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich.

## Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pitolisant liegen aus den zulassungsbe gründenden Studien Ergebnisse zur Morbidität und zu Nebenwirkungen vor. Die gezeigten positiven Effekte in Bezug auf Kataplexieraten und Tagesschläfrigkeit sind aufgrund methodischer Limitationen in ihrem Ausmaß nicht quantifizierbar. Daten zur Lebensqualität wurden in keiner der Studien erhoben. Diese Daten wären jedoch wichtig gewesen, um insbesondere für die Morbiditätsendpunkte einschätzen zu können, welche Belastung die Symptome für den Patienten darstellen und welchen patientenrelevanten Stellenwert eine Reduktion der Ereignisse hat. Vor diesem Hintergrund ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht möglich.

Aufgrund der methodischen Limitationen der Studie sowie der insgesamt eingeschränkten Evidenzgrundlage sowie ausstehender Langzeitergebnisse stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Pitolisant auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung als nicht quantifizierbar ein. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien ‚gering‘, ‚beträchtlich‘ oder ‚erheblich‘ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine quantifizierbare Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für patientenrelevante Endpunkte zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

### 2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Die vom pharmazeutischen Unternehmer hergeleiteten Patientenzahlen sind mit Unsicherheiten behaftet. Die Herleitung basiert auf epidemiologischen Studien. Die Spanne ist in der Größenordnung plausibel.

### 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Wakix® (Wirkstoff: Pitolisant) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Dezember 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002616/WC500204746.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002616/WC500204746.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pitolisant soll durch in der Therapie von Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie erfahrene Fachärzte erfolgen.



## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2017).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Laut Fachinformation soll Pitolisant in Abhängigkeit vom individuellen Ansprechen des Patienten sowie der individuellen Verträglichkeit in der niedrigsten wirksamen Dosis angewendet werden. Die Fachinformation sieht eine Anfangsdosierung von täglich 9 mg in Woche 1 vor, gefolgt von einer Dosierung von täglich 4,5 mg bis 18 mg in Woche 2. Ab Woche 3 ist eine Dosierungsspanne zwischen täglich 4,5 mg und maximal 36 mg Pitolisant möglich. Die in den ersten zwei Behandlungswochen erforderliche Dosistitration wird für die Kostenkalkulation nicht berücksichtigt. Den Jahrestherapiekosten wird ein kontinuierlicher Verbrauch (wie laut Fachinformation ab dritter Behandlungswoche) von 4,5 mg bis 36 mg Pitolisant pro Tag zugrunde gelegt.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Pitolisant	täglich [4,5 – 36 mg]	kontinuierlich	1	365

### Verbrauch:

Dem Verbrauch wird die Verbrauchsspanne zwischen kleinstmöglicher und maximaler zugelassener Dosierung laut Fachinformation zu Grunde gelegt. Die Untergrenze wird abgebildet durch täglich eine 4,5 mg Tablette Pitolisant, während die Obergrenze eine tägliche Dosis von 36 mg (zwei 18 mg Tabletten) Pitolisant darstellt<sup>2</sup>.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Pitolisant	4,5 18	30 30	365 - 730

<sup>2</sup> Die in den ersten zwei Behandlungswochen erforderliche Dosistitration wird nicht berücksichtigt. Den Jahrestherapiekosten wird ein kontinuierlicher Verbrauch zugrunde gelegt.

## Kosten:

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Pitolisant	598,89 € <sup>3</sup> (4,5 mg; 18 mg)	564,57 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 32,55 € <sup>5</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2017

## Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

entfällt

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Am 29. Juli 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pitolisant beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. November 2016 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Dezember 2016 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Januar 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

<sup>3</sup> Die Kosten für eine Packung (30 Tabletten) sind für beide Wirkstärken jeweils identisch.

<sup>4</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>5</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Oktober 2016	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	29. November 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Dezember 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	13. Dezember 2016 4. Januar 2017	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Januar 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Januar 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Januar 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken