



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

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	4
3. Bürokratiekosten.....	11
4. Verfahrensablauf	11
5. Beschluss	13
6. Anhang	21
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	21
B. Bewertungsverfahren.....	28
1. Bewertungsgrundlagen	28
2. Bewertungsentscheidung.....	28
2.1 Nutzenbewertung	28
2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels	28
2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	28
2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28
2.1.4 Therapiekosten.....	28
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	29
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	30
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	34
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	35
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	35
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	36
5.1 Stellungnahme der Bioprojet Pharma SARL	36
5.2 Stellungnahme Professor Mayer	76

5.3	Stellungnahme des vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	83
5.4	Stellungnahme Dr. Kallweit	88
D.	Anlagen.....	97
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	97

A. Tragende Gründe und Beschluss

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) 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 Methoden¹ 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.

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

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.

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 Responderate 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 (Ba-

seline 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. Tagesschläfrigkeit, 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 Daten Grundlage 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

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 darstellt².

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

² 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 € ³ (4,5 mg; 18 mg)	564,57 € [1,77 € ⁴ ; 32,55 € ⁵]

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) 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.

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

⁴ Rabatt nach § 130 SGB V

⁵ 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 Stellung- nahmen, 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 Therapie- kosten und Patientenzahlen sowie die Auswer- tung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Januar 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Januar 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anla- ge XII AM-RL

Berlin, den 19. Januar 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Oktober 2016 (BAnz AT 10.01.2017 B1), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Pitolisant wie folgt ergänzt:**

Pitolisant

Beschluss vom: 19. Januar 2017
 In Kraft getreten am: 19. Januar 2017
 BAnz AT 23.02.2017 B2

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 31. März 2016):

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

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Pitolisant ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten der Studien HARMONY I und HARMONY Ibis:

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel Pitolisant		Kontrolle Placebo		Kontrolle Modafinil		Intervention vs. Kontrolle
Mortalität							
Keine Ereignisse aufgetreten.							
Morbidität							
Tagesschläfrigkeit mittels Epworth Sleepiness Scale (ESS)							
Änderung Baseline ^{a)} zu Final ^{b)}							
	N	Mittelwert (SD) [%]	N	Mittelwert (SD) [%]	N	Mittelwert (SD) [%]	adjustierte Differenz ^{c)} [95%-KI]; p-Wert
HARMONY I (IT-Population)	31	-5,8 (6,2) [-32,4]	30	-3,4 (4,2) [-17,9]	33	-6,9 (6,2) [-36,8]	Pitolisant vs. Placebo -3,0 [-5,6;-0,4] 0,024 Pitolisant vs. Modafinil 0,12 [-2,5;2,7] ^{d) e)} -

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel Pitolisant		Kontrolle Placebo		Kontrolle Modafinil		Intervention vs. Kontrolle
	n	ESS (95%-KI)	n	ESS (95%-KI)	n	ESS (95%-KI)	
HARMONY Ibis (EIT-Population)	67	-4,5 (4,7) [-25,1]	32	-3,6 (5,6) [-20,0]	65	-7,8 (5,9) [-43,3]	Pitolisant vs. Placebo -2,12 [-4,10;-0,14] 0,036 Pitolisant vs. Modafinil 2,83 [1,10; 4,55;] ^{d) f)} -

a) Baseline: ESS (V2 + V3)/2 oder ESS (V1 + V3)/2 falls V2 fehlt oder ESS (V1 + V2)/2 falls V3 fehlt.

b) Final: ESS (V6 +V7)/2 oder LOCF falls V7 fehlt.

c) Lineares gemischtes Modell (für ESS-Baseline, Behandlung und Zentrum adjustiert).

d) Bei der festgelegten Nichtunterlegenheitsgrenze von 2 Punkten muss die Hypothese der Nichtunterlegenheit von Pitolisant im Vergleich zu Modafinil abgelehnt werden, da die untere Grenze des KI der adjustierten Differenz diesen Grenzwert überschreitet.

e) Ergebnisse der PP-Population (n=54): adjustierte Differenz -0,02; 95%-KI [-2,9;2,9].

f) Für einheitliche Berechnung der Differenz zwischen Pitolisant vs. Modafinil wurden die Vorzeichen gemäß HARMONY I gewechselt. Ergebnisse der PP-Population (n=122): adjustierte Differenz -2,40; 95%-KI [-4,21;-0,58].

Abkürzungen: EIT: extended Intent-to-Treat; IT: Intent-to-Treat; LOCF: last observation carried forward; SD: Standardabweichung; n: Patientenzahl, KI: Konfidenzintervall; V: Visite (entspricht Erhebungszeitpunkt)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel Pitolisant		Kontrolle Placebo		Kontrolle Modafinil		Intervention vs. Kontrolle
	n	ESS (95%-KI)	n	ESS (95%-KI)	n	ESS (95%-KI)	

Responderanalyse ESS (sekundärer Endpunkt)

ESS-Final ≤ 10

	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko ^{g)} [95%-KI]; p-Wert
HARMONY I (IT-Population)	31	14 (45,2)	30	-4 (13,3)	33	15 (45,5)	Pitolisant vs. Placebo 3,0 [1,1;7,7] 0,026 Pitolisant vs. Modafinil 1,1 [0,94;1,4] 0,908
HARMONY Ibis (EIT-Population)	67	46 (68,7)	32	14 (43,8)	65	50 (76,9)	Pitolisant vs. Placebo 1,67 ^{h)} [1,15;2,44] 0,007 Pitolisant vs. Modafinil 1,10 ^{h)} [0,91;1,33] 0,331

g) Poisson-Regression (für ESS-Baseline, Behandlung und Zentrum adjustiert)

h) Umkehrwerte berechnet.

Abkürzungen: EIT: extended Intent-to-Treat; IT: Intent-to-Treat; n: Patientenzahl, KI: Konfidenzintervall.

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel Pitolisant		Kontrolle Placebo		Kontrolle Modafinil		Intervention vs. Kontrolle
Tägliche Kataplexie-Raten (komplett und partiell) ⁱ⁾							
	N	Verhältnis (Final/ Baseline) ^{j)k)}	N	Verhältnis (Final/ Baseline) ^{j)k)}	N	Verhältnis (Final/ Baseline) ^{j)k)}	Relatives Risiko ^{l)} [95%-KI]; p-Wert
HARMONY I (IT-Population)	20	0,35	14	0,92	23	0,64	Pitolisant vs. Placebo 0,38 [0,16;0,93] 0,034 Pitolisant vs. Modafinil 0,54 [0,24;1,23] 0,138
	N	Änderung Baseline zu Final ^{m)} Mittelwert (SD) absolut	N	Änderung Baseline zu Final ^{m)} Mittelwert (SD) absolut	N	Änderung Baseline zu Final ^{m)} Mittelwert (SD) absolut	adjustierte Differenz ⁿ⁾ [95%-KI]; p-Wert
HARMONY Ibis	12	0,85 (3,75)	5	0,59 (1,16)	14	-0,33 (1,02)	Pitolisant vs. Placebo -1,00 [-2,12;0,128] 0,077 Pitolisant vs. Modafinil 0,05 [-0,55;0,65] 0,865
<p>i) Die tägliche Kataplexie-Rate wurde aus dem Quotienten der Anzahl der Kataplexie-Anfälle in einer bestimmten Periode und der Anzahl der Tage dieser Periode berechnet. Hier nur berichtet für Subgruppen mit Kataplexieanfällen.</p> <p>j) Fehlende Werte (keine Ereignisse) wurden durch 0,5/Anzahl der Tage ersetzt.</p> <p>k) Verhältnis der geometrischen Mittelwerte.</p> <p>l) Quasi-Poisson-Regressionsmodell (adjustiert für Werte zu Beginn der Studie und Behandlung).</p> <p>m) Imputation fehlender Werte nicht berichtet.</p> <p>n) Lineares gemischtes Modell (für Kataplexien zu Beginn der Studie, Behandlung und Zentrum adjustiert)</p>							
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Patientenzahl; SD: Standardabweichung							
Endpunkt	Zu bewertendes Arzneimittel Pitolisant		Kontrolle Placebo		Kontrolle Modafinil		
Häufigkeit und Schwere der Narkolepsie-Symptome mittels Schlaftagebuch ^{o)}							
HARMONY Ibis (EIT-Population): Es wurden keine Daten erhoben.							
HARMONY I (IT-Population)							
Unvermeidbare Tagesschlafanfälle und schwere Schläfrigkeit (pro Tag)							
	N	Mittelwert (SD) Median (Q1;Q3)	N	Mittelwert (SD) Median (Q1;Q3)	N	Mittelwert (SD) Median (Q1;Q3)	
Baseline	31	1,83 (1,29) 1,67 (0,75;2,92)	30	1,52 (1,04) 1,33 (0,75;2,00)	33	1,71 (1,67) 1,29 (0,38;2,29)	
Final	30*	1,32 (1,34) 0,93 (0,33;1,83)	28*	1,46 (1,37) 1,00 (0,43;2,29)	31*	1,35 (1,54) 0,71 (0,33;2,14)	
Dauer unvermeidbarer Tagesschlafanfälle und schwerer Schläfrigkeit (Stunden pro Tag)							
Baseline	31	0,07 (0,04) 0,07 (0,04;0,11)	30	0,05 (0,04) 0,04 (0,01;0,07)	33	0,06 (0,05) 0,04 (0,02;0,10)	
Final	30*	0,04 (0,04) 0,02 (0,01;0,08)	28*	0,04 (0,03) 0,04 (0,01;0,06)	31*	0,04 (0,05) 0,03 (0,01;0,06)	

Endpunkt	Zu bewertendes Arzneimittel Pitolisant		Kontrolle Placebo		Kontrolle Modafinil		
	N	Mittelwert (SD) Median (Q1;Q3)	N	Mittelwert (SD) Median (Q1;Q3)	N	Mittelwert (SD) Median (Q1;Q3)	
Dauer des Nachtschlafs (Stunden pro Tag)							
<i>Baseline</i>	31	0,38 (0,06) 0,36 (0,33;0,40)	30	0,36 (0,05) 0,34 (0,32;0,40)	33	0,35 (0,05) 0,36 (0,33;0,38)	
<i>Final</i>	30*	0,36 (0,05) 0,36 (0,34;0,38)	28*	0,36 (0,03) 0,36 (0,34;0,38)	31*	0,36 (0,08) 0,35 (0,32;0,41)	
Tägliche Kataplexie-Raten (komplett und partiell) ¹⁾							
<i>Baseline</i>	31	0,79 (1,53) 0,13 (0;0,75)	30	0,43 (0,74) 0 (0;0,29)	33	0,76 (1,68) 0,09 (0;0,78)	
<i>Final</i>	30*	0,28 (1,11) 0 (0;0)	28*	0,68 (1,66) 0 (0;0,43)	31*	0,65 (1,62) 0 (0;0,25)	
Tägliche Schlafparalyse-Raten							
<i>Baseline</i>	31	0,07 (0,24) 0 (0;0)	30	0,1 (0,24) 0 (0;0,07)	33	0,21 (0,22) 0 (0;0,14)	
<i>Final</i>	30*	0,01 (0,05) 0 (0;0)	28*	0,03 (0,11) 0 (0;0)	31*	0,08 (0,34) 0 (0;0)	
Tägliche Halluzinationen-Rate							
<i>Baseline</i>	31	0,05 (0,14) 0 (0;0)	30	0,32 (1,17) 0 (0;0,11)	33	0,15 (0,37) 0 (0;0,05)	
<i>Final</i>	30*	0,01 (0,06) 0 (0;0)	28*	0,36 (1,86) 0 (0;0)	31*	0,07 (0,22) 0 (0;0)	
<p>o) Es wurden nur deskriptive Daten dargestellt. Ein Test auf Signifikanz wurde nicht durchgeführt.</p> <p>i) Die tägliche Kataplexie-Rate wurde aus dem Quotienten der Anzahl der Kataplexie-Attacken in einer bestimmten Periode und der Anzahl der Tage dieser Periode berechnet.</p> <p>* Nur bei Abweichung von Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Personen angegeben.</p> <p>Abkürzungen: EIT: extended Intent-to-Treat IT: Intent-to-Treat; n: Patientenzahl, Q1: 25%-Quantil ; Q3: 75%-Quantil; SD: Standardabweichung</p>							
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel Pitolisant	Kontrolle Placebo	Kontrolle Modafinil	Intervention vs. Kontrolle			
Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS							
Änderung <i>Baseline</i> ^{p)} zu <i>Final</i> ^{q)}							
	N ^{r)}	Mittelwert (SD), absolut Mittelwert (SD), in %	N ^{r)}	Mittelwert (SD), absolut Mittelwert (SD), in %	N ^{r)}	Mittelwert (SD), absolut Mittelwert (SD), in %	Adjustierte Differenz ^{s)} [95%-KI]; p-Wert
HARMONY I (IT-Population)	26	8,9 (21,7) 43,0 (119,6)	24	3,0 (5,3) 4,8 (8,9)	27	13,5 (19,6) 50,7 (130,0)	Pitolisant vs. Placebo 5,0 [-2,40;12,3] 0,1817 Pitolisant vs. Modafinil 1,7 [-6,4;9,7] 0,6774

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel Pitolisant		Kontrolle Placebo		Kontrolle Modafinil		Intervention vs. Kontrolle
	N ^{r)}	Mittelwert (SD), absolut Mittelwert (SD), in %	N ^{r)}	Mittelwert (SD), absolut Mittelwert (SD), in %	N ^{r)}	Mittelwert (SD), absolut Mittelwert (SD), in %	
HARMONY Ibis (EIT-Population)	61	5,7 (15,5) 16,5 (49,4)	29	3,7 (14,5) 9,8 (38,3)	62	5,8 (13,1) 10,9 (25,2)	Adjustierte Differenz ^{s)} [95%-KI]; p-Wert Pitolisant vs. Placebo 3,5 [-3,0;10,1] 0,2853 Pitolisant vs. Modafinil -1,0 [-5,8;3,9] 0,6953

p) Baseline = Visite 3.

q) Final = Visite 7.

r) Nur bei Abweichungen von der IT-Anzahl oder von der Anzahl der Eingeschlossenen angegeben.

s) Lineares gemischtes Modell (für ESS-Baseline und Zentrumadjustiert).

Abkürzungen: (E)IT: (extended) Intent-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Patientenzahl, SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala

Endpunkt	Zu bewertendes Arzneimittel Pitolisant		Kontrolle Placebo		Kontrolle Modafinil		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Lebensqualität							
Keine Daten erhoben.							
Sicherheit							
HARMONY I (IT-Population) ¹⁾							
UE ^{u)}	31	19 (61,3)	30	18 (60,0)	33	23 (69,7)	k.A.
schwere UE ^{v)}	31	2 (6,5)	30	1 (3,3)	33	6 (18,2)	k.A.
SUE ^{v)}	31	2 (6,5)	30	1 (3,3)	33	2 (6,1)	k.A.
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ^{v)}	31	0	30	4 (13,3)	33	4 (12,1)	k.A.
UE, das zum Tod führte	31	0	30	0	33	0	k.A.
HARMONY Ibis (EIT-Population)							
UE ^{x)}	67	34 (50,7)	33	13 (39,4)	65	31 (47,7)	k.A.
schwere UE	67	11 (16,4)	33	0	65	5 (7,7)	Pitolisant vs. Modafinil 2,13 [1,10;4,12] 0,024
SUE	67	0	33	0	65	0	k.A.

Endpunkt	Zu bewertendes Arzneimittel Pitolisant		Kontrolle Placebo		Kontrolle Modafinil		Intervention vs. Kontrolle
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	67	5 (7,5)	33	1 (3,0)	65	2 (3,1)	Pitolisant vs. Placebo 2,46 [0,44;13,8] 0,305 Pitolisant vs. Modafinil 2,43 [0,88;6,71] 0,088
UE, das zum Tod führte	67	0	33	0	65	0	k.A.

t) Ein Test auf Signifikanz wurde für die IT-Population nicht durchgeführt.
u) Hier UE mit Beginn an oder nach Visite 3 (Ende der Basisperiode) entspricht TEAE; vgl. Fußnote x).
v) Wie im Studienprotokoll geplant, wurden die Analysen zu UE im Studienbericht für die IT-Population dargestellt. Hier fehlen jedoch die Effektschätzer für die Gruppenvergleiche. Diese wurden post hoc mit Daten der EIT-Population durchgeführt. Diese enthält eine zusätzliche Person in der Pitolisant-Gruppe, die aber nie eine Dosis des Wirkstoffes eingenommen hat.
w) Poisson-Regression (Zentrumadjustiert).
x) Hier „treatment emergent adverse event“ (TEAE).

Abkürzungen: EIT: extended Intent-to-Treat IT: Intent-to-Treat; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Patientenzahl; (S)UE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se.

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

ca.15 000 – 30 000 Patienten

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Pitolisant	6 868,94 €– 13 737,87 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 01.01.2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 19. Januar 2017 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Januar 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pitolisant

Vom 19. Januar 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Oktober 2016 (BAnz AT 10.01.2017 B1), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Pitolisant wie folgt ergänzt:

Pitolisant

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 31. März 2016):

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

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Pitolisant ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten der Studien HARMONY I und HARMONY Ibis:

Table with 5 columns: Studie, Zu bewertendes Arzneimittel Pitolisant, Kontrolle Placebo, Kontrolle Modafinil, Intervention vs. Kontrolle. Rows include Mortalität, Morbidität, Tagesschläfrigkeit mittels Epworth Sleepiness Scale (ESS), and a detailed table for 'Änderung Baseline^a zu Final^b' with columns for N, Mittelwert (SD) [%], and adjustierte Differenz^c [95 %-KI] p-Wert.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infotseite.



Studie	Zu bewertendes Arzneimittel Pitolisant		Kontrolle Placebo		Kontrolle Modafinil		Intervention vs. Kontrolle
	n	ESS (95 %-KI)	n	ESS (95 %-KI)	n	ESS (95 %-KI)	
HARMONY Ibis (EIT-Population)	67	-4,5 (4,7) [-25,1]	32	-3,6 (5,6) [-20,0]	65	-7,8 (5,9) [-43,3]	Pitolisant vs. Placebo -2,12 [-4,10; -0,14] 0,036 Pitolisant vs. Modafinil 2,83 [1,10; 4,55]; ^{d, f} -

a Baseline: $ESS (V2 + V3)/2$ oder $ESS (V1 + V3)/2$ falls V2 fehlt oder $ESS (V1 + V2)/2$ falls V3 fehlt.

b Final: $ESS (V6 + V7)/2$ oder LOCF falls V7 fehlt.

c Lineares gemischtes Modell (für ESS-Baseline, Behandlung und Zentrum adjustiert).

d Bei der festgelegten Nichtunterlegenheitsgrenze von 2 Punkten muss die Hypothese der Nichtunterlegenheit von Pitolisant im Vergleich zu Modafinil abgelehnt werden, da die untere Grenze des KI der adjustierten Differenz diesen Grenzwert überschreitet.

e Ergebnisse der PP-Population (n = 54): adjustierte Differenz -0,02; 95 %-KI [-2,9; 2,9].

f Für einheitliche Berechnung der Differenz zwischen Pitolisant vs. Modafinil wurden die Vorzeichen gemäß HARMONY I gewechselt. Ergebnisse der PP-Population (n = 122): adjustierte Differenz -2,40; 95 %-KI [-4,21; -0,58].

Abkürzungen: EIT: extended Intent-to-Treat; IT: Intent-to-Treat; LOCF: last observation carried forward; SD: Standardabweichung; n: Patientenzahl, KI: Konfidenzintervall; V: Visite (entspricht Erhebungszeitpunkt)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel Pitolisant		Kontrolle Placebo		Kontrolle Modafinil		Intervention vs. Kontrolle
	n	ESS (95 %-KI)	n	ESS (95 %-KI)	n	ESS (95 %-KI)	

Responderanalyse ESS (sekundärer Endpunkt)

ESS-Final ≤ 10

Studie	N	Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Relatives Risiko ^g [95 %-KI] p-Wert
		n (%)	N	n (%)	N	n (%)		
HARMONY I (IT-Population)	31	14 (45,2)	30	4 (13,3)	33	15 (45,5)	Pitolisant vs. Placebo 3,0 [1,1; 7,7] 0,026 Pitolisant vs. Modafinil 1,1 [0,94; 1,4] 0,908	
HARMONY Ibis (EIT-Population)	67	46 (68,7)	32	14 (43,8)	65	50 (76,9)	Pitolisant vs. Placebo 1,67 ^h [1,15; 2,44] 0,007 Pitolisant vs. Modafinil 1,10 ^h [0,91; 1,33] 0,331	

g Poisson-Regression (für ESS-Baseline, Behandlung und Zentrum adjustiert).

h Umkehrwerte berechnet.

Abkürzungen: EIT: extended Intent-to-Treat; IT: Intent-to-Treat; n: Patientenzahl, KI: Konfidenzintervall.

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel Pitolisant		Kontrolle Placebo		Kontrolle Modafinil		Intervention vs. Kontrolle
	n	Verhältnis (Final/Baseline) ^{j, k}	n	Verhältnis (Final/Baseline) ^{j, k}	n	Verhältnis (Final/Baseline) ^{j, k}	

Tägliche Kataplexie-Raten (komplett und partiell)^l

Studie	N	Verhältnis (Final/Baseline) ^{j, k}		Verhältnis (Final/Baseline) ^{j, k}		Verhältnis (Final/Baseline) ^{j, k}		Relatives Risiko ^l [95 %-KI] p-Wert
		n	Verhältnis (Final/Baseline) ^{j, k}	n	Verhältnis (Final/Baseline) ^{j, k}	n	Verhältnis (Final/Baseline) ^{j, k}	
HARMONY I (IT-Population)	20	0,35	14	0,92	23	0,64	Pitolisant vs. Placebo 0,38 [0,16; 0,93] 0,034 Pitolisant vs. Modafinil 0,54 [0,24; 1,23] 0,138	



Studie	Zu bewertendes Arzneimittel Pitolisant		Kontrolle Placebo		Kontrolle Modafinil		Intervention vs. Kontrolle adjustierte Differenz ⁿ [95 %-KI] p-Wert
	N	Änderung Baseline zu Final ^m Mittelwert (SD) absolut	N	Änderung Baseline zu Final ^m Mittelwert (SD) absolut	N	Änderung Baseline zu Final ^m Mittelwert (SD) absolut	
HARMONY Ibis	12	0,85 (3,75)	5	0,59 (1,16)	14	-0,33 (1,02)	Pitolisant vs. Placebo -1,00 [-2,12; 0,128] 0,077 Pitolisant vs. Modafinil 0,05 [-0,55; 0,65] 0,865

i Die tägliche Kataplexie-Rate wurde aus dem Quotienten der Anzahl der Kataplexie-Anfälle in einer bestimmten Periode und der Anzahl der Tage dieser Periode berechnet. Hier nur berichtet für Subgruppen mit Kataplexieanfällen.

j Fehlende Werte (keine Ereignisse) wurden durch 0,5/Anzahl der Tage ersetzt.

k Verhältnis der geometrischen Mittelwerte.

l Quasi-Poisson-Regressionsmodell (adjustiert für Werte zu Beginn der Studie und Behandlung).

m Imputation fehlender Werte nicht berichtet.

n Lineares gemischtes Modell (für Kataplexien zu Beginn der Studie, Behandlung und Zentrum adjustiert).

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Patientenzahl; SD: Standardabweichung

Endpunkt	Zu bewertendes Arzneimittel Pitolisant		Kontrolle Placebo		Kontrolle Modafinil	
Häufigkeit und Schwere der Narkolepsie-Symptome mittels Schlaftagebuch ^a						
HARMONY Ibis (EIT-Population): Es wurden keine Daten erhoben.						
HARMONY I (IT-Population)						
Unvermeidbare Tagesschlafanfälle und schwere Schläfrigkeit (pro Tag)						
	N	Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3)	N	Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3)	N	Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3)
Baseline	31	1,83 (1,29) 1,67 (0,75; 2,92)	30	1,52 (1,04) 1,33 (0,75; 2,00)	33	1,71 (1,67) 1,29 (0,38; 2,29)
Final	30*	1,32 (1,34) 0,93 (0,33; 1,83)	28*	1,46 (1,37) 1,00 (0,43; 2,29)	31*	1,35 (1,54) 0,71 (0,33; 2,14)
Dauer unvermeidbarer Tagesschlafanfälle und schwerer Schläfrigkeit (Stunden pro Tag)						
Baseline	31	0,07 (0,04) 0,07 (0,04; 0,11)	30	0,05 (0,04) 0,04 (0,01; 0,07)	33	0,06 (0,05) 0,04 (0,02; 0,10)
Final	30*	0,04 (0,04) 0,02 (0,01; 0,08)	28*	0,04 (0,03) 0,04 (0,01; 0,06)	31*	0,04 (0,05) 0,03 (0,01; 0,06)
Dauer des Nachtschlafs (Stunden pro Tag)						
Baseline	31	0,38 (0,06) 0,36 (0,33; 0,40)	30	0,36 (0,05) 0,34 (0,32; 0,40)	33	0,35 (0,05) 0,36 (0,33; 0,38)
Final	30*	0,36 (0,05) 0,36 (0,34; 0,38)	28*	0,36 (0,03) 0,36 (0,34; 0,38)	31*	0,36 (0,08) 0,35 (0,32; 0,41)
Tägliche Kataplexie-Raten (komplett und partiell) ^b						
Baseline	31	0,79 (1,53) 0,13 (0; 0,75)	30	0,43 (0,74) 0 (0; 0,29)	33	0,76 (1,68) 0,09 (0; 0,78)
Final	30*	0,28 (1,11) 0 (0; 0)	28*	0,68 (1,66) 0 (0; 0,43)	31*	0,65 (1,62) 0 (0; 0,25)



Endpunkt	Zu bewertendes Arzneimittel Pitolisant		Kontrolle Placebo		Kontrolle Modafinil	
	N	Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3)	N	Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3)	N	Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3)
Tägliche Schlafparalyse-Raten						
Baseline	31	0,07 (0,24) 0 (0; 0)	30	0,1 (0,24) 0 (0; 0,07)	33	0,21 (0,22) 0 (0; 0,14)
Final	30*	0,01 (0,05) 0 (0; 0)	28*	0,03 (0,11) 0 (0; 0)	31*	0,08 (0,34) 0 (0; 0)
Tägliche Halluzinationen-Rate						
Baseline	31	0,05 (0,14) 0 (0; 0)	30	0,32 (1,17) 0 (0; 0,11)	33	0,15 (0,37) 0 (0; 0,05)
Final	30*	0,01 (0,06) 0 (0; 0)	28*	0,36 (1,86) 0 (0; 0)	31*	0,07 (0,22) 0 (0; 0)

o Es wurden nur deskriptive Daten dargestellt. Ein Test auf Signifikanz wurde nicht durchgeführt.

i Die tägliche Kataplexie-Rate wurde aus dem Quotienten der Anzahl der Kataplexie-Anfälle in einer bestimmten Periode und der Anzahl der Tage dieser Periode berechnet.

* Nur bei Abweichung von Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Personen angegeben.

Abkürzungen: EIT: extended Intent-to-Treat IT: Intent-to-Treat; n: Patientenzahl, Q1: 25 %-Quantil; Q3: 75 %-Quantil; SD: Standardabweichung

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel Pitolisant	Kontrolle Placebo	Kontrolle Modafinil	Intervention vs. Kontrolle			
Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS							
Änderung Baseline^p zu Final^q							
	N ^r	Mittelwert (SD), absolut Mittelwert (SD), in %	N ^r	Mittelwert (SD), absolut Mittelwert (SD), in %	N ^r	Mittelwert (SD), absolut Mittelwert (SD), in %	Adjustierte Differenz ^s [95 %-KI] p-Wert
HARMONY I (IT-Population)	26	8,9 (21,7) 43,0 (119,6)	24	3,0 (5,3) 4,8 (8,9)	27	13,5 (19,6) 50,7 (130,0)	Pitolisant vs. Placebo 5,0 [-2,40; 12,3] 0,1817 Pitolisant vs. Modafinil 1,7 [-6,4; 9,7] 0,6774
HARMONY Ibis (EIT-Population)	61	5,7 (15,5) 16,5 (49,4)	29	3,7 (14,5) 9,8 (38,3)	62	5,8 (13,1) 10,9 (25,2)	Pitolisant vs. Placebo 3,5 [-3,0; 10,1] 0,2853 Pitolisant vs. Modafinil -1,0 [-5,8; 3,9] 0,6953

p Baseline = Visite 3.

q Final = Visite 7.

r Nur bei Abweichungen von der IT-Anzahl oder von der Anzahl der Eingeschlossenen angegeben.

s Lineares gemischtes Modell (für ESS-Baseline und Zentrum adjustiert).

Abkürzungen: (E)IT: (extended) Intent-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Patientenzahl, SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala

Endpunkt	Zu bewertendes Arzneimittel Pitolisant	Kontrolle Placebo	Kontrolle Modafinil	Intervention vs. Kontrolle
Lebensqualität				
Keine Daten erhoben.				



Endpunkt	Zu bewertendes Arzneimittel Pitolisant		Kontrolle Placebo		Kontrolle Modafinil		Intervention vs. Kontrolle
Sicherheit							
HARMONY I (IT-Population)^t							
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
UE ^u	31	19 (61,3)	30	18 (60,0)	33	23 (69,7)	k. A.
schwere UE ^v	31	2 (6,5)	30	1 (3,3)	33	6 (18,2)	k. A.
SUE ^v	31	2 (6,5)	30	1 (3,3)	33	2 (6,1)	k. A.
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ^v	31	0	30	4 (13,3)	33	4 (12,1)	k. A.
UE, das zum Tod führte	31	0	30	0	33	0	k. A.
HARMONY Ibis (EIT-Population)							
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko ^w [95 %-KI] p-Wert
UE ^x	67	34 (50,7)	33	13 (39,4)	65	31 (47,7)	k. A.
schwere UE	67	11 (16,4)	33	0	65	5 (7,7)	Pitolisant vs. Modafinil 2,13 [1,10; 4,12] 0,024
SUE	67	0	33	0	65	0	k. A.
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	67	5 (7,5)	33	1 (3,0)	65	2 (3,1)	Pitolisant vs. Placebo 2,46 [0,44; 13,8] 0,305 Pitolisant vs. Modafinil 2,43 [0,88; 6,71] 0,088
UE, das zum Tod führte	67	0	33	0	65	0	k. A.

t Ein Test auf Signifikanz wurde für die IT-Population nicht durchgeführt.

u Hier UE mit Beginn an oder nach Visite 3 (Ende der Basisperiode) entspricht TEAE; vgl. Fußnote x.

v Wie im Studienprotokoll geplant, wurden die Analysen zu UE im Studienbericht für die IT-Population dargestellt. Hier fehlen jedoch die Effektschätzer für die Gruppenvergleiche. Diese wurden post hoc mit Daten der EIT-Population durchgeführt. Diese enthält eine zusätzliche Person in der Pitolisant-Gruppe, die aber nie eine Dosis des Wirkstoffs eingenommen hat.

w Poisson-Regression (Zentrum adjustiert).

x Hier „treatment emergent adverse event“ (TEAE).

Abkürzungen: EIT: extended Intent-to-Treat IT: Intent-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Patientenzahl; (S)UE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se.

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

ca. 15 000 bis 30 000 Patienten

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

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



4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Pitolisant	6 868,94 € – 13 737,87 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 19. Januar 2017 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Januar 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Pitolisant zur Behandlung von 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 Halbs. 1 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 pharmazeutische Unternehmer hat am 29. Juli 2016 ein Dossier zum Wirkstoff Pitolisant eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. November 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzens des Arzneimittels"

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Pitolisant](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pitolisant

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Pitolisant
- **Handelsname:** Wakix®
- **Therapeutisches Gebiet:** Narkolepsie (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bioprojet Pharma SARL
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2016
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.11.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.11.2016
- **Beschlussfassung:** Ende Januar 2017
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2016-08-01-D-250)

- **Modul 1 (535,6 kB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1653/2016-07-28_Modul1_Pitolisant.pdf)
- **Modul 2 (436,2 kB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1654/2016-07-28_Modul2_Pitolisant.pdf)

- **Modul 3 (1,1 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1655/2016-07-28_Modul3A_Pitolisant.pdf)
- **Modul 4 (4,7 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1656/2016-07-28_Modul4A_Pitolisant.pdf)

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.11.2016 veröffentlicht:

- **Nutzenbewertung G-BA (1,2 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1657/2016-08-01_Nutzenbewertung-G-BA_Pitolisant-D-250.pdf)
- **Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG (90,8 kB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1658/2016-08-01_Bewertung_Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Pitolisant-D-250.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.11.2016
- Mündliche Anhörung: 05.12.2016
Bitte melden Sie sich bis zum 28.11.2016 per E-Mail
(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/Informationen/nutzenbewertung/) (<https://www.g-ba.de/Informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word (155,5 kB, Word)**
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.11.2016** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/Informationen/nutzenbewertung/) einzureichen: <https://www.g-ba.de/Informationen/nutzenbewertung/> (<https://www.g-ba.de/Informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Pitolisant%20-%202016-08-01-D-250>) mit

Betreffzeile *Stellungnahme - Pitolisant - 2016-08-01-D-250*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 05.12.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 28.11.2016 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende Januar 2017). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 05.12.2016 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Pitolisant

Stand: 23.11.2016

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bioprojet Pharma SARL	21.11.2016
Prof. Mayer, Hephata Hessisches Diakoniezentrum e. V.	22.11.2016
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.11.2016
Dr. Kallweit, HELIOS Klinik Hagen Ambrock	22.11.2016

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bioprojet Pharma SARL						
Lehert, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Schwartz, Hr. Prof. Dr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Toussaint, Hr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Ritz-Jansen, Fr. Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Grauer, Hr. (Dolmetscher)	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Bentin, Fr. (Dolmetscherin)	nein	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Levin, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Dr. Kallweit, HELIOS Klinik Hagen Ambrock						
Kallweit, Hr. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Bioprojet Pharma SARL

Datum	21.11.2016
Stellungnahme zu	Pitolisant/Wakix®
Stellungnahme von	Bioprojet Pharma SARL

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bioprojet Pharma SARL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei Pitolisant (Wakix[®]) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie. Die europäische Zulassung für Wakix[®] wurde am 31. März 2016 erteilt. Pitolisant hat durch das <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i> (COMP) der <i>European Medicines Agency</i> (EMA) am 10. Juli 2007 den Status eines Orphan Drug erhalten, welcher mit der Zulassung bestätigt wurde [1].</p> <p>Am 1. August 2016 hat Bioprojet Pharma SARL (im Weiteren: Bioprojet) ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung von Wakix[®] nach § 35a SGB V eingereicht. Die Nutzenbewertung durch den G-BA wurde am 01.11.2016 veröffentlicht.</p> <p>Die Stellungnahme von Bioprojet bezieht sich im Allgemeinen auf die folgenden vier Sachverhalte der Nutzenbewertung von Pitolisant:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Unklarheiten in den Studienberichten 2. Stellenwert der Studie HARMONY Ibis 3. Stellenwert der Zulassungsstudien HARMONY CTP und HARMONY III 4. Ergänzende Daten aus dem deutschen Härtefallprogramm, dem französischen ATU-Programm und einer Netzwerk-Metaanalyse 	
<p>1. Unklarheiten in den Studienberichten</p> <p><u>G-BA Statement</u> In seiner Nutzenbewertung spricht der G-BA einige Unklarheiten in den Studienberichten sowie Ungenauigkeiten in der Berichterstattung der Ergebnisse an.</p>	<p>Die Anmerkungen zu den Studienberichten werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine konkreten Auswirkungen auf die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Bioprojet Pharma SARL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Stellungnahme</u></p> <p>Bioprojet ist sich der angesprochenen Schwierigkeiten in den Studienberichten bewusst. Bioprojet hat im Rahmen der Dossiererstellung versucht möglichst vieler dieser Unklarheiten aufzulösen. Dies ist Bioprojet für einige Aspekte gelungen, aber es war leider nicht für alle Aspekte möglich.</p> <p>Im Pitolisant-Nutzendossier wird auf Seite 39 des Moduls 4 darauf hingewiesen, dass im Rahmen des Zulassungsverfahrens und gemäß Anforderungen des Nutzendossiers neue und ergänzende Berechnungen durchgeführt wurden. Im Zuge dieser Berechnungen wurde versucht bestehende Unklarheiten oder Fehler in den Auswertungen zu beheben. Diese neuen Datenblätter wurden dem Dossier in Modul 5 beigelegt. Dieses Vorgehen erklärt auch, warum, wie in der Nutzenbewertung u. a. auf Seite 57 angemerkt wurde, Teile der vorab geplanten Analysen <i>post hoc</i> durchgeführt wurden und lediglich als ergänzende Dokumente zu den Studienberichten vorlagen. Dies geschah nicht, um den Eindruck einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung zu erwecken, sondern um den Anforderungen des Nutzendossiers zu entsprechen und bestehende Unklarheiten – sofern möglich – zu minimieren. Bioprojet würde es begrüßen, wenn diese neuen Auswertungen in der Nutzenbewertung von Pitolisant auch berücksichtigt werden.</p> <p>Die angesprochenen Schwierigkeiten haben aus Sicht von Bioprojet jedoch keinen wesentlichen Einfluss auf die Nutzenbewertung von Pitolisant. Dies wurde vom G-BA in der Nutzenbewertung auch bestätigt (Seite 57 Nutzenbewertung des G-BA).</p> <p>Der enorme therapeutische Wert von Pitolisant liegt insbesondere darin, dass Pitolisant eine wirksame und sichere Behandlungsalternative für</p>	

Stellungnehmer: Bioprojet Pharma SARL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie bietet. Bei den derzeit verfügbaren Therapien der Wahl zur Behandlung der Tages-schläfrigkeit (Modafinil) bzw. der Kataplexien (Natriumoxybat) handelt es sich um Arzneimittel mit zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen und Sicherheitsbedenken.</p> <p>Modafinil, dem Mittel erster Wahl zur Behandlung von Erwachsenen mit exzessiver Schläfrigkeit, wird insbesondere mit schweren Hautreaktionen und psychischen Symptomen, wie Psychosen, Manien, Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Suizidgedanken und aggressivem Verhalten in Verbindung gebracht [2]. Eine weitere Sicherheitsbewertung des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA führte zu einer Einschränkung des Indikationsgebietes für Modafinil auf Erwachsene mit exzessiver Schläfrigkeit, die mit Narkolepsie mit und ohne Kataplexie einhergeht. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Modafinil wurde für weitere ursprünglich zugelassene Anwendungsgebiete nicht länger als günstig angesehen [3, 4].</p> <p>Im Gegensatz zu Modafinil führt Pitolisant <u>nicht</u> zu einer erhöhten Ausschüttung von Dopamin im Nucleus accumbens, einem Kerngebiet im Striatum, welches ein wichtiger Teil des Belohnungssystems des Gehirns darstellt und mitverantwortlich ist für die Entstehung von Sucht [5-7].</p> <p>Natriumoxybat, dem Mittel erster Wahl zur Behandlung der Narkolepsie mit Kataplexie, ist ein Betäubungsmittel, welches ein hohes Sucht- und Missbrauchspotential hat und auch als „k.o.-Tropfen“ oder potentes Narkotikum bekannt ist. Natriumoxybat hat nur eine sehr geringe therapeutische Breite. Überdosierungen können schon mit der ersten Einnahme zu Bewusstlosigkeit und Koma führen. In der Fachinformation wird insbesondere auf das Risiko des Auftretens einer Atemdepression,</p>	

Stellungnehmer: Bioprojet Pharma SARL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auf die mögliche Dämpfung des Zentralnervensystems und auf das Missbrauchspotential hingewiesen [8]. Auch schwere psychotische Symptome wurden durch die Behandlung mit Natriumoxybat berichtet [9].</p> <p>Ein weiterer Vorteil von Pitolisant liegt in der Anwendung. Während Pitolisant nur einmal täglich eingenommen wird, muss Natriumoxybat zweimal täglich eingenommen werden: beim Zubettgehen und 2,5 bis 4 Stunden später nochmals. Das bedeutet, dass die Patienten, die bereits unter einem gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus leiden, sich für die zweite Dosis einen Wecker stellen und ihren Schlaf unterbrechen müssen. Zudem besteht bei Natriumoxybat die Gefahr der Falschdosierung durch den Patienten. Natriumoxybat ist lediglich in einer hochkonzentrierten Lösung verfügbar, die der Patient vor dem Zubettgehen eigenständig in Wasser verdünnen muss [8]. Hierbei kann es zu Fehlern in der Berechnung der Dosis kommen, was in der Vergangenheit bereits zu Fehldosierungen geführt hat [10].</p> <p>Es besteht im Therapiefeld der Narkolepsie somit ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf an einer wirksamen und sicheren Behandlungsalternative. Dieser Bedarf wird mit Pitolisant gedeckt. Die EMA hat das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis mit der Zulassung bestätigt [11]. Auch das BfArM hat mit der Genehmigung des Härtefallprogramms für Pitolisant den enormen Wert von Pitolisant bestätigt und den Patienten, für die es keine therapeutische Alternativen mehr gab, den Zugang zu Pitolisant schon vor der Zulassung ermöglicht.</p>	
2. Stellenwert der Studie HARMONY Ibis	Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Orphan Drugs mit Umsatz unter 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Statement</u> In der Nutzenbewertung des G-BA wird der Studie HARMONY Ibis die gleiche Aussagekraft hinsichtlich der Wirksamkeit wie der Studie HARMONY I zugesprochen. Dies ist aus der Sicht von Bioprojet nicht nachvollziehbar. Auf die diesbezüglichen Erläuterungen im Nutzendossier von Pitolisant wird an keiner Stelle eingegangen.</p> <p><u>Stellungnahme</u> In der pivotalen Studie HARMONY I war Pitolisant in einer Dosierung von 10 mg, 20 mg und 40 mg täglich erlaubt. In der Studie HARMONY Ibis hingegen waren die täglichen Dosierungen von 5 mg, 10 mg und 20 mg Pitolisant erlaubt. Aus weiteren Auswertungen, der unter „spezifische Aspekte“ dieser Stellungnahme angesprochenen Metaanalyse der beiden Studien HARMONY I und HARMONY Ibis, geht jedoch hervor, dass 40 mg Pitolisant täglich die klinisch wirksamste Dosis darstellt [12]. Auch in der Studie HARMONY CTP und insbesondere in der Langzeitstudie HARMONY III hat sich gezeigt, dass die meisten Patienten 40 mg Pitolisant erhielten und dies die am häufigste verwendete Dosis mit der maximalen Wirksamkeit von Pitolisant ist.</p> <p>Tabelle 1 zeigt eine Verteilung der Dosierung der Patienten zum Ende der Studie bezogen auf die für die Nutzenbewertung relevanten Studien. Aus dieser Tabelle lässt sich ablesen, dass die große Mehrheit der Patienten auf 40 mg Pitolisant eingestellt war.</p> <p>Tabelle 1: Übersicht über die maximale tägliche Dosierung bzw. stabile tägliche</p>	<p>des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz. Für diese Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollten vergleichende Daten herangezogen werden.</p> <p>Der Bewertung des Zusatznutzens liegen die pivotalen, zulassungsbe gründenden Phase-III-Studien HARMONY I und HARMONY Ibis sowie die supportiven Studien HARMONY CTP und eine Zwischenauswertung der laufenden HARMONY III Langzeitbeobachtungsstudie zugrunde. Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pitolisant liegen aus den zulassungsbe gründenden Studien Ergebnisse zur Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>Zur Studie HARMONY Ibis ist anzumerken, dass es sich um eine zulassungsbe gründende Studie handelt.</p> <p>Hervorzuheben sind an dieser Stelle die Daten zu unerwünschten Ereignissen aus den zulassungsbe gründenden Studien, u.a. aus der Studie HARMONY Ibis:</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Bioprojet Pharma SARL

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
Dosierungen in den Zulassungsstudien mit Pitolisant in der Indikation Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie				
	5 mg Pitolisant % (n/N)	10 mg Pitolisant % (n/N)	20 mg Pitolisant % (n/N)	40 mg Pitolisant % (n/N)
HARMONY I¹	nicht vorgesehen	6,5 % (2/31)	25,8 % (8/31)	61,3 % (19/31)
HARMONY Ibis²	1,5 % (1/67)	20,9 % (14/67)	74,6 % (50/67)	nicht vorgesehen
HARMONY CTP³	0	13,0 % (7/54)	16,7 % (9/54)	64,8 % (35/54)
HARMONY IV⁴	0	7,7 % (2/26)	11,5 % (3/26)	80,8 % (21/26)
HARMONY III⁵	1,0 % (1/98)	1,0 % (1/98)	10,2 % (10/98)	88,8 % (87/98)
<p>n: Anzahl der Patienten mit Ereignis (Patienten, die die entsprechende Dosierung in der Studie erhalten haben), N= Gesamtzahl der Patienten in der Studie</p> <p>¹ Anzahl der Patienten, die eine stabile Dosierung in den letzten 6 Wochen der Studie erhielten. Zwei Patienten erhielten keine stabile Dosierung.</p> <p>² Maximale Dosierung, die während der Behandlungsphase verabreicht wurde.</p> <p>³ Stabile Dosierung von Visit V4 bis V6</p> <p>⁴ Maximale Dosierung, die während der Behandlungsphase verabreicht wurde.</p> <p>⁵ Maximale Dosierung, die in den ersten 12 Monaten der Studie verabreicht wurde. ATU (temporary use authorization) Patienten und therapie-naive Patienten. Die Angaben für 3 Patienten fehlten.</p>				
<p>Die Dosisverteilung von Pitolisant in der Studie HARMONY Ibis zeigt zusätzlich, dass die Mehrzahl der Patienten die in der Studie höchste zulässige Dosierung von 20 mg Pitolisant einnahmen, was darauf hindeutet, dass viele Patienten für eine weitere Dosiserhöhung in Frage gekommen wären.</p>				
<p>Bioprojet sieht die Studie HARMONY Ibis somit als nicht geeignet an,</p>				

Stellungnehmer: Bioprojet Pharma SARL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>um die Wirksamkeit von Pitolisant abschließend zu bewerten. In Kombination mit HARMONY I kann sie aber wertvolle Aussagen zu dem Dosis-Wirkungsverhältnis von Pitolisant liefern.</p> <p>Aus diesen Gründen wurden die Ergebnisse der Zulassungsstudie HARMONY Ibis im Nutzendossier von Bioprojet aus Transparenzgründen zwar für die jeweiligen patientenrelevanten Endpunkte dargestellt, jedoch wurden sie nicht für die Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der Wirksamkeit herangezogen. Die klinisch wirksamste Dosis von Pitolisant war in dieser Studie nicht vorgesehen, so dass diese Ergebnisse den tatsächlichen Nutzen hinsichtlich der Wirksamkeit von Pitolisant nicht gerecht werden. Hinsichtlich der Sicherheit von Pitolisant werden die Ergebnisse von HARMONY Ibis aber zur Bewertung des Zusatznutzens von Bioprojet berücksichtigt. In einer so seltenen Indikation wie der Narkolepsie, in der vergleichbar wenige Patienten im Rahmen klinischer Studien das zu bewertende Arzneimittel erhalten, gilt es alle verfügbaren Daten für die Gesamtbetrachtung der Sicherheit heranzuziehen. Im Umkehrschluss gilt hier aber natürlich auch, dass bei der Bewertung der Sicherheitsdaten aus HARMONY Ibis berücksichtigt werden muss, dass die höchste Pitolisant-Dosis von 40 mg nicht erlaubt war und dementsprechend eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.</p> <p>In der Gesamtschau sieht Bioprojet die Ergebnisse der HARMONY Ibis als nicht ausreichend aussagekräftig für die Bewertung der Wirksamkeit. Dies sollte bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p>	
<p>3. Stellenwert der Studien HARMONY CTP und HARMONY III</p> <p><u>Statement</u></p>	<p>Der Bewertung des Zusatznutzens liegen die pivotalen, zulassungsbe gründenden Phase-III-Studien HARMONY I und HARMONY Ibis sowie</p>

Stellungnehmer: Bioprojet Pharma SARL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Zusammenfassung der Bewertung und der Tabelle „zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse“ finden die Ergebnisse der Zulassungsstudien HARMONY CTP und HARMONY III keine Berücksichtigung. Beide Studien werden in diesem Abschnitt vom G-BA zwar genannt und als relevant für die Nutzenbewertung von Pitolisant eingestuft, jedoch fließen die Ergebnisse nicht in die abschließende Bewertung mit ein.</p> <p>Laut G-BA ist die Studie HARMONY CTP „wegen des fehlenden aktiven Komparators weniger für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet“ (Nutzendossier des G-BA, Seite 57). Auf die Besonderheit der Therapiesituation in der Narkolepsie und der Argumentation im Nutzendossier, die näher auf den fehlenden aktiven Komparator eingeht, wird allerdings nicht eingegangen.</p> <p><u>Stellungnahme</u></p> <p>Die Studien HARMONY CTP und HARMONY III spielen eine wichtige Rolle im klinischen Entwicklungsprogramm von Pitolisant. Daher ist Bioprojet der Ansicht, dass diese insbesondere vor dem Hintergrund der Problematik bestehender Therapiealternativen bewertet werden und in die Nutzenbewertung mit einfließen sollten.</p> <p><i>Relevanz der Studie HARMONY CTP</i></p> <p>HARMONY CTP wurde primär konzipiert, um die Wirksamkeit von Pitolisant hinsichtlich der Verbesserung von Kataplexien zu untersuchen. Aus diesem Grund wurden nur Patienten eingeschlossen, die zu Studienbeginn bereits Kataplexien aufwiesen.</p> <p>Bisher galt Natriumoxybat (Xyrem®) als Mittel der Wahl zur Behandlung der Narkolepsie mit Kataplexie. Auf die bestehenden schwerwiegenden Sicherheitsbedenken von Natriumoxybat wurde bereits im „Allgemeine Aspekte 1.“ dieser Stellungnahme näher eingegangen. Eine direkt ver-</p>	<p>die supportiven Studien HARMONY CTP und eine Zwischenauswertung der laufenden HARMONY III Langzeitbeobachtungsstudie zugrunde.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Bioprojet Pharma SARL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gleichende Studie mit Natriumoxybat als Komparator wurde aus mehreren Gründen als unethisch bewertet. Natriumoxybat muss zweimal pro Nacht eingenommen werden (vor dem zu Bett gehen und 2 bis 4 Stunden nach dem Einschlafen). Dieses Behandlungsregime könnte zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen, da das Schlafprofil von Patienten, die Pitolisant erhalten und nachts aufstehen müssen um die Placebo-Dosis einzunehmen, zusätzlich zu der bereits vorhandenen Schlafproblematik gestört wird. Zudem könnte der sedierende Effekt von Natriumoxybat, den die Patienten in der Regel bemerken, die Verblindung gefährden. Bei Natriumoxybat handelt es sich außerdem um ein Betäubungsmittel, welches ein Sucht- und Missbrauchspotential birgt und, wie im „Allgemeine Aspekte 1.“ dieser Stellungnahme bereits angedeutet wurde, einen sehr geringe sichere therapeutische Breite hat. Überdosierungen können zu Bewusstlosigkeit und Koma führen [8]. Aus diesen Gründen war es nicht möglich eine aktiv kontrollierte Studie mit Pitolisant und Natriumoxybat im Vergleichsarm durchzuführen. Für Patienten mit Kataplexie wurde daher die Studie HARMONY CTP, eine Placebo-kontrollierte RCT, durchgeführt. Die Ergebnisse der Studie bestätigten die statistisch signifikante Reduktion der wöchentlichen Kataplexie-Rate, die statistisch signifikante Verbesserung der Tagesschläfrigkeit (mittels <i>Epworth Sleepiness Scale</i>, ESS und Multiple-Wachbleibetest, MWT) bei einem gleichzeitig sicheren Nebenwirkungsprofil.</p> <p><i>Relevanz der Studie HARMONY III</i> Bei den bestehenden Therapieoptionen zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie handelt es sich um Arzneimittel, die mit schweren Nebenwirkungen in Verbindung stehen, auf die im „Allgemeine Aspekte 1.“ dieser Stellungnahme bereits näher eingegangen wurde. Der enorme therapeutische Wert von Pitolisant liegt insbesondere in der</p>	

Stellungnehmer: Bioprojet Pharma SARL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vermeidung dieser schwerwiegenden Nebenwirkungen. Daher sind die Ergebnisse der Langzeitstudie HARMONY III von besonderem Interesse für die Beurteilung des Zusatznutzens von Pitolisant.</p> <p>HARMONY III liefert neben den randomisierten, kontrollierten Studien HARMONY I, HARMONY Ibis und HARMONY CTP zusätzliche Informationen hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit von Pitolisant über einen längeren Zeitraum von 12 Monaten. Die Studie HARMONY III bietet zusätzlich die Möglichkeit, die Langzeitwirkung von Pitolisant zu untersuchen und die Ergebnisse aus einem „natürlichen Setting“ mit den Ergebnissen der kürzeren RCTs zu vergleichen. Diese Langzeitdaten sind durch die angesprochenen Sicherheitsbedenken bestehender Therapiealternativen sowohl für den behandelnden Arzt als auch für den Patienten von größter Relevanz.</p> <p>Vor diesem Hintergrund sieht Bioprojet es für gerechtfertigt, dass die Ergebnisse der Studien HARMONY CTP und HARMONY III eine stärkere Gewichtung und Berücksichtigung in der Nutzenbewertung von Pitolisant findet.</p>	
<p>4. Ergänzende Daten aus dem deutschen Härtefallprogramm, dem französischen ATU-Programm und einer Netzwerk-Metaanalyse</p> <p><i>Härtefallprogramm in Deutschland</i></p> <p>Das Härtefallprogramm wurde am 06. Februar 2015 initiiert und am 19. Januar 2016 um ein weiteres Jahr verlängert. Es lief bis zum 31. Juli 2016 und endete mit dem Markteintritt von Pitolisant in Deutschland (01. August 2016). Das Härtefallprogramm wurde in drei deutschen Zentren durchgeführt. Im Zuge des Härtefallprogramms wurde Pitolisant bei Patienten in Fällen des Therapieversagens, der Kontraindikation oder Unverträglichkeit anderer pharmakologischer Behandlungen ein-</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Bioprojet Pharma SARL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gesetzt. Insgesamt wurden 88 Patienten mit Pitolisant im Rahmen des Härtefallprogramms behandelt. Derzeit liegt eine Interimsanalyse von 77 dieser Patienten (48 Frauen) vor. Das Durchschnittsalter lag bei 40,3 Jahren bei einer Spanne von 18 bis 67 Jahren. Die mittlere Erkrankungsdauer lag bei $21,1 \pm 12,4$ Jahren. Typ 1 Narkolepsie (Narkolepsie mit Kataplexie) wurde bei 66 % der Patienten (n=51) diagnostiziert und bei 34 % (n=26) der Patienten mit Typ 2 Narkolepsie. Bei 42 % der Patienten (n=32) wurde die Behandlung durch eine unzureichende Wirksamkeit (n=21) oder Nebenwirkungen (n=11) abgebrochen. Unter den Patienten, die Pitolisant durchgehend eingenommen haben (n=45, 58 %), zeigten 69 % (n=31) eine leichte Verbesserung und 31 % (n=14) eine erhebliche Verbesserung in der Tagesschläfrigkeit, die mittels dem ESS-Fragebogen erhoben wurde. Bezüglich der Kataplexien zeigte sich in 13 % (n=6) eine Verschlechterung, in 24 % (n=11) eine Verbesserung und in 62 % (n=28) wurde keine Verbesserung oder Verschlechterung beobachtet. Bei den am häufigsten (n>3) beobachteten Nebenwirkungen handelt es sich um Schlaflosigkeit (23 %, n=18), abdominale Beschwerden/Übelkeit/Gastroösophageale Refluxkrankheit/Gastritis (15,5 %, n=12), Kopfschmerzen (10 %, n=8), Gewichtszunahme/erhöhter Appetit (6,5 %, n=5) und Depressionen (6,5 %, n=5). Bei den unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten handelt es sich um Depression (n=4), Schwindelgefühl/Verwirrtheit (n=2), Gewichtszunahme (n=2), Kopfschmerzen (n=1), Arthralgie/Myalgie (n=1), Hautausschlag/Erythem (n=1).</p> <p>Zusammenfassend zeigte Pitolisant im Härtefallprogramm insbesondere eine leicht bis moderate Verbesserung der Tagesschläfrigkeit und erwies sich als sichere Therapiealternative zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie. Diese Verbesserung ist insofern bemerkenswert, da im Härtefallprogramm nur Patienten eingeschlossen</p>	<p>hätten vorgelegt werden können.</p>

Stellungnehmer: Bioprojet Pharma SARL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wurden, bei denen bereits eine schwere Behinderung (Grad der Schädigungsfolgen (GdS) über 50) besteht. Dabei handelt es sich in der Regel um Patienten, die bereits eine lange Krankheitsgeschichte aufweisen und bei denen bestehende Therapieoptionen umfassend ausgeschöpft wurden, aber keine Linderung brachten.</p> <p>Diese Daten stammen aus einer Posterpräsentation zu dem Härtefallprogramm, welches im September auf dem Kongress der <i>European Sleep Research Society</i> von beteiligten Ärzten präsentiert wurde [13].</p> <p><i>ATU-Programm in Frankreich</i> Das französische ATU (<i>Temporary Authorisation for Use</i>)-Programm wurde 2010 initiiert. Bis September 2014 handelte es sich dabei um ein „nominative ATU“ (nATU, personenspezifisches ATU) und seit Oktober 2014 um ein „cohort ATU“ (cATU, gruppenspezifisches ATU). Es bezieht sich auf Erwachsene mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie bei fehlender Wirksamkeit, Unverträglichkeit oder Kontraindikation mit bestehenden Therapien. Bis zum 31. Dezember 2015 wurden 182 Patienten mit Narkolepsie in den cATU eingeschlossen, 67 Patienten kamen dabei aus dem nATU und 115 weitere („Pitolisant-naive“) Patienten wurden eingeschlossen. Die Dauer der Behandlung mit Pitolisant im Rahmen des cATU wird in Tabelle 2 dargestellt. Diese Daten zeigen, dass bereits Erfahrung mit der Langzeit-Anwendung von Pitolisant von 3 bis 6 Jahren besteht. Pitolisant erweist sich dabei auch für Patienten, für die bestehende Therapiealternativen aufgrund fehlender Wirksamkeit, Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht (mehr) in Frage kamen, als sehr wirksames und sicheres Arzneimittel. Dies wurde sowohl für den Einsatz von Pitolisant in der Monotherapie als auch in der Kombination mit einem oder mehreren Arzneimitteln (antikataplektische</p>	

Stellungnehmer: Bioprojet Pharma SARL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>Arzneimittel und/oder Psychostimulanzien) beobachtet, was den klinischen Wert von Pitolisant weiterhin unterstreicht.</p> <p>Tabelle 2: Dauer der Exposition mit Pitolisant im Rahmen des cATU</p> <table border="1" data-bbox="152 555 1077 667"> <thead> <tr> <th>Exposition mit Pitolisant</th> <th>< 1 Jahr</th> <th>1-2 Jahre</th> <th>2-3 Jahre</th> <th>3-4 Jahre</th> <th>4-5 Jahre</th> <th>5-6 Jahre</th> <th>6-7 Jahre</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anzahl der Patienten</td> <td>93</td> <td>52</td> <td>28</td> <td>6</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Patientencharakteristika</u> Bei den 182 Patienten handelt es sich um 106 (58,2 %) Frauen. Zu Beginn des cATU waren 51 (28 %) Patienten ≤ 30 Jahre alt und hatten einen mittleren ESS-Score von 13,5. Die Anamnese ergab in 121 (66,5 %) Patienten Kataplexien, in 26 (14 %) Patienten Halluzinationen und in 17 (9 %) Patienten eine Schlafähmung. Folgende Komorbiditäten wurden berichtet: 87 (55,8 %) der Patienten hatten Übergewicht (BMI ≥ 25), von denen 8 eine schwere Obesitas (BMI > 40) aufwiesen, 27 (15,1 %) Patienten litten unter Depressionen und 4 (2,2 %) Patienten hatten Diabetes Typ 2.</p> <p><u>Behandlung</u> Es erhielten 110 (69,4 %) Patienten 40 mg Pitolisant täglich und 65 (35,7 %) Patienten 20 mg täglich. Neben Pitolisant erhielten 102 (56 %) Patienten weitere Arzneimittel zur Behandlung der Tagesschläfrigkeit und der Kataplexien wie u. a. Modafinil, Natriumoxybat, Methyphenidat, Mazindol oder Melatonin. Insgesamt erhielten 40 (22%) dieser Patienten Antidepressiva zur Behandlung der Kataplexien (33 erhielten SSRIs und 7 Clomipramin).</p>	Exposition mit Pitolisant	< 1 Jahr	1-2 Jahre	2-3 Jahre	3-4 Jahre	4-5 Jahre	5-6 Jahre	6-7 Jahre	Anzahl der Patienten	93	52	28	6	0	2	1	
Exposition mit Pitolisant	< 1 Jahr	1-2 Jahre	2-3 Jahre	3-4 Jahre	4-5 Jahre	5-6 Jahre	6-7 Jahre										
Anzahl der Patienten	93	52	28	6	0	2	1										

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p><u>Wirksamkeit</u> Die Tagesschläfrigkeit wurde bei 44 Patienten mittels des ESS-Fragebogens zu verschiedenen Nachuntersuchungen erhoben. Die Ergebnisse werden in Tabelle 3 dargestellt. Die Untersuchung der Wirksamkeit hinsichtlich der Kataplexie-Rate war nicht möglich, da das ATU unter realen Bedingungen erfolgen soll und die Führung eines Patiententagebuchs nicht zulässig war.</p> <p>Tabelle 3: Ergebnisse der Untersuchung der Tagesschläfrigkeit mittels ESS im Rahmen des cATU</p> <table border="1" data-bbox="152 786 1088 1106"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">„Pitolisant-naive“ Patienten</th> <th colspan="2">Patienten, die aus dem nATU ins cATU gewechselt sind</th> </tr> <tr> <th>Pitolisant n=9 (47,4 %)^a</th> <th>Pitolisant+ * n=10 (52,6 %)^b</th> <th>Pitolisant n=6 (24 %)^c</th> <th>Pitolisant+ * n=19 (76 %)^d</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MW ESS_B</td> <td>16,11</td> <td>15,40</td> <td>16,40</td> <td>14,71</td> </tr> <tr> <td>MW ESS_F</td> <td>12,44</td> <td>13,80</td> <td>15,77</td> <td>13,42</td> </tr> <tr> <td>ESS (F-B)</td> <td>-3,67</td> <td>-1,60</td> <td>-1,23</td> <td>-12,9</td> </tr> </tbody> </table> <p>MW: Mittelwert, B: Baseline, F: Final, ESS: Epworth Sleepiness Scale, ATU: Autorisation Temporaire d'Utilisation (Temporary Use Authorization), M: Monat *: Patienten, die nicht nur Pitolisant erhielten, sondern auch weitere Arzneimittel zur Behandlung der Tagesschläfrigkeit und Kataplexie. ^a Nachuntersuchungen zu M3 (n=4), M6 (n=4), M9 (n=1) ^b Nachuntersuchungen zu M3 (n=6), M6 (n=3), M12 (n=1), M15 (n=1) ^c Nachuntersuchungen zu M3 (n=1), M6 (n=1), M9 (n=2), M12 (n=2) ^d Nachuntersuchungen zu M3 (n=3), M6 (n=6), M9 (n=4), M12 (n=6)</p>		„Pitolisant-naive“ Patienten		Patienten, die aus dem nATU ins cATU gewechselt sind		Pitolisant n=9 (47,4 %) ^a	Pitolisant+ * n=10 (52,6 %) ^b	Pitolisant n=6 (24 %) ^c	Pitolisant+ * n=19 (76 %) ^d	MW ESS_B	16,11	15,40	16,40	14,71	MW ESS_F	12,44	13,80	15,77	13,42	ESS (F-B)	-3,67	-1,60	-1,23	-12,9	
		„Pitolisant-naive“ Patienten		Patienten, die aus dem nATU ins cATU gewechselt sind																					
	Pitolisant n=9 (47,4 %) ^a	Pitolisant+ * n=10 (52,6 %) ^b	Pitolisant n=6 (24 %) ^c	Pitolisant+ * n=19 (76 %) ^d																					
MW ESS_B	16,11	15,40	16,40	14,71																					
MW ESS_F	12,44	13,80	15,77	13,42																					
ESS (F-B)	-3,67	-1,60	-1,23	-12,9																					

Stellungnehmer: Bioprojet Pharma SARL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																											
<p><u>Sicherheit</u> Fünf (2,7 %) der 182 Patienten berichteten 10 unerwünschte Ereignisse (siehe auch Tabelle 4). Elf (6 %) Patienten brachen die Behandlung mit Pitolisant ab: 5 (2,7 %) Patienten aufgrund fehlender Wirksamkeit, 3 (1,6 %) Patienten aufgrund unerwünschter Ereignisse und weitere 3 (1,6 %) Patienten aufgrund eigener Entscheidung des Patienten (u. a. Schwangerschaft). Es wurden keine schwerwiegenden Arzneimittelnebenwirkungen festgestellt.</p> <p>Tabelle 4: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (MedDRA) aus dem cATU</p> <table border="1" data-bbox="138 746 1099 1369"> <thead> <tr> <th>Organklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)</th> <th>Anzahl der UEs</th> <th>Intensität</th> <th>Therapieabbruch</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Erkrankung des Nervensystems</td> <td>3</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Kopfschmerzen</td> <td>1</td> <td>Moderat</td> <td>Ja</td> </tr> <tr> <td>Schlaflosigkeit</td> <td>1</td> <td>Moderat</td> <td>Ja</td> </tr> <tr> <td>Dyssomnie</td> <td>1</td> <td>Moderat</td> <td>Ja</td> </tr> <tr> <td>Psychiatrische Erkrankungen</td> <td>2</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Angst</td> <td>1</td> <td>Moderat</td> <td>Ja</td> </tr> <tr> <td>Depression</td> <td>1</td> <td>Schwerwiegend</td> <td>Ja</td> </tr> <tr> <td>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</td> <td>2</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Gewichtszunahme</td> <td>1</td> <td>Leicht</td> <td>Nein</td> </tr> <tr> <td>Oedem</td> <td>1</td> <td>Leicht</td> <td>Nein</td> </tr> <tr> <td>Erkrankungen der Haut und Unterhautzellgewebes</td> <td>1</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ausschlag</td> <td>1</td> <td>Moderat</td> <td>Ja</td> </tr> <tr> <td>Erkrankungen der Atem-</td> <td>1</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Organklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Anzahl der UEs	Intensität	Therapieabbruch	Erkrankung des Nervensystems	3			Kopfschmerzen	1	Moderat	Ja	Schlaflosigkeit	1	Moderat	Ja	Dyssomnie	1	Moderat	Ja	Psychiatrische Erkrankungen	2			Angst	1	Moderat	Ja	Depression	1	Schwerwiegend	Ja	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2			Gewichtszunahme	1	Leicht	Nein	Oedem	1	Leicht	Nein	Erkrankungen der Haut und Unterhautzellgewebes	1			Ausschlag	1	Moderat	Ja	Erkrankungen der Atem-	1						
Organklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Anzahl der UEs	Intensität	Therapieabbruch																																																									
Erkrankung des Nervensystems	3																																																											
Kopfschmerzen	1	Moderat	Ja																																																									
Schlaflosigkeit	1	Moderat	Ja																																																									
Dyssomnie	1	Moderat	Ja																																																									
Psychiatrische Erkrankungen	2																																																											
Angst	1	Moderat	Ja																																																									
Depression	1	Schwerwiegend	Ja																																																									
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2																																																											
Gewichtszunahme	1	Leicht	Nein																																																									
Oedem	1	Leicht	Nein																																																									
Erkrankungen der Haut und Unterhautzellgewebes	1																																																											
Ausschlag	1	Moderat	Ja																																																									
Erkrankungen der Atem-	1																																																											

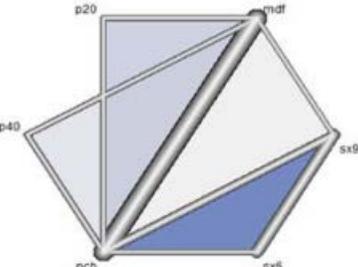
Stellungnehmer: Bioprojet Pharma SARL

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wege, des Brustraums und Mediastinums				
Brustkorbschmerz	1	Leicht	Nein	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1			
Schwitzen	1	Leicht	Nein	
<small>SOC: system organ class, PT: preferred term, UE: unerwünschte Ereignisse, cATU: cohort autorisation Temporaire d'Utilisation</small>				
<p><u>Zusammenfassung</u> Insgesamt zeigten insbesondere „Pitolisant-naive“ Patienten eine deutliche Verbesserung der Tagesschläfrigkeit im Vergleich zu Patienten, die mit Pitolisant in Kombination mit weiteren Arzneimitteln zur Behandlung der Tagesschläfrigkeit und Kataplexie behandelt wurden. Die Patienten, die bereits im nATU mit Pitolisant behandelt wurden, zeigten im Rahmen des cATU eine weitere Reduktion der Tagesschläfrigkeit, was die Langzeitwirkung von Pitolisant in einer Patientengruppe, für die es keine therapeutischen Alternativen mehr gab, bestätigt. Insgesamt erwies sich Pitolisant als sehr sicheres Arzneimittel. Es traten keine weiteren bisher unbekanntenen Nebenwirkungen auf und es ergaben sich keine Sicherheitsbedenken in Kombination mit Psychostimulanzien.</p>				
<p><u>Netzwerk-Metaanalyse</u> Die vorliegenden randomisierten klinischen Zulassungsstudien mit Pitolisant im Anwendungsgebiet Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie liefern zwar Evidenz zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Pitolisant, jedoch konnte in diesen Studien die Überlegenheit im Vergleich zu den beiden bestehenden Therapien, Modafinil und Natri-</p>				

Stellungnehmer: Bioprojet Pharma SARL

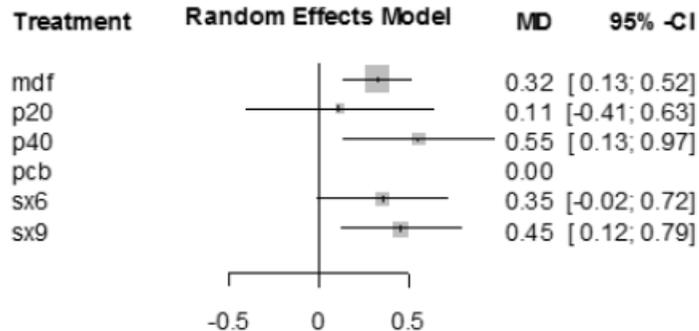
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>umoxybat, nicht gezeigt werden. Die Durchführung direkt vergleichender Studien mit Natriumoxybat sind aus ethischen Gründen nicht möglich (siehe auch „Allgemeine Aspekte 3.“ dieser Stellungnahme). Bioprojet hat aus diesem Grund eine Netzwerk-Metaanalyse durchgeführt. Ziel dieser Analyse war die Wirksamkeit hinsichtlich der Tages-schläfrigkeit und der Kataplexien sowie die Sicherheit von Pitolisant mit Modafinil und Natriumoxybat zu vergleichen. Die Netzwerk-Metaanalyse soll in Kürze zur Veröffentlichung eingereicht werden. Der erste Entwurf dieses Artikels sowie eine Zusammenfassung der Ergebnisse, die für diese Stellungnahme erstellt wurde, wurden beigefügt [14, 15]. Die Methodik der Netzwerk-Metaanalyse wird in beiden Dokumenten ausführlich beschrieben. Im Folgenden wird eine kurze Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse wiedergegeben.</p> <p><u>Netzwerk</u> Insgesamt wurden 14 Studien in die Netzwerk-Metaanalyse eingeschlossen (7 Studien mit Modafinil vs. Placebo, 3 Studien mit Natriumoxybat vs. Placebo, 1 Studie mit Pitolisant vs. Placebo und 3 Studien mit multiplen Vergleichen mit Placebo, Modafinil und Natriumoxybat). Das Netzwerk ist in Abbildung 1 dargestellt. Insbesondere die Endpunkte ESS (<i>Epworth Sleepiness Scale</i>) und MWT (<i>Multiple Wachbleibetest</i>) zur Erfassung der Tagesschläfrigkeit sowie die selbst-berichtete Anzahl der Kataplexien wurden in diesen Studien erhoben und verglichen. Diese Endpunkte wurden sowohl einzeln betrachtet als auch kombiniert mittels eines Z-Scores („Narkolepsie-Index“). Zusätzlich wurde der Endpunkt Sicherheit in allen Studien betrachtet und verglichen. Mittels eines globalen Nutzen-Risiko-Index, der auf der Summe der mittleren Z-Scores des ESS, MWTs, der Kataplexie-Rate und des Sicherheitsindex pro Studie basiert, wurden die Ergebnisse der unterschiedlichen Studien zusätzlich verglichen.</p>	

Stellungnehmer: Bioprojet Pharma SARL

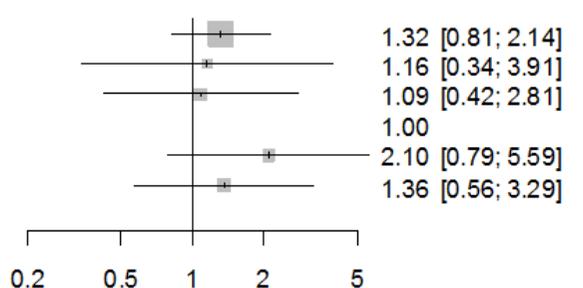
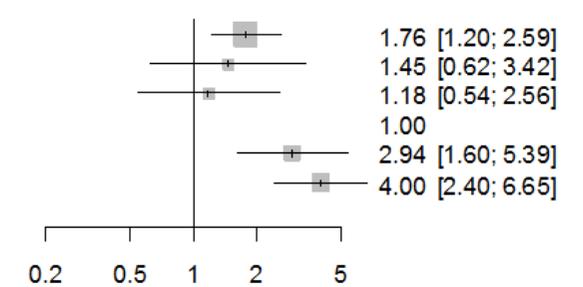
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 <p>Abbildung 1: Netzwerk der Metaanalyse. Die Stichprobengröße ist für den Vergleich Placebo (pcb) vs. Modafinil (mdf) am größten. Pitolisant 20 mg (p20) bzw. 40 mg (p40) können nur indirekt über Modafinil und Placebo verglichen werden.</p> <p>Die Ergebnisse der Netzwerk-Metaanalyse zeigen für den Narkolepsie-Index und den globalen Nutzen-Risiko-Index, dass Pitolisant in der Dosierung von 40 mg täglich die wirksamste und sicherste Behandlungsoption im Vergleich zu Modafinil und Natriumoxybat darstellt [14, 15].</p> <p><u>Ergebnisse der einzelnen und kombinierten Endpunkte</u></p> <p><u>1. Tagesschläfrigkeit mittels ESS</u> Neun der 14 Studien lieferten Ergebnisse zum Endpunkt Tagesschläfrigkeit, der mittels ESS erhoben wurde. Den höchsten Behandlungseffekt zeigte Pitolisant in einer Dosierung von 40 mg täglich, gefolgt von Modafinil und Natriumoxybat (9 g/Tag) (siehe auch Abbildung 2).</p>	

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>Random Effects Model</th> <th>MD</th> <th>95% -CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mdf</td> <td></td> <td>-2.61</td> <td>[-3.66; -1.55]</td> </tr> <tr> <td>p20</td> <td></td> <td>-0.14</td> <td>[-2.79; 2.51]</td> </tr> <tr> <td>p40</td> <td></td> <td>-3.02</td> <td>[-5.12; -0.91]</td> </tr> <tr> <td>pcb</td> <td></td> <td>0.00</td> <td>[-2.79; 2.51]</td> </tr> <tr> <td>sx6</td> <td></td> <td>-0.21</td> <td>[-3.52; 3.11]</td> </tr> <tr> <td>sx9</td> <td></td> <td>-2.01</td> <td>[-4.45; 0.42]</td> </tr> </tbody> </table>	Treatment	Random Effects Model	MD	95% -CI	mdf		-2.61	[-3.66; -1.55]	p20		-0.14	[-2.79; 2.51]	p40		-3.02	[-5.12; -0.91]	pcb		0.00	[-2.79; 2.51]	sx6		-0.21	[-3.52; 3.11]	sx9		-2.01	[-4.45; 0.42]	
Treatment	Random Effects Model	MD	95% -CI																										
mdf		-2.61	[-3.66; -1.55]																										
p20		-0.14	[-2.79; 2.51]																										
p40		-3.02	[-5.12; -0.91]																										
pcb		0.00	[-2.79; 2.51]																										
sx6		-0.21	[-3.52; 3.11]																										
sx9		-2.01	[-4.45; 0.42]																										
<p>Abbildung 2: Forest Plot der Ergebnisse zur Reduktion der Tagesschläfrigkeit, die mittels MWT erhoben wurde (gepoolte mittlere Veränderung).</p>																													
<p><u>2. Tagesschläfrigkeit mittels MWT</u></p>																													
<p>Zwölf der 14 Studien lieferten Ergebnisse zum Endpunkt Tagesschläfrigkeit, der mittels MWT erhoben wurde. Den höchsten Behandlungseffekt zeigte Pitolisant in einer Dosierung von 40 mg täglich, gefolgt von Modafinil und Natriumoxybat (9 g/Tag) (siehe auch Abbildung 3).</p>																													
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>Random Effects Model</th> <th>MD</th> <th>95% -CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mdf</td> <td></td> <td>1.85</td> <td>[0.15; 3.55]</td> </tr> <tr> <td>p20</td> <td></td> <td>1.16</td> <td>[-3.38; 5.69]</td> </tr> <tr> <td>p40</td> <td></td> <td>4.89</td> <td>[0.56; 9.21]</td> </tr> <tr> <td>pcb</td> <td></td> <td>0.00</td> <td>[-2.79; 2.51]</td> </tr> <tr> <td>sx6</td> <td></td> <td>1.89</td> <td>[-9.57; 13.35]</td> </tr> <tr> <td>sx9</td> <td></td> <td>3.27</td> <td>[-0.79; 7.33]</td> </tr> </tbody> </table>	Treatment	Random Effects Model	MD	95% -CI	mdf		1.85	[0.15; 3.55]	p20		1.16	[-3.38; 5.69]	p40		4.89	[0.56; 9.21]	pcb		0.00	[-2.79; 2.51]	sx6		1.89	[-9.57; 13.35]	sx9		3.27	[-0.79; 7.33]	
Treatment	Random Effects Model	MD	95% -CI																										
mdf		1.85	[0.15; 3.55]																										
p20		1.16	[-3.38; 5.69]																										
p40		4.89	[0.56; 9.21]																										
pcb		0.00	[-2.79; 2.51]																										
sx6		1.89	[-9.57; 13.35]																										
sx9		3.27	[-0.79; 7.33]																										
<p>Abbildung 3: Forest Plot der Ergebnisse zur Verbesserung der Tagesschläfrigkeit,</p>																													

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
<p>die mittels MWT erhoben wurde (gepoolte mittlere Veränderung).</p> <p>3. Kataplexie-Rate Acht der 14 Studien lieferten Ergebnisse zum Endpunkt Verbesserung der Kataplexie-Rate. Ein Behandlungseffekt wurde mit Pitolisant (40 mg täglich) und mit Natriumoxybat (6 g täglich und 9 g täglich) beobachtet, was das anti-kataplektische Potential beider Wirkstoffe zusätzlich hervorhebt (siehe auch Abbildung 4).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>Random Effects Model</th> <th>SMD</th> <th>95% -CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mdf</td> <td></td> <td>0.01</td> <td>[-0.24; 0.27]</td> </tr> <tr> <td>p20</td> <td></td> <td>-0.02</td> <td>[-0.45; 0.40]</td> </tr> <tr> <td>p40</td> <td></td> <td>-0.53</td> <td>[-0.86; -0.20]</td> </tr> <tr> <td>pcb</td> <td></td> <td>0.00</td> <td>[-0.62; -0.04]</td> </tr> <tr> <td>sx6</td> <td></td> <td>-0.33</td> <td>[-0.81; -0.16]</td> </tr> <tr> <td>sx9</td> <td></td> <td>-0.49</td> <td>[-0.81; -0.16]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung 4: Forest Plot der Ergebnisse zur Reduktion der Kataplexie-Rate, die mittels MWT erhoben wurde (gepoolte mittlere Veränderung).</p> <p>4. Ergebnisse des Narkolepsie-Index Der Forest Plot für den Narkolepsie-Index zeigt, dass Pitolisant in einer Dosierung von 40 mg täglich den höchsten Behandlungseffekt hinsichtlich beider Leitsymptome der Narkolepsie aufweist (Abbildung 5). Dieser Effekt erreicht keine statistische Signifikanz im Vergleich zu den untersuchten Behandlungsalternativen, was vermutlich auf die kleine Stichprobe von Patienten, die mit Pitolisant behandelt wurden, zurück-</p>	Treatment	Random Effects Model	SMD	95% -CI	mdf		0.01	[-0.24; 0.27]	p20		-0.02	[-0.45; 0.40]	p40		-0.53	[-0.86; -0.20]	pcb		0.00	[-0.62; -0.04]	sx6		-0.33	[-0.81; -0.16]	sx9		-0.49	[-0.81; -0.16]	
Treatment	Random Effects Model	SMD	95% -CI																										
mdf		0.01	[-0.24; 0.27]																										
p20		-0.02	[-0.45; 0.40]																										
p40		-0.53	[-0.86; -0.20]																										
pcb		0.00	[-0.62; -0.04]																										
sx6		-0.33	[-0.81; -0.16]																										
sx9		-0.49	[-0.81; -0.16]																										

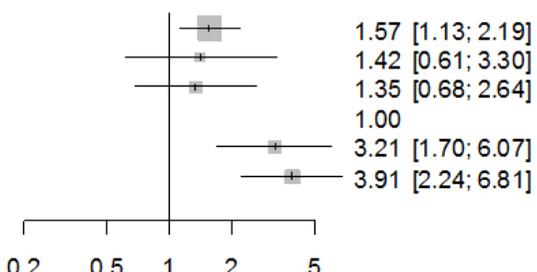
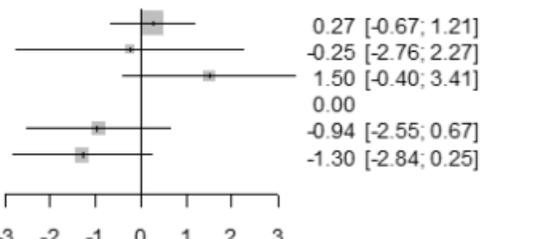
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
<p>zuführen ist.</p>  <p>The forest plot shows the Mean Difference (MD) and 95% Confidence Interval (CI) for five treatments: mdf, p20, p40, pcb, sx6, and sx9. The x-axis ranges from -0.5 to 0.5. The y-axis lists the treatments. The MD values and 95% CIs are: mdf (0.32 [0.13; 0.52]), p20 (0.11 [-0.41; 0.63]), p40 (0.55 [0.13; 0.97]), pcb (0.00), sx6 (0.35 [-0.02; 0.72]), and sx9 (0.45 [0.12; 0.79]).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>MD</th> <th>95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mdf</td> <td>0.32</td> <td>[0.13; 0.52]</td> </tr> <tr> <td>p20</td> <td>0.11</td> <td>[-0.41; 0.63]</td> </tr> <tr> <td>p40</td> <td>0.55</td> <td>[0.13; 0.97]</td> </tr> <tr> <td>pcb</td> <td>0.00</td> <td></td> </tr> <tr> <td>sx6</td> <td>0.35</td> <td>[-0.02; 0.72]</td> </tr> <tr> <td>sx9</td> <td>0.45</td> <td>[0.12; 0.79]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung 5: Forest Plot der Ergebnisse des Narkolepsie-Index.</p> <p>5. Sicherheit Dreizehn der 14 Studien lieferten Ergebnisse zum Endpunkt Sicherheit (Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis). Die unerwünschten Ereignisse wurde in 3 Gruppen unterteilt:</p> <p><i>Allgemeine Beschwerden:</i> Allgemeine Schwäche, Fatigue, Kopfschmerzen, Infektion, Schmerz, Fieber, Asthenie, Hypothermie <i>Zentrale Nervensystem:</i> Nervosität, Angst, Verwirrtheit, Schwindelgefühl, Schlafstörung, psychiatrische Erkrankungen <i>Gastrointestinaltrakt:</i> Übelkeit, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Erbrechen, Diarrhoe, Anorexie, Abdominalschmerz, gastrointestinale Schmerzen, Obstipation</p> <p>Die Ergebnisse für diese 3 Gruppen und über alle Gruppen hinweg werden in den folgenden Abbildungen dargestellt (Abbildung 6, Abbildung 7, Abbildung 8, Abbildung 9).</p>	Treatment	MD	95% CI	mdf	0.32	[0.13; 0.52]	p20	0.11	[-0.41; 0.63]	p40	0.55	[0.13; 0.97]	pcb	0.00		sx6	0.35	[-0.02; 0.72]	sx9	0.45	[0.12; 0.79]	
Treatment	MD	95% CI																				
mdf	0.32	[0.13; 0.52]																				
p20	0.11	[-0.41; 0.63]																				
p40	0.55	[0.13; 0.97]																				
pcb	0.00																					
sx6	0.35	[-0.02; 0.72]																				
sx9	0.45	[0.12; 0.79]																				

Stellungnehmer: Bioprojet Pharma SARL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																										
<p>Treatment Random Effects Model RR 95%-CI</p>  <table border="1" data-bbox="134 446 851 734"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>RR</th> <th>95%-CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mdf</td> <td>1.32</td> <td>[0.81; 2.14]</td> </tr> <tr> <td>p20</td> <td>1.16</td> <td>[0.34; 3.91]</td> </tr> <tr> <td>p40</td> <td>1.09</td> <td>[0.42; 2.81]</td> </tr> <tr> <td>pcb</td> <td>1.00</td> <td></td> </tr> <tr> <td>sx6</td> <td>2.10</td> <td>[0.79; 5.59]</td> </tr> <tr> <td>sx9</td> <td>1.36</td> <td>[0.56; 3.29]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung 6: Forest Plot der Ergebnisse zum Endpunkt Sicherheit – Allgemeine Beschwerden</p> <p>Treatment Random Effects Model RR 95%-CI</p>  <table border="1" data-bbox="134 925 851 1212"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>RR</th> <th>95%-CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mdf</td> <td>1.76</td> <td>[1.20; 2.59]</td> </tr> <tr> <td>p20</td> <td>1.45</td> <td>[0.62; 3.42]</td> </tr> <tr> <td>p40</td> <td>1.18</td> <td>[0.54; 2.56]</td> </tr> <tr> <td>pcb</td> <td>1.00</td> <td></td> </tr> <tr> <td>sx6</td> <td>2.94</td> <td>[1.60; 5.39]</td> </tr> <tr> <td>sx9</td> <td>4.00</td> <td>[2.40; 6.65]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung 7: Forest Plot der Ergebnisse zum Endpunkt Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse des zentralen Nervensystems</p>	Treatment	RR	95%-CI	mdf	1.32	[0.81; 2.14]	p20	1.16	[0.34; 3.91]	p40	1.09	[0.42; 2.81]	pcb	1.00		sx6	2.10	[0.79; 5.59]	sx9	1.36	[0.56; 3.29]	Treatment	RR	95%-CI	mdf	1.76	[1.20; 2.59]	p20	1.45	[0.62; 3.42]	p40	1.18	[0.54; 2.56]	pcb	1.00		sx6	2.94	[1.60; 5.39]	sx9	4.00	[2.40; 6.65]	
Treatment	RR	95%-CI																																									
mdf	1.32	[0.81; 2.14]																																									
p20	1.16	[0.34; 3.91]																																									
p40	1.09	[0.42; 2.81]																																									
pcb	1.00																																										
sx6	2.10	[0.79; 5.59]																																									
sx9	1.36	[0.56; 3.29]																																									
Treatment	RR	95%-CI																																									
mdf	1.76	[1.20; 2.59]																																									
p20	1.45	[0.62; 3.42]																																									
p40	1.18	[0.54; 2.56]																																									
pcb	1.00																																										
sx6	2.94	[1.60; 5.39]																																									
sx9	4.00	[2.40; 6.65]																																									

Stellungnehmer: Bioprojet Pharma SARL

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																													
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>Random Effects Model</th> <th>RR</th> <th>95%-CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mdf</td> <td></td> <td>1.65</td> <td>[1.04; 2.61]</td> </tr> <tr> <td>p20</td> <td></td> <td>1.77</td> <td>[0.61; 5.11]</td> </tr> <tr> <td>p40</td> <td></td> <td>2.10</td> <td>[0.74; 5.96]</td> </tr> <tr> <td>pcb</td> <td></td> <td>1.00</td> <td>[0.74; 5.96]</td> </tr> <tr> <td>sx6</td> <td></td> <td>4.37</td> <td>[1.71; 11.19]</td> </tr> <tr> <td>sx9</td> <td></td> <td>8.04</td> <td>[3.58; 18.08]</td> </tr> </tbody> </table>	Treatment	Random Effects Model	RR	95%-CI	mdf		1.65	[1.04; 2.61]	p20		1.77	[0.61; 5.11]	p40		2.10	[0.74; 5.96]	pcb		1.00	[0.74; 5.96]	sx6		4.37	[1.71; 11.19]	sx9		8.04	[3.58; 18.08]			
Treatment	Random Effects Model	RR	95%-CI																												
mdf		1.65	[1.04; 2.61]																												
p20		1.77	[0.61; 5.11]																												
p40		2.10	[0.74; 5.96]																												
pcb		1.00	[0.74; 5.96]																												
sx6		4.37	[1.71; 11.19]																												
sx9		8.04	[3.58; 18.08]																												
<p>Abbildung 8: Forest Plot der Ergebnisse zum Endpunkt Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse des Gastrointestinaltrakts</p> <p>Pitolisant (20 mg und 40 mg täglich) erwies sich unter Betrachtung aller unerwünschten Ereignisse als die sicherste Behandlungsoption und es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo. Natriumoxybat (6 g und 9 g täglich) zeigte hingegen das größte Risiko für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (Abbildung 9).</p>																															

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																										
<p>Treatment Random Effects Model RR 95%-CI</p>  <table border="1" data-bbox="134 430 828 702"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>RR</th> <th>95%-CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mdf</td> <td>1.57</td> <td>[1.13; 2.19]</td> </tr> <tr> <td>p20</td> <td>1.42</td> <td>[0.61; 3.30]</td> </tr> <tr> <td>p40</td> <td>1.35</td> <td>[0.68; 2.64]</td> </tr> <tr> <td>pcb</td> <td>1.00</td> <td></td> </tr> <tr> <td>sx6</td> <td>3.21</td> <td>[1.70; 6.07]</td> </tr> <tr> <td>sx9</td> <td>3.91</td> <td>[2.24; 6.81]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung 9: Forest plot der Ergebnisse zum Endpunkt Sicherheit – Alle unerwünschten Ereignisse</p> <p>6. Ergebnisse des Nutzen-Risiko-Index Die Ergebnisse des Nutzen-Risiko-Index zeigen über alle Wirksamkeitsendpunkte und den Endpunkt Sicherheit hinweg, dass Pitolisant in einer Dosierung von 40 mg täglich das beste Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweist (Abbildung 10).</p> <p>Treatment Random Effects Model SMD 95% -CI</p>  <table border="1" data-bbox="134 1085 828 1324"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>SMD</th> <th>95% -CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mdf</td> <td>0.27</td> <td>[-0.67; 1.21]</td> </tr> <tr> <td>p20</td> <td>-0.25</td> <td>[-2.76; 2.27]</td> </tr> <tr> <td>p40</td> <td>1.50</td> <td>[-0.40; 3.41]</td> </tr> <tr> <td>pcb</td> <td>0.00</td> <td></td> </tr> <tr> <td>sx6</td> <td>-0.94</td> <td>[-2.55; 0.67]</td> </tr> <tr> <td>sx9</td> <td>-1.30</td> <td>[-2.84; 0.25]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung 10: Forest Plot der Ergebnisse des Nutzen-Risiko-Index.</p>	Treatment	RR	95%-CI	mdf	1.57	[1.13; 2.19]	p20	1.42	[0.61; 3.30]	p40	1.35	[0.68; 2.64]	pcb	1.00		sx6	3.21	[1.70; 6.07]	sx9	3.91	[2.24; 6.81]	Treatment	SMD	95% -CI	mdf	0.27	[-0.67; 1.21]	p20	-0.25	[-2.76; 2.27]	p40	1.50	[-0.40; 3.41]	pcb	0.00		sx6	-0.94	[-2.55; 0.67]	sx9	-1.30	[-2.84; 0.25]	
Treatment	RR	95%-CI																																									
mdf	1.57	[1.13; 2.19]																																									
p20	1.42	[0.61; 3.30]																																									
p40	1.35	[0.68; 2.64]																																									
pcb	1.00																																										
sx6	3.21	[1.70; 6.07]																																									
sx9	3.91	[2.24; 6.81]																																									
Treatment	SMD	95% -CI																																									
mdf	0.27	[-0.67; 1.21]																																									
p20	-0.25	[-2.76; 2.27]																																									
p40	1.50	[-0.40; 3.41]																																									
pcb	0.00																																										
sx6	-0.94	[-2.55; 0.67]																																									
sx9	-1.30	[-2.84; 0.25]																																									

Stellungnehmer: Bioprojet Pharma SARL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Abschließende Bemerkungen zur Signifikanz der Ergebnisse</u> Die statistische Überlegenheit von Pitolisant im Vergleich zu Modafinil und Natriumoxybat konnte für die getrennte Betrachtung der einzelnen Endpunkte (ESS, MWT und Kataplexie-Rate) nicht gezeigt werden. Dies ist bei dem vorliegenden statistischen Ansatz (Metaanalyse unter Berücksichtigung der Heterogenität der Studien) jedoch auch nur schwer zu erreichen. Alle Endpunkte zeigten aber denselben Trend: Pitolisant in einer Dosierung von 40 mg täglich lieferte den besten Behandlungseffekt hinsichtlich der Verbesserung der Tagesschläfrigkeit sowie der Reduktion der Kataplexie-Rate im Vergleich zu den untersuchten Therapiealternativen Modafinil und Natriumoxybat.</p> <p>Bei der Betrachtung des Nutzen-Risiko-Index hingegen zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Pitolisant im Vergleich zu Modafinil ($p=0,017$) und Natriumoxybat ($p=0,048$). Der Z-Score dieses Index für die Behandlung mit Pitolisant lag bei 0,59 (95% Konfidenzintervall (KI) [0,29; 0,89]), für Modafinil bei 0,06 ([-0,06; 0,19]) und für Natriumoxybat bei 0,13 ([-0,03; 0,289]) [14, 15].</p> <p><u>Zusammenfassung</u> Die Ergebnisse der Netzwerk-Metaanalyse liefern insbesondere bei der Betrachtung des Narkolepsie-Index und des Nutzen-Risiko-Index Evidenz für die Überlegenheit von Pitolisant in einer Dosierung von 40 mg täglich im Vergleich zu Modafinil und Natriumoxybat. Pitolisant (20 mg und 40 mg) erwies sich zudem als sicherste Behandlungsoption im Vergleich zu den beiden Therapiealternativen.</p>	

Stellungnehmer: Bioprojet Pharma SARL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																
<p>Tabelle 5 zeigt zusätzlich eine zusammenfassende Übersicht über den signifikanten Nutzen von Pitolisant im Vergleich zu bestehenden Therapiealternativen, die im Rahmen der Überprüfung der Orphan Drug Designation bei der COMP vorgelegt wurde [16].</p> <p>Tabelle 5: Zusammenfassende Übersicht über den signifikanten Nutzen von Pitolisant im Vergleich zu bestehenden Therapiealternativen</p> <table border="1" data-bbox="152 619 1086 1177"> <thead> <tr> <th></th> <th>Pitolisant</th> <th>Modafinil</th> <th>Natri- umoxybat</th> <th>Methyl- phenidat</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wirkmechanismus</td> <td>+++</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+++</td> </tr> <tr> <td>Wirksamkeit hinsichtlich der Tagesschläfrigkeit</td> <td>+++</td> <td>+++</td> <td>++</td> <td>+++</td> </tr> <tr> <td>Wirksamkeit hinsichtlich der Kataplexie</td> <td>+++</td> <td>+/-</td> <td>+++</td> <td>+/-</td> </tr> <tr> <td>Andere Symptome</td> <td>+++</td> <td>+/-</td> <td>++</td> <td>+/-</td> </tr> <tr> <td>Sicherheit</td> <td>+++</td> <td>+/-</td> <td>Gering</td> <td>Gering</td> </tr> <tr> <td>Missbrauchspotential</td> <td>Nein</td> <td>Limitiert</td> <td>Ja</td> <td>Ja</td> </tr> <tr> <td>Einfachheit der Anwendung</td> <td>+++</td> <td>++</td> <td>Gering</td> <td>++</td> </tr> <tr> <td>Pädiatrische Verwendung</td> <td>In Vorbereitung</td> <td>Nein, da kontraindiziert</td> <td>Nein</td> <td>Ja</td> </tr> </tbody> </table> <p>In der Gesamtschau erweist sich Pitolisant im Gegensatz zu Modafinil, Natriumoxybat und Methylphenidat als sicheres und wirksames Arzneimittel zur Behandlung beider Leitsymptome der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie bei einer gleichzeitig einfacheren und sichereren Anwendung.</p>		Pitolisant	Modafinil	Natri- umoxybat	Methyl- phenidat	Wirkmechanismus	+++	+	+	+++	Wirksamkeit hinsichtlich der Tagesschläfrigkeit	+++	+++	++	+++	Wirksamkeit hinsichtlich der Kataplexie	+++	+/-	+++	+/-	Andere Symptome	+++	+/-	++	+/-	Sicherheit	+++	+/-	Gering	Gering	Missbrauchspotential	Nein	Limitiert	Ja	Ja	Einfachheit der Anwendung	+++	++	Gering	++	Pädiatrische Verwendung	In Vorbereitung	Nein, da kontraindiziert	Nein	Ja				
	Pitolisant	Modafinil	Natri- umoxybat	Methyl- phenidat																																													
Wirkmechanismus	+++	+	+	+++																																													
Wirksamkeit hinsichtlich der Tagesschläfrigkeit	+++	+++	++	+++																																													
Wirksamkeit hinsichtlich der Kataplexie	+++	+/-	+++	+/-																																													
Andere Symptome	+++	+/-	++	+/-																																													
Sicherheit	+++	+/-	Gering	Gering																																													
Missbrauchspotential	Nein	Limitiert	Ja	Ja																																													
Einfachheit der Anwendung	+++	++	Gering	++																																													
Pädiatrische Verwendung	In Vorbereitung	Nein, da kontraindiziert	Nein	Ja																																													

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bioprojet Pharma SARL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Stellungnahme von Bioprojet werden im Folgenden weitere spezifische Aspekte kommentiert, die im Rahmen der Nutzenbewertung des G-BA angesprochen wurden. Es handelt sich dabei um die folgenden übergeordneten Themen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Validität und Patientenrelevanz von Endpunkten • Ergänzende Erläuterungen und Informationen zu in der Nutzenbewertung aufgeworfenen Fragen oder Kommentaren seitens des G-BA • Sonstiges 	
	<p>Validität und Patientenrelevanz von Endpunkten</p>	
S. 28	<p>Zitat G-BA: „Im Herstellerdossier fehlen eindeutige Belege sowohl für die Patientenrelevanz des Endpunktes Multipler Wachbleibetest (MWT) als auch für die Validität als Surrogatparameter. Der Endpunkt wird daher für die Nutzenbewertung von Pitolisant nicht berücksichtigt.“</p> <p>Stellungnahme: Der MWT ist ein Test zur Erfassung der Tagesschläfrigkeit. Die Tagesschläfrigkeit ist eines der beiden Leitsymptome und in der Regel das Erstsymptom der Narkolepsie. Die Tagesschläfrigkeit ist</p>	<p>Die Ausführungen zum MWT haben keine konkreten Auswirkungen auf die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Bioprojet Pharma SARL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gekennzeichnet durch mehrmals tägliche Episoden ungewollten Einschlafens, die meistens kurz sind und von Sekunden bis zu 30 Minuten andauern können. Diese Episoden sind nicht planbar und treten in den unterschiedlichsten Situationen auf (z. B. während des Essens oder im Gespräch) und beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten sehr [17-19]. Es ist daher ein wichtiges Behandlungsziel in der Therapie der Narkolepsie diese Tagesschlafepisoden zu reduzieren um somit auch die bestehenden Einschränkungen im Alltag so gut wie möglich zu verringern. Laut IQWiG-Methodenpapier wird als „patientenrelevant“ u. a. verstanden, wie ein Patient fühlt und seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann [20]. Bioprojet sieht daher die Patientenrelevanz für den Endpunkt „Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels MWT“ für ausreichend begründet.</p> <p>Mit der Validität des MWTs hat sich die <i>American Academy of Sleep Medicine (AASM)</i> eingehend auseinandergesetzt [21]. Diese Fachgesellschaft gilt als führende Stimme im Bereich der Schlafmedizin. Im Bericht der AASM wird der MWT als validierter, objektiver Test bewertet, um die Fähigkeit über einen bestimmten Zeitraum wach zu bleiben zu messen. Diese Bewertung beruht auf Studien, die signifikante Unterschiede in der mittleren Einschlafzeit im Vergleich von gesunden Kontrollpersonen und Patienten mit Narkolepsie zeigen konnten. Unterschiede im MWT wurden auch für Patienten mit Narkolepsie vor und nach einer Behandlung beo-</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Bioprojet Pharma SARL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bachtet. Die vorhandene Evidenz für diese Aussagen stuft die AASM als Evidenz der Stufe I oder „überwältigende“ Evidenz der Stufe II ein. Evidenz der Stufe I wird dabei definiert als randomisierte, gut geplante Studien mit geringem alpha- oder beta-Fehler. Evidenz der Stufe II wird von der AASM definiert als randomisierte, gut geplante Studien mit hohem alpha- oder beta-Fehler. Darüber hinaus empfiehlt die AASM die Durchführung des Tests über einen Zeitraum von 40 Minuten. In dem 40-minütigen Test ist die Gefahr eines möglichen „ceiling effects“, der bei einem 20-minütigen Test auftreten kann, abgeschwächt. Dies wurde in den vorliegenden Studien mit Pitolisant berücksichtigt.</p> <p>Weiterhin sieht die AASM den MWT als Instrument um den Erfolg einer Behandlung von Patienten mit einer exzessiven Tagesschläfrigkeit zu messen. Diese Empfehlung beruht auf Evidenz der Stufe II oder auf einem Konsensus auf Grundlage von Evidenz der Stufe III. Wie bereits beschrieben wurde, bezieht sich Evidenz der Stufe II auf randomisierte, gut geplante Studien mit hohem alpha- oder beta-Fehler. Evidenz der Stufe III bezieht sich auf nicht-randomisierte, aber gleichzeitig kontrollierte Studien [21].</p> <p>Aus diesen Gründen sieht Bioprojet den MWT für die sehr seltene Erkrankung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie als ausreichend validiertes und geeignetes Messinstrument, um die Tagesschläfrigkeit objektiv zu messen. Zusätzlich stellt er eine wertvolle Ergänzung zu dem subjektiv erhobenen ESS-Fragebogen dar. Auch die EMA sieht den MWT als geeignete Ergänzung zu dem</p>	

Stellungnehmer: Bioprojet Pharma SARL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>subjektiv erhobenen ESS-Fragebogen [11].</p> <p>In der Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA, welches am 23. März 2016 stattfand und unter der Vorgangsnummer 2016-B-003 läuft, wurde sowohl der ESS als auch der MWT für prinzipiell als geeignet angesehen [22]. Es wird ebenfalls in der Niederschrift angemerkt, dass für die vorliegende Indikation keine Standards bzgl. Auswahl, Art und Umfang einzusetzender apparativer und nichtapparativer Erhebungsinstrumente zur Erfassung und Bestimmung der Änderung des Schweregrades der Tagesschläfrigkeit gibt. Es ist für Bioprojet nicht nachvollziehbar anhand welcher Kriterien der ESS als patientenrelevant und valider Endpunkt für die Erfassung der Tagesschläfrigkeit anerkannt wurde, der MWT aber nicht.</p>	
	<p>Ergänzende Erläuterungen und Informationen zu in der Nutzenbewertung aufgeworfenen Fragen oder Kommentaren seitens des G-BA</p>	
S. 21	<p>Zitat G-BA Bezüglich HARMONY III: „Die Studie wurde in sieben französischen und einem ungarischen Zentrum zwischen dem 11. Mai 2011 und dem 7. Oktober 2013 durchgeführt. Am 8. Februar 2014 (Datum des Studienberichtes) dauerte die Studie in Frankreich noch an bis Pitolisant in der Europäischen Union zugelassen sein wird (ATU); es werden aber keine</p>	

Stellungnehmer: Bioprojet Pharma SARL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>neuen Studienteilnehmerinnen und –teilnehmer rekrutiert. Unklar ist, ob diese Extension eine Fortsetzung der Therapie beinhaltet oder auf eine verlängerte Nachbeobachtung nach Abschluss des 12-monatigen Behandlungszeitraumes beschränkt ist.“</p> <p>Stellungnahme Diese Extension der Studie HARMONY III in Frankreich beinhaltet, dass die Patienten ihre Therapie im Rahmen des ATU, welches eine Form des <i>Compassionate Use</i> in Frankreich ist, weiter fortsetzen konnten. Dieses Vorgehen wird sowohl im Studienbericht zu HARMONY III (insbesondere Seite 41 bis 42) als auch im Nutzen-dossier (Seite 190 und 314) beschrieben.</p>	<p>Die Anmerkungen zu den Studienberichten werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine konkreten Auswirkungen auf die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
S. 27	<p>Zitat G-BA „Ob tatsächlich täglich im Tagebuch eingetragen wurde und die zeitliche Verzögerung zwischen Ereignis und Dokumentation so kurz wie möglich gehalten wurde oder ob Aufzeichnungen aus der Erinnerung aus 7 oder 14 Tagen möglich waren, ist den Unterlagen des Herstellerdossiers nicht eindeutig zu entnehmen.“</p> <p>Stellungnahme Die Patienten wurden in allen Studien angehalten, das Tagebuch täglich zu benutzen.</p>	<p>Die Anmerkungen zu den Patiententagebüchern werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine konkreten Auswirkungen auf die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Bioprojet Pharma SARL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 37, S. 38	<p>Zitat G-BA (bzgl. HARMONY I und HARMONY Ibis) „Angaben zum Typ der Erkrankung (mit oder ohne Kataplexie) zu Beginn der Studie konnten nicht identifiziert werden.“</p> <p>Stellungnahme Die Angaben zu dem Anteil der Patienten mit Kataplexien liegen vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Im Nutzendossier auf Seite 69, Tabelle 4-15 (für HARMONY I und HARMONY Ibis), • im Studienbericht von HARMONY I auf Seite 57, Tabelle 8 und • im Studienbericht von HARMONY Ibis auf Seite 77, Tabelle 11. <p>In HARMONY I gab es zu Studienbeginn im Placebo-Arm 24 Patienten (80,0 %), im Pitolisant-Arm 25 Patienten (80,6 %) und im Modafinil-Arm 27 Patienten (81,8 %) mit Kataplexien in der Anamnese. In HARMONY Ibis gab es zu Studienbeginn im Placebo-Arm 26 Patienten (81,3 %), im Pitolisant-Arm 50 Patienten (74,6 %) und im Modafinil-Arm 50 Patienten (76,9 %) mit Kataplexien in der Anamnese. Der Anteil der Narkolepsiepatienten mit Kataplexien wird im Allgemeinen auf etwa 70 % bis 90 % geschätzt [17]. Der Anteil der Patienten mit Kataplexien in beiden Studien spiegelt somit den Anteil</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Bioprojet Pharma SARL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Narkolepsiepatienten mit Kataplexien in der Bevölkerung wider.</p> <p>Die Klassifizierung in Typ 1 und Typ 2 Narkolepsie ist eine neuere Einteilung, die erst mit der 3. Auflage des <i>International Classification of Sleep Disorders (ICSD)</i> der <i>American Academy of Sleep Medicine</i> im Jahr 2014 eingeführt wurde [23]. Zum Zeitpunkt der Studienplanung aller für die Nutzenbewertung relevanten Studien mit Pitolisant gab es diese Klassifikation noch nicht. Somit befinden sich in den Studienberichten keine Angaben zu der Klassifizierung in Typ 1 und Typ 2 Narkolepsie.</p> <p>Generell werden in der klinischen Praxis Narkolepsie-Patienten allerdings mit Kataplexie als Typ 1 Narkolepsie klassifiziert und Narkolepsie-Patienten ohne Kataplexie als Typ 2 Narkolepsie.</p>	
S. 57	<p>Zitat G-BA (bzgl. HARMONY I und HARMONY Ibis)</p> <p>“Das vergleichbare Studiendesign und die vergleichbaren Einschlusskriterien für die Studie legen die Möglichkeit einer Metaanalyse der patientenindividuellen Daten nahe. Im Herstellerdossier konnten lediglich im EPAR Hinweise auf eine durchgeführte Metaanalyse identifiziert werden.“</p> <p>Stellungnahme</p> <p>Die Metaanalyse, die im obigen Zitat angesprochen wird, lag auch dem G-BA vor. Auf diese Analyse wird an drei Stellen in Modul 4 des Nutzendossiers verwiesen und ist somit auch in Modul 5 als Volltext abgelegt (Nutzendossier, Modul 4 auf Seite 77, 167, 227;</p>	<p>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.</p> <p>Die weiteren Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Bioprojet Pharma SARL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Referenz 55: Bioprojet (2015), <i>Efficacy and dose effect of Pitolisant on Excessive Daytime sleepiness in narcolepsy – Results from two randomized controlled studies</i>). Zusätzlich wurde dieses Dokument in Modul 5 im Ordner „Studienberichte“ als ergänzende Auswertungen abgelegt (Studienberichte/Studie-p09-15-Harmony Ibis unter dem Dokumentnamen: M4A_HARMONY Ibis_Post_hoc_Auswertung_Dosisfindung).</p> <p>Diese Metaanalyse hatte als primäres Ziel als Dosis-Wirkungsverhältnis näher zu untersuchen. In der ersten Studie, HARMONY I, wurde 40 mg Pitolisant täglich als maximale Dosis definiert, da anhand von prä-klinischen- und Phase-II-Studien das Nutzen-Risiko-Verhältnis für 40 mg am günstigsten befunden wurde. In HARMONY I gab es jedoch einen signifikanten Anteil an Respondern, die auf 20 mg Pitolisant täglich bereits gut ansprachen. Weiterhin zeigte eine Dosisfindungsstudie mit Parkinson-Patienten mit täglicher Schläfrigkeit vergleichbare Ergebnisse mit 20 mg und 40 mg Pitolisant. Daher wurde beschlossen, die Studie HARMONY Ibis auf die maximale Dosis von 20 mg täglich zu beschränken. Ein weiterer Grund, der in diese Entscheidung mit eingeflossen ist, ist, dass es sich um eine sehr seltene Erkrankung handelt und es schwierig war, eine ausreichende Anzahl an Patienten für die Studie zu rekrutieren. Aus dem gleichen Grund wurde von einer Dosisfindungsstudie im Anwendungsgebiet der Narkolepsie abgesehen, so dass HARMONY I und HARMONY Ibis im weitesten Sinne eine Dosisfindungsstudie ersetzen sollte. Der Ver-</p>	

Stellungnehmer: Bioprojet Pharma SARL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gleich der Auswertungen zu HARMONY I und HARMONY Ibis zeigte aber, dass 40 mg Pitolisant täglich die klinisch wirksamste Dosis ist. Um eine aussagekräftigere Grundlage für diese Schlussfolgerung zu haben, wurde die genannte Metaanalyse durchgeführt. Diese Analyse zeigt, dass es einen linearen Effekt in der Dosierung von Pitolisant im Bereich von 0 bis 40 mg gibt [12]. Diese Metaanalyse ist in diesem Sinne keine klassische Metaanalyse um die Ergebnisse zweier Studien quantitativ zusammenzufassen und zu bewerten, so wie es im Nutzendossier vorgesehen ist. Hierfür, und um den Anforderungen des G-BAs gerecht zu werden, sollten die Studien ausreichend vergleichbar sein. Diese Vergleichbarkeit war unserer Ansicht nach nicht gegeben, wie auch der G-BA in seiner Nutzenbewertung vermerkt hat (Nutzenbewertung des G-BA, Seite 57).</p>	
	<p>Sonstiges</p>	
S. 22	<p>Zitat G-BA Fußnote der Tabelle 4: „In Modul 4 des Herstellerdossiers wird ein Teil der geplanten Studienendpunkte nicht präsentiert. Gründe für die Auswahl werden nicht genannt.“</p> <p>Stellungnahme Die Dossiervorlage zu Modul 4 sieht in Abschnitt 4.2.5.2 (Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien) vor, dass „[...] alle</p>	<p>Die Anmerkungen zu den Endpunkten werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Bioprojet Pharma SARL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden“ benannt werden sollen. Dies impliziert, dass alle Endpunkte, die nicht im Nutzendossier dargestellt wurden, als nicht patientenrelevant eingestuft wurden. Eine Begründung hierfür wird in der Dossiervorlage jedoch nicht gefordert, so dass Bioprojet aus diesem Grund darauf verzichtet hat.</p>	
S. 48	<p>Zitat G-BA „Daten zu Endpunkten, die der Kategorie Lebensqualität zuzuordnen wären, wurden in den Pitolisant-Studien nicht erhoben.“</p> <p>Stellungnahme In allen für die Bewertung der Wirksamkeit von Pitolisant relevanten Studien HARMONY I, HARMONY CTP und HARMONY III wurden Daten der Kategorie Lebensqualität erhoben. Für die seltene Erkrankung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie gibt es keine validierten, krankheitsspezifischen Instrumente für die Bestimmung des Gesundheitszustandes der Patienten. Aus diesem Grund wurde auf den validierten, etablierten, generischen Fragebogen zur Erfassung des indikationsunabhängigen patientenberichteten Gesundheitszustandes, dem EQ-5D zurückgegriffen. Der EQ-5D gilt als ein weit verbreitetes und valides Instrument zur Erfassung der Lebensqualität [24]. Es ist daher nicht nachvollziehbar, warum der G-BA die oben zitierte Aussage ohne weitere Erläuterungen tätigt. Wir bitten daher, diese Aussage entsprechend zu korrigieren.</p>	<p>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.</p> <p>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. Tagesschläfrigkeit, Kataplexien) im Speziellen - verursachte Lebens Einschränkung individuell in unterschiedlicher</p>

Stellungnehmer: Bioprojet Pharma SARL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Schwere wahr. Vor diesem Hintergrund wäre die Erhebung der Lebensqualität für die Interpretierbarkeit der Daten zur Morbidität wünschenswert.</p> <p>Eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens in der Kategorie Lebensqualität kann somit nicht abgeleitet werden.</p>

Literaturverzeichnis

Zusätzlich zu den unten angegebenen Referenzen wurden auch das Nutzendossier von Pitolisant (Wakix®) und die Studienberichte der Zulassungsstudien HARMONY I, HARMONY Ibis, HARMONY CTP, HARMONY IV und HARMONY III als Quellen herangezogen. Aufgrund der Größe der entsprechenden Dateien und der Tatsache, dass diese Dokumente dem G-BA bereits vorliegen, wurde auf eine erneute Übersendung verzichtet.

Aus dem folgenden Literaturverzeichnis handelt es sich bei den Referenzen **12, 14, 15, 16 und 22** um Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse. Bioprojet bittet um entsprechende Berücksichtigung dieser Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse im Stellungnahmeverfahren. Die entsprechenden Volltexte der betroffenen Referenzen sind zusätzlich mit dem Kürzel "_BG" gekennzeichnet.

1. European Medicines Agency (EMA) (2007): EU/3/07/459 Public summary of positive opinion for orphan designation of 1-{3-[3-(4-chlorophenyl)propoxy]propyl}piperidine, hydrochloride for the treatment of narcolepsy. [Zugriff: 07.03.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005295.pdf.
2. Cephalon (2008): Roter-Hand-Brief: Mitteilung an die Angehörigen der Heilberufe zum Zusammenhang von Vigil® (Modafinil) mit schwerem Hautausschlag und psychischen Symptomen. [Zugriff: 05.01.2016]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2008/info-vigil.pdf?__blob=publicationFile&v=2.
3. Cephalon (2011): Roter-Hand-Brief: Mitteilung an die Angehörigen der Heilberufe zur Einschränkung der Anwendungsgebiete für Modafinil. [Zugriff: 05.01.2016]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2011/rhb-vigil.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
4. European Medicines Agency (EMA) (2010): Press Release - European Medicines Agency recommends restricting the use of modafinil. [Zugriff: 19.05.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/07/WC500094976.pdf.
5. Volkow ND, Fowler JS, Logan J, Alexoff D, Zhu W, Telang F, et al. (2009): Effects of modafinil on dopamine and dopamine transporters in the male human brain: clinical implications. *Jama*; 301(11):1148-54.
6. Uguen M, Perrin D, Belliard S, Ligneau X, Beardsley PM, Lecomte JM, et al. (2013): Preclinical evaluation of the abuse potential of Pitolisant, a histamine H(3) receptor inverse agonist/antagonist compared with Modafinil. *British journal of pharmacology*; 169(3):632-44.
7. Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ, Arnulf I, Mayer G, Rodenbeck A, et al. (2013): Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *The Lancet Neurology*; 12(11):1068-75.
8. UCB Pharma GmbH (2005): Xyrem® 500 mg/ml Lösung zum Einnehmen; Fachinformation. Stand: September 2015 [Zugriff: 15.12.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Sarkanen T, Niemela V, Landtblom AM, Partinen M (2014): Psychosis in patients with narcolepsy as an adverse effect of sodium oxybate. *Frontiers in neurology*; 5:Article 136.
10. UCB Pharma GmbH (2010): Rote-Hand-Brief: Risiko von Dosierungsfehlern mit Xyrem® (Natriumoxybat) aufgrund einer Verwechslungsmöglichkeit zwischen Gramm (g) und Milliliter (ml). [Zugriff: 05.01.2016]. URL:

https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2010/rhb-xyrem.pdf?__blob=publicationFile&v=5.

11. European Medicines Agency (EMA) (2015): Assessment report - Wakix (International non-proprietary name: pitolisant) Procedure No. EMEA/H/C/002616/0000. [Zugriff: 17.05.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002616/WC500204749.pdf.
12. Bioprojet (2015): Efficacy and dose effect of Pitolisant on Excessive Daytime Sleepiness in narcolepsy - Results from two randomized controlled studies.
13. Hidalgo H, Mayer G, Geisler P, Kallweit U (2016): Pitolisant as alternative therapeutic option for narcolepsy: results from the German compassionate use program 2015/16 - Poster.
14. Bioprojet (2016): Efficacy, Safety and Benefit-Risk comparison of alternative treatments in Narcolepsy. Release 1.0.
15. Bioprojet (2016): Network meta-analysis and multiple-treatment comparison comparing modafinil, sodium oxybate and pitolisant in the treatment of narcolepsy.
16. Bioprojet (2016): Significant benefit provided by Wakix (comparison with other indicated drugs).
17. Stuck BA, Maurer JT, Schredl M, Weeß HG (2013): Praxis der Schlafmedizin (2. Auflage). Springer Verlag Berlin Heidelberg. S. 182-191.
18. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) (2009): S3-Leitlinie - Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. [Zugriff: 17.05.2016]. URL: http://www.dgsm.de/downloads/akkreditierung_ergebnisqualitaet/S3-Leitlinie_Nicht_erholsamer_Schlaf-Schlafstoerungen.pdf.
19. Mayer G, Kotterba S (2001): Narkolepsie - Diagnose und Therapie. [Zugriff: 08.01.2015]. URL: <https://www.aerzteblatt.de/pdf/98/5/a249.pdf>.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2015): Allgemeine Methoden Version 4.2. [Zugriff: 07.04.2016]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
21. Littner MR, Kushida C, Wise M, Davila DG, Morgenthaler T, Lee-Chiong T, et al. (2005): Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep*; 28(1):113-21.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2016-B-003 - Pitolisant zur Behandlung von Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie.
23. American Academy of Sleep Medicine (2014): International Classification of Sleep Disorders – Third Edition (ICSD-3)
24. Van Reenen M, Janssen B (2015): EQ-5D-5L User Guide - Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. [Zugriff: 30.03.2016]. URL: http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/EQ-5D-5L_UserGuide_2015.pdf.

5.2 Stellungnahme Professor Mayer

Datum	22.11.2016
Stellungnahme zu	Pitolisant/Wakix®
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Geert Mayer

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Geert Mayer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Prof. Dr. med. Geert Mayer Ärztlicher Direktor Hephata Klinik, 34613 Schwalmstadt Außerplanmäßiger Professor Philipps-Universität Marburg, Neurologie</p>	
<p>1. Die Prävalenz der Narkolepsie liegt bei 0.026-0.032 % [1]. Die Inzidenz bei Erwachsenen liegt bei 0.74/100000 Personenjahre [2].</p>	
<p>2. Die Anzahl der diagnostizierten Narkolepsiepatienten in Deutschland dürfte bei max. 5000 liegen.</p>	
<p>3. Seit der Zulassung von Xyrem 2005 wurde in Deutschland kein neues Narkolepsiepräparat mehr zugelassen. Die Patienten sind zur Behandlung des Symptoms Tagesschläfrigkeit das sie am meisten einschränkt auf Vigil und Methylphenidat angewiesen (letzteres wird von den Krankenkassen für Erwachsene nur in der unretardierten Form bezahlt). Ein Medikament mit neuem Wirkmechanismus ist als Alternative hochwillkommen, da viele Narkolepsiepatienten keines der beiden zugelassenen Medikamente vertragen oder weil sie eine Toleranz entwickelt haben (geschätzt ca. 5% der Narkolepsiepatienten).</p>	<p>Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
<p>4. Aus eigener Erfahrung liegen inzwischen für ca. 50 Narkolepsiepatienten Erkenntnisse zur Behandlung mit Wakix vor. Nach anfänglich eingeschätzter Responderrate von nur 60% zeigt sich mit zunehmender Erfahrung eine Responderrate von bis zu</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Geert Mayer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>80%. Die Tagesschläfrigkeit wird von vielen Patienten als sehr gut eingeschätzt, auch von Patienten, die vorher hohe Dosen von Methylphenidat benötigten. Einige Patienten, die vorher mit Methylphenidat behandelt wurden kamen mit 4.5 mg Pitolisant aus, was überraschend ist, da zu erwarten war, dass sie auch eine hohe Dosis Pitolisant benötigen würden. Die Einstellungsphase dauert für ca. 30% der Patienten mehrere Tage, die meisten Patienten können allerdings gleich über einen positiven Effekt auf die Tagesschläfrigkeit berichten. Die einmalige Einnahme wird als angenehm erlebt. Einige Patienten haben – wenn die Wirkung schon nach wenigen Stunden nachließ – noch 1 Tabl. Modafinil eingenommen. Eine Wirkung auf Kataplexien wurde nicht berichtet, möglicherweise weil viele Patienten mit Kataplexien Antidepressiva einnehmen. Es bleibt klinisch noch zu prüfen ob die Wirkung der antikataleptisch eingesetzten Antidepressiva (in Deutschland und Europa meist Venlafaxin) die Wirkung von Pitolisant herabsetzt. Eine Wirkung auf Schlafstörungen und Halluzinationen kann noch nicht eingeschätzt werden.</p>	<p>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]].</p> <p>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 Responderate 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.</p> <p>Die Behandlungsarme waren in den Zentren ungleich verteilt. Um Zentren als Effektmodifikationen berücksichtigen zu können, wurden die</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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 Tages-schläfrigkeit kann insgesamt nicht beurteilt werden. Eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens kann für diesen Endpunkt nicht abgeleitet werden.</p>
<p>5. Während zur Zeit der Härtefallregelung zwei von 16 Patienten über heftige Übelkeit klagten, sind es inzwischen nur noch wenige Patienten, die Magenbeschwerden berichten. Bei Re-Exposition treten Magenbeschwerden meist nicht mehr auf. Der Schlaf wird dosisabhängig verschlechtert, d.h. die Patienten klagten über einen verkürzten Schlaf. Patienten, die gleichzeitig Xyrem einnehmen haben keine Probleme, berichten auch nicht über Interaktionen.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Geert Mayer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Insgesamt begrüße ich als Narkolepsie-Experte die Zulassung von Pitolisant, da sie es endlich ermöglicht das Behandlungsspektrum der Narkolepsie zu vergrößern und Patienten, die nicht auf andere Stimulanzien reagieren behandeln zu können.</p>	<p>Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pitolisant liegen aus den zulassungsbegründenden 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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Hublin C, Partinen M, Kaprio J, Koskenvuo M, Guilleminault C (1994): Epidemiology of narcolepsy. *Sleep*; 17(8 Suppl):S7-12.
2. Oberle D, Drechsel-Bauerle U, Schmidtman I, Mayer G, Keller-Stanislawski B (2015): Incidence of Narcolepsy in Germany. *Sleep*; 38(10):1619-28.

5.3 Stellungnahme des vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.11.2016
Stellungnahme zu	Pitolisant (Wakix®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. November 2016 die von der Geschäftsstelle erstellte Nutzenbewertung für das Orphan Drug Pitolisant (Wakix®) von Bioprojet Pharma SARL veröffentlicht. Pitolisant wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie.</p> <p>Die Nutzenbewertung wurde auf Basis von zwei randomisiert-kontrollierten Studien HARMONY I und HARMONY Ibis durchgeführt. In der zusammenfassenden Darstellung der Studienergebnisse sieht der G-BA statistisch signifikante Effekte zugunsten von Pitolisant im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Tagesschläfrigkeit mittels Epworth Sleepiness Scale (ESS) sowie der Kataplexie-Rate. Zugleich sieht der G-BA signifikante Effekte zuungunsten von Pitolisant im Vergleich zu Modafinil hinsichtlich der Tagesschläfrigkeit mittels ESS sowie bei schweren unerwünschten Ereignissen. Im Vergleich zu Modafinil konnte nach Auffassung des GBA die Nichtunterlegenheit hinsichtlich der Tagesschläfrigkeit nicht belegt werden.</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p>	
<p>Einschätzung des G-BA zur Patientenrelevanz von Endpunkten</p> <p>Im Abschnitt 2.5.3 „Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz“ bezieht sich die G-BA-Geschäftsstelle in der Regel zur Relevanz von Endpunkten für die Nutzenbewertung. Im vorliegenden Fall merkt die Geschäftsstelle zu den Endpunkten „Tagesschläfrigkeit mittels Epworth Sleepiness Scale</p>	<p>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 Narkolep-</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(ESS)“ sowie „Häufigkeit und Schwere der Narkolepsie-Symptome mittels Schlaftagebuch“ hinsichtlich der Patientenrelevanz an:</p> <p>„Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Aus dem Zitat der allgemeinen Vorgaben der AM-NutzenV ergibt sich nicht, wie die Geschäftsstelle des G-BA in seiner Nutzenbewertung die Patientenrelevanz der Endpunkte „Tagesschläfrigkeit mittels Epworth Sleepiness Scale (ESS)“ und „Häufigkeit und Schwere der Narkolepsie-Symptome mittels Schlaftagebuch“ einstuft.</p>	<p>sie-Symptomen (Müdigkeit, Kataplexien, Halluzinationen, Schlafparalysen) als patientenrelevante Endpunkte in der Nutzenbewertung abgebildet.</p>
<p>Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität</p> <p>Im Abschnitt 2.6.4 der Nutzenbewertung stellt die Geschäftsstelle des G-BA fest: „Daten zu Endpunkten, die der Kategorie Lebensqualität zuzuordnen wären, wurden in den Pitolisant-Studien nicht erhoben.“</p> <p>Diese Feststellung der Geschäftsstelle steht im deutlichen Widerspruch zu eigenen Angaben in der Nutzenbewertung im Abschnitt 2.5.1. Darin stellt die Geschäftsstelle selbst fest (Hervorhebung durch den vfa): „Der EQ-5D ist ein generisches Instrument zur Selbsteinschätzung von <u>gesundheitsbezogener Lebensqualität</u>, entwickelt von der EuroQol-Gruppe. Er besteht aus zwei Komponenten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. visuelle Analogskala (VAS) 2. Index zur <u>Bewertung der Lebensqualität</u> in 5 Domänen: 	<p>Siehe S. 72 Kommentierung der Stellungnahme von Bioprojet Pharma SARL</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Beweglichkeit/Mobilität</i> • <i>Selbstversorgung</i> • <i>Alltägliche Tätigkeiten</i> • <i>Schmerz/körperliche Beschwerden</i> • <i>Angst/Depression“</i> <p>Die Nutzenbewertung des G-BA geht zudem in gar nicht auf die vorliegenden Ergebnisse der 5 individuellen Dimensionen (Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerz/körperliche Beschwerden, Angst/Depression) des EQ-5D ein. Diese Ergebnisse bleiben in der Nutzenbewertung unkommentiert.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.4 Stellungnahme Dr. Kallweit

Datum	22. November 2016
Stellungnahme zu	Pitolisant/ Wakix®
Stellungnahme von	Dr. Ulf Kallweit, Hagen

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Ulf Kallweit

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Stellungnehmende ist Facharzt für Neurologie und verfügt über die Zusatzweiterbildung Schlafmedizin.</p> <p>Er ist Direktor des Instituts für Schlafmedizin, des Narkolepsie-Zentrums, Co-Leiter des Interdisziplinären Schlafzentrums und Stv. Chefarzt der Klinik für Neurologie, HELIOS Klinik Hagen Ambrock. Zudem ist er assoziierter Forschungs-Oberarzt an der Universitätsklinik für Neurologie, Bern (CH).</p> <p>Als Co-Vorsitzender der europäischen „Task Force“ zur Erstellung der Therapieleitlinie zur Narkolepsie, Sekretär des „Sleep-Wake Panel“ der European Academy of Neurology (EAN), Regionalleiters NRW der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin (DGSM), Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats der Deutschen Narkolepsie Gesellschaft (u.a), Autor zahlreicher wissenschaftlicher Arbeiten zur Narkolepsie und langjähriger klinischer Erfahrung ist er Experte in der Behandlung der Narkolepsie.</p>	
<p>Narkolepsie ist eine seltene chronische neurologische Erkrankung, die ca. 1/ 3000 Menschen betrifft, d.h. dass ca. 30.000 Menschen in Deutschland betroffen sind. Aktuell wird der Anteil der davon korrekt diagnostizierten Patienten auf ca. 10-20% geschätzt.</p>	
<p>Narkolepsie geht mit den folgenden Symptomen bzw. Störungen einher:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Störung der Schlaf-Wach-Regulation: chronische, exzessive Tagesschläfrigkeit, Einschlafattacken, automatisiertem Verhalten (Mikroschlaf) sowie gestörtem Nachtschlaf 2) Motorische Störungen: Kataplexien (plötzlicher, kurzanhaltender, anfallsartig auftretender Verlust des Muskelhaltetonus, durch eine Emotion ausgelöst), Schlaf lähmungen und oftmals 	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Ulf Kallweit

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>REM-Schlaf Verhaltensstörung</p> <p>3) Neuropsychiatrische Symptome: Halluzinationen im Schlaf-Wach-Übergang, Alpträume und affektive Störungen, v.a. Depression</p> <p>4) Metabolische Störungen: Übergewicht/ Adipositas und gelegentlich Essstörungen</p>	
<p>Die Narkolepsie ist eine anerkannte Schwerbehinderung und wird in der Regel mit einem GdS von 50-80 beurteilt (VMG B3, <i>Versorgungsmedizinische Grundsätze</i>, Hrsg: Bundesministerium für Arbeit und Soziales – BMAS; Bonn: Eigenverlag, 2009, Stand: Januar 09, 2009) [1].</p>	<p>Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
<p>Bei Narkolepsie besteht eine signifikante Minderung der Lebensqualität [2].</p> <p>Zudem kommt es aufgrund der Erkrankung zu deutlichen persönlichen, familiären und wirtschaftlichen/ beruflichen Einschränkungen: Es besteht z.B. durchschnittlich ein geringeres Einkommen bzw. ist der Anteil der Nicht-Arbeitenden größer gegenüber der Allgemeinbevölkerung [3].</p> <p>Eine verbesserte Behandlung könnte auch dazu beitragen, dass diese Nachteile verringert werden.</p>	<p>Siehe S. 72 Kommentierung der Stellungnahme von Bioprojet Pharma SARL</p>
<p>Für die Behandlung der Narkolepsie bestand bisher nur eine eingeschränkte Auswahl an Medikamenten zur Verfügung:</p> <p>Modafinil, Natriumoxybat, Methylphenidat (nur als Ritalin®) und Clomipramin.</p> <p>Dabei werden Modafinil und Ritalin® für die Tagesschläfrigkeit eingesetzt. Natriumoxybat wird vor allem für Kataplexien und gestörten Nachtschlaf genutzt, sowie Clomipramin für Kataplexien.</p>	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Ulf Kallweit

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Für Ritalin® und Clomipramin liegen kaum wissenschaftliche Daten für den Einsatz bei Narkolepsie vor.	
<p>Aufgrund der vorliegenden Studiendaten, Ergebnisse des Härtefall-Programms (siehe unten), sowie eigener persönlicher Erfahrungen in der Behandlung von ca. 100 Narkoleptikern mit Pitolisant wird die Wirksamkeit und Nutzen wie folgt beurteilt:</p> <p><u>Tagesschläfrigkeit/ Einnahmemodalität:</u></p> <p>Es besteht eine gute Wirksamkeit in der Behandlung der Tagesschläfrigkeit. Die Wirksamkeit ist vergleichbar mit Modafinil, nicht aber mit Ritalin®. Diese ist geringer gegenüber Pitolisant (klinische Erfahrung).</p> <p>Ein großer Teil (ca. $\frac{3}{4}$) der Betroffenen spricht auf die Therapie mit Pitolisant an. Hiervon benötigt ein Teil nur eine geringe Dosis Wakix® (4,5 mg / Tag bzw. 9 mg/ Tag) gegenüber zuvor bestehenden hohen Dosierungen von Modafinil (z.B. 400 mg/ Tag) oder Ritalin® (60 mg/ Tag).</p> <p><u>-Zusätzlicher Nutzen von Wakix®:</u> Es besteht eine längere Wirkungs-dauer gegenüber Ritalin® (hier deutlich) und gegenüber Modafinil. Dadurch besteht eine vereinfachte Einnahme (nur einmal morgens gegenüber (oft) 2x (Modafinil) oder 2-4x (Ritalin®) Einnahmen pro Tag) und weniger Wirkungsfluktuationen.</p> <p><u>Kataplexien:</u></p> <p>Bei einem Teil (ca. 25-50 %) der Narkolepsie-Betroffenen kommt es mit Pitolisant ebenfalls zu einer Verbesserung der Kataplexien (Frequenz und Intensität). (<i>Studiendaten und persönliche Erfahrungen</i>). Dies entspricht auch den Einschätzungen andere europäischer Kollegen, die Wakix® bereits im Rahmen von Härtefall-Programmen (z.B. in Frank-</p>	<p>Morbidität</p> <p>Zur Tagesschläfrigkeit: Siehe S. 77 Kommentierung der Stellungnahme von Prof. Dr. med. Geert Mayer</p> <p>Zur Kataplexierate:</p> <p>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.</p> <p>In der supportiven, Placebo-kontrollierten Studie HARMONY CTP, die nur Patienten mit häufigen Kataplexien (mindestens drei Anfälle pro</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Ulf Kallweit

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>reich) eingesetzt haben (<i>persönliche Mitteilungen</i>). Die genauen Effekte sind allerdings noch im Verlauf zu evaluieren.</p> <p>-<u>Zusätzlicher Nutzen von Wakix®</u>: Bei einem Teil der Narkoleptiker besteht auch Wirksamkeit auf Kataplexien (beide Hauptsymptome werden behandelt).</p> <p>Im Gegensatz dazu besteht bei Modafinil und Ritalin® keinerlei Einfluss auf Kataplexien.</p> <p>Auch hier ist eine einmalige Tageseinnahme vorteilhaft gegenüber Mehrfach-Einnahmen anderer Therapien gegen Kataplexien.</p> <p><u>Nebenwirkungen/ Verträglichkeit</u> :</p> <p>Das Nebenwirkungsspektrum von Wakix® stellt sich anders und insgesamt in vielen Bereichen als günstiger gegenüber den anderen bestehenden Therapien dar (z.B. weniger gastrointestinale Nebenwirkungen). Insbesondere beschreiben viele Betroffene mit Wakix® eine „natürliche“ Wachheit gegenüber Wachheit, verbunden mit „Nervosität und Reizbarkeit“, die zuvor unter einer Stimulanzien-Therapie mit Modafinil oder Ritalin® bestanden habe. Bisher bestehen zudem keine Hinweise auf eine Toleranz-Entwicklung (im Gegensatz zu Stimulanzien).</p> <p><u>Zusätzlicher Nutzen von Wakix®</u>: Das Nebenwirkungsprofil erscheint gegenüber den anderen Therapien als im Alltag weniger störend bzw. einschränkend.</p>	<p>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].</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Nebenwirkungen</p> <p>Siehe S. 79 Kommentierung der Stellungnahme von Prof. Dr. med. Gert Mayer</p> <p>Das Nebenwirkungsprofil von Pitolisant kann auf Grundlage der aktuell verfügbaren Daten mit kleinen Fallzahlen und kurzer Behandlungsdauer</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Ulf Kallweit

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nicht abschließend beurteilt werden. Eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich.
<p><u>Zusammenfassende Einschätzung:</u></p> <p>Pitolisant stellt eine wertvolle Erweiterung und Innovation im Bereich des therapeutischen Spektrums zur Behandlung der Narkolepsie dar. Es besteht eine gute Wirksamkeit auf Tagesschläfrigkeit (und bei einem Teil der Betroffenen auch der Kataplexien). Die Therapie wird insgesamt gut toleriert und ist einfach und sicher in der Einnahme.</p> <p>Durch die o.g. Aspekte besteht ein relevanter Zusatznutzen gegenüber bisher zugelassenen Therapien.</p>	<p>Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pitolisant liegen aus den zulassungsbegründenden 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 Morbiditätspunkte 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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Ulf Kallweit

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Ulf Kallweit

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
9	<p>Anmerkung:</p> <p>2.2 Zulassungsbegründende Studien; Supportive Studien</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Ergänzung um eine weitere supportive Evidenz:</p> <p>Pitolisant as therapeutic option for narcolepsy: Results from the German compassionate use program 2015/16[4]:</p> <p>Eine offene, prospektive, Anwendungsuntersuchung zur Erhebung der Sicherheitsdaten und Wirksamkeit von Pitolisant in der praktisch-klinischen Anwendung („real-life“) in Deutschland. Das beobachtete Kollektiv bestand ausschließlich aus schwer betroffenen Narkoleptikern, bei denen zuvor ein Versagen anderer medikamentöser Therapien dokumentiert war (Einschlusskriterien für das Härtefall-Programm).</p> <p>Pitolisant zeigte hier bzgl. Wirksamkeit auf Tagesschläfrigkeit gute Effekte und war insgesamt gut verträglich. Zusätzlich wurden bei einem Teil der Patienten positive Effekte auf Kataplexien dokumentiert (nicht veröffentlichte Daten, Daten z.Zt. in Vorbereitung zur Publikation).</p>	Siehe S. 46 Kommentierung der Stellungnahme von Bioprojet Pharma SARL



Literaturverzeichnis

1. Bundesministerium für Arbeit und Soziales (2009): Versorgungsmedizin-Verordnung - Versorgungsmedizinische Grundsätze. Stand: September 2015. [Zugriff: 17.12.2015]. URL: http://www.bmas.de/SharedDocs/Downloads/DE/PDF-Publikationen/k710-versorgundsmed-verordnung.pdf?__blob=publicationFile&v=3.
2. Dodel R, Peter H, Spottke A, Noelker C, Althaus A, Siebert U, et al. (2007): Health-related quality of life in patients with narcolepsy. *Sleep medicine*; 8(7-8):733-41.
3. Jennum P, Ibsen R, Petersen ER, Knudsen S, Kjellberg J (2012): Health, social, and economic consequences of narcolepsy: a controlled national study evaluating the societal effect on patients and their partners. *Sleep medicine*; 13(8):1086-93.
4. Hidalgo H, Mayer G, Geisler P, Young P, Kallweit U (2016): Pitolisant as therapeutic option for narcolepsy: Results from the German compassionate-program 2015/16. *Journal of sleep research*; 25(Suppl.1):366

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Pitolisant

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 5. Dezember 2016

von 11.02 Uhr bis 12.50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bioprojet Pharma SARL:**

Herr Prof. Dr. Lehert

Frau Dr. Ritz-Jansen

Herr Prof. Dr. Schwartz

Herr Dr. Toussaint

Angemeldete **Dolmetscher:**

Frau Bentin

Herr Grauer

Angemeldeter Teilnehmer von den **HELIOS Kliniken Hagen Ambrock:**

Herr Dr. Kallweit

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Herr Levin

Beginn der Anhörung: 11.02 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier beim Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir befinden uns im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V. Gegenstand des heutigen mündlichen Anhörungstermines ist Pitalosant, ein Orphan Drug zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie.

Wir haben als Basis der heutigen mündlichen Anhörung die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. November 2016, die Ihnen hinlänglich bekannt ist. Zu dieser Nutzenbewertung, zu dieser Dossierbewertung hat zum einen der pharmazeutische Unternehmer Bioprojet Pharma Stellung genommen. Weiter haben als Sachverständige aus der Praxis Herr Dr. Kallweit, Direktor des Instituts für Schlafmedizin an der HELIOS-Klinik Hagen, auch Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin, und Herr Professor Dr. Geert Mayer – er ist nicht da, aber müsste eigentlich anwesend sein –, Ärztlicher Direktor Hephata-Klinik Schwalmstadt, und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller Stellung genommen.

Heute müssten anwesend sein zum einen von Bioprojet Herr Professor Dr. Lehert – ja, danke schön –, dann Frau Dr. Ritz-Jansen – ja –, dann Herr Professor Dr. Schwartz – ja – und Herr Dr. Toussaint – jawohl, danke schön –, weiter Frau Bentin als Dolmetscherin – jawohl –, dann Herr Grauer als Dolmetscher – ja –, dann Herr Dr. Kallweit – jawohl, danke schön –, und schließlich sind auch Herr Rasch und Herr Levin vom vfa anwesend. Herzlich willkommen noch einmal!

Ein technischer Hinweis: Wir führen wie üblich Wortprotokoll. Nennen Sie deshalb bitte, wenn Sie das Wort ergreifen, jeweils Ihren Namen und die entsendende Institution oder das entsprechende Unternehmen, damit das entsprechend protokolliert werden kann.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht kurz die wesentlichen Punkte aus der Dossierbewertung und seine Anmerkungen zu dieser Dossierbewertung hier vorzutragen, will aber zuvor Folgendes sagen: Für uns wäre sehr wichtig, wenn wir uns heute auch über den Stellenwert von Pitolisant im Vergleich zu anderen Wirkstoffen zur Behandlung der Narkolepsie unterhalten könnten. Dann wäre für uns interessant, wie die erhobenen Endpunkte in Bezug auf ihre Patientenrelevanz bzw. ihre klinische Relevanz eingeschätzt werden. Weiter ist die Frage ganz wichtig, wann mit Ergebnissen der HARMONY-III-Langzeitstudie gerechnet werden kann. Hier wären für uns insbesondere die Daten hinsichtlich einer möglichen Toleranzentwicklung von Bedeutung. – Das sind drei Fragen, die wir auf alle Fälle dann beantworten müssten.

Ich würde, wenn Sie einverstanden sind, jetzt zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort geben. Ich weiß nicht, wer beginnen möchte. – Herr Toussaint, bitte schön.

Herr Dr. Toussaint (Bioprojet): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Vielen Dank für die einleitenden Worte. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren! Wir sind sehr dankbar für die Möglichkeit, hier die relevanten Aspekte der Nutzenbewertung von Pitolisant noch einmal diskutieren zu können.

Zunächst möchte ich das anwesende Team und mich kurz vorstellen: Zu meiner Rechten sitzt Herr Professor Jean-Charles Schwartz. Er ist Scientific Director von Bioprojet, Mitglied

der französischen Akademie der Wissenschaften und Entdecker des Histamin-H3-Rezeptors. Neben ihm sitzt Herr Grauer, einer unserer Übersetzer, und daneben Professor Philippe Lehert. Er ist Professor für Biostatistik an der Medizinischen Fakultät der Universität Melbourne in Australien und Scientific Consultant Biostatistics für Bioprojet. Zu meiner Linken sitzt Frau Dr. Katja Ritz-Jansen, die uns bei der Dossiererstellung unterstützt hat. Mein Name ist Dr. André Toussaint; ich bin approbierter Apotheker und seit April 2016 als Geschäftsführer für Bioprojet hier in Deutschland tätig.

Da ich davon ausgehe, dass für Sie Bioprojet bisher ein unbeschriebenes Blatt ist, erlauben Sie mir bitte ein paar Sätze zum Unternehmen. Bioprojet wurde 1982 von Frau Jeanne-Marie Lecomte und Herrn Professor Jean-Charles Schwartz gegründet. Ziel der Firma ist es, innovative Wirkstoffe für neuartige Therapien basierend auf universitärer Grundlagenforschung zu entwickeln. Ein Beispiel dafür ist der „First-in-Class“-Wirkstoff Pitolisant, der nach der Entdeckung des Histamin-H3-Rezeptors im Gehirn und dessen Design in Zusammenarbeit von drei europäischen Universitäten einschließlich der Freien Universität zu Berlin durch Bioprojet entwickelt wurde. Heute hat das Unternehmen neben Frankreich sieben weitere Standorte in Europa; es verfügt über ein eigenes modernes Forschungszentrum, in dem Pitolisant eigens entwickelt worden ist. Bioprojet hat weltweit 135 Mitarbeiter, wobei 60 Prozent von ihnen in der Forschung und Entwicklung beschäftigt sind.

Wir sprechen heute in dieser Anhörung über den neuartigen Wirkstoff Pitolisant, der zur Behandlung erwachsener Narkolepsie-Patienten mit oder ohne Kataplexie eingesetzt wird. Gestatten Sie mir, zu Anfang kurz auf den Wirkstoff und das Indikationsgebiet einzugehen.

Es handelt sich bei der Narkolepsie um eine sehr seltene, lebenslang andauernde neurologische Erkrankung, die aufgrund der Zerstörung bestimmter Neuronen im Gehirn zu einer Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus führt. Die Erkrankung ist primär durch eine exzessive Tagesschläfrigkeit gekennzeichnet. Diese übermäßige Tagesschläfrigkeit ist charakterisiert durch eine chronische Müdigkeit sowie durch abrupte, unfreiwillige Einschlafattacken, die zu jeder Tageszeit und Gelegenheit auftreten können.

Als zweites Leitsymptom treten bei fast allen Patienten zusätzlich Kataplexien auf. Kataplexien sind kurz andauernde Episoden von Muskelversagen in unterschiedlicher Ausprägung. Sie können einerseits relativ leicht sein und nur vereinzelte Körperregionen betreffen; andererseits können sie aber auch schwerwiegend sein, wenn sie zum Beispiel den ganzen Körper betreffen. Letzteres führt dazu, dass die Patienten augenblicklich in sich zusammensacken und zu Boden fallen. Die Patienten sind dabei bei vollem Bewusstsein. Ausgelöst werden diese Episoden durch Emotionen; dies kann zum Beispiel große Freude sein, eine Überraschung oder eine Anspannung sein. Ein weiteres, jedoch nicht so häufiges Symptom können Halluzinationen sein.

Die Symptomatik der Narkolepsie führt somit zu einer starken Beeinträchtigung des täglichen Lebens, beispielsweise durch die eingeschränkte Fahrtauglichkeit; in vielen Fällen führt sie auch zu einem sozialen Rückzug. Narkolepsie-Patienten können in der Regel ihren Beruf nicht mehr ausüben. In den meisten Fällen führt die Erkrankung zu einer schweren Behinderung.

Erlauben Sie mir noch ein paar Worte zur aktuellen Therapie der Narkolepsie. Die momentanen Behandlungsmethoden der Narkolepsie beschränken sich auf eine symptomatische Therapie. In der Indikation Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie besteht nach wie vor ein hoher, bisher nur unzureichend gedeckter medizinischer Bedarf, der sich in der Zuerkennung

des Orphan-Drug-Status für Pitolisant und der Durchführung eines Härtefallprogramms in Deutschland und in Frankreich widerspiegelt. Der Orphan-Drug-Status ist bemerkenswert, da es in der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie mit Modafinil und Natriumoxybat, aber auch Methylphenidat und Clomipramin bereits zugelassene Medikamente in Deutschland gibt. Dennoch hat Pitolisant aufgrund der vorliegenden Daten den Orphan-Drug-Status durch die EMA zuerkannt bekommen.

Der bisher unzureichend gedeckte therapeutische Bedarf lässt sich insbesondere durch die unzureichende Wirksamkeit, mangelnde Verträglichkeit, schwerwiegende Nebenwirkungen und Einnahmeschwierigkeiten bestehender Therapieoptionen erklären. Um nur ein paar Beispiele zu nennen: Modafinil wird mit schweren Hautreaktionen und psychischen Symptomen, beispielsweise Selbstmordgedanken, in Verbindung gebracht, was in der Vergangenheit zu einer Einschränkung der ursprünglich zugelassenen Anwendungsgebiete führte.

Bei Natriumoxybat handelt es sich um ein Betäubungsmittel, das ein hohes Sucht- und Missbrauchspotential birgt und auch als „K.-o.-Tropfen“ bzw. „Liquid Ecstasy“ bekannt ist. Zudem hat Natriumoxybat nur eine sehr geringe therapeutische Breite; in zu hohen Dosen kann es schon bei der ersten Anwendung zu Bewusstlosigkeit und Koma führen. Erschwerend kommt hinzu, dass nach dem ersten Einschlafen die zweite Dosis in der Nacht eingenommen werden muss und damit der Nachtschlaf nachhaltig gestört wird.

Für Clomipramin und Methylphenidat liegen nur Studien mit einem sehr geringen Evidenzgrad vor. Bei Clomipramin, das außerhalb Deutschlands nicht für die Narkolepsie zugelassen ist, werden zusätzlich Toleranzentwicklung und Absetzeffekte beschrieben. Methylphenidat, besser bekannt als Ritalin, gilt aufgrund möglicher kardiovaskulärer Nebenwirkungen zudem nur als Mittel dritter Wahl zur Behandlung der Narkolepsie.

Der hohe therapeutische Bedarf für eine sichere Therapiealternative kann mit Pitolisant gedeckt werden. Pitolisant ist das erste Arzneimittel, das direkt für die Indikation Narkolepsie entwickelt wurde. Der Wirkmechanismus ist gut bekannt, aber dennoch unterschiedlich zu den bisherigen Arzneimitteln gegen Narkolepsie: Es handelt sich bei Pitolisant um einen hochselektiven Antagonisten des Histamin-H₃-Rezeptors. Die Blockade des Rezeptors erhöht die Histaminausschüttung im Gehirn, was zu einer erhöhten Wachheit und einer Verringerung der exzessiven Tagesschläfrigkeit führt. Des Weiteren werden Kataplexien und andere assoziierte Symptome wie Halluzinationen verringert.

In unseren Zulassungsstudien können wir den medizinischen Nutzen und das positive Nutzen-Risiko-Profil von Pitolisant eindeutig aufzeigen. Die Daten wurden im Rahmen der Zulassung und der Zuerkennung des Orphan-Drug-Status von der EMA und im Rahmen der Genehmigung des Härtefallprogramms in Deutschland vom BfArM geprüft. Die Ergebnisse der Zulassungsstudien zeigen im Vergleich zu Placebo eine deutliche Verbesserung der drei Leitsymptome der Erkrankung – Tagesschläfrigkeit, Kataplexien und Halluzinationen –, verbunden mit einem günstigen Sicherheitsprofil. Die Langzeitstudie und die Ergebnisse der Härtefallprogramme lassen keine der schwerwiegenden Sicherheitsbedenken bestehender Therapien oder andere Sicherheitsbedenken unter Behandlung mit Pitolisant erkennen. Hinzu kommt die patientenfreundliche tägliche Einmalgabe von Pitolisant, verbunden mit einer deutlich geringeren Gefahr einer Falschdosierung.

Mit der relativ ausführlichen Beschreibung der Erkrankung und Behandlung wollte ich auf die besondere Therapiesituation in der Indikation Narkolepsie aufmerksam machen. Aufgrund dieser Problematik haben wir uns entschieden, das Härtefallprogramm in Deutschland zu

initiieren. Im Rahmen dieses Programms war es uns möglich, die Patienten, die am schwersten betroffen waren und auf bestehende Therapien nicht ansprachen oder bei denen Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen vorlagen, vor der Zulassung in Deutschland zu behandeln.

Mit Pitolisant steht den Narkolepsie-Patienten ein neuer Wirkstoff mit einem neuartigen Wirkmechanismus zur Verfügung, dessen beträchtlicher Vorteil im Vergleich zu bisherigen Behandlungsoptionen insbesondere in der Wirksamkeit bei allen Leitsymptomen der Erkrankung, in der täglichen Einmalgabe, in der besseren Verträglichkeit und in der Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen liegt.

Damit möchte ich zunächst schließen. Wir freuen uns darauf, in der nachfolgenden Diskussion unsere Position entsprechend zu untermauern. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Toussaint. – Ich schaue in die Runde: Fragen bitte! – Herr Kulig, bitte.

Herr Kulig: In Ihrer Stellungnahme haben Sie weitere Daten eingereicht, zum einen eine Netzwerkmetaanalyse, zum anderen Daten zu Härtefallprogrammen in Deutschland und hauptsächlich in Frankreich. Zwei Fragen dazu: Hinsichtlich der Metaanalyse haben wir gesehen, dass die aktuellste Studie, die eingeschlossen ist, aus dem Jahr 2006 datiert. Das Härtefallprogramm in Frankreich ist laut Ihren Angaben Ende 2015 beendet worden. Inwieweit lagen diese Daten zur ursprünglichen Dossiereinreichung im letzten August noch nicht vor, wieso wurden sie jetzt erst nachgereicht?

Ich habe auch eine inhaltliche Frage: Welche neue Information oder Wertigkeit geben Sie diesen Daten? Zum einen ist die Netzwerkmetaanalyse nur ein indirekter Vergleich; wir haben aber hier direkt vergleichende Studien. Zum anderen haben Sie eben gesagt, dass bezüglich anderer Wirkstoffe die Evidenzgüte sehr schlecht ist. Wie gesagt, Härtefallprogramme sind ja eigentlich auch nichts anderes als Fallserien. Welche Informationen zum Zusatznutzen könnten diese Daten noch liefern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kulig. – Wer macht das? – Herr Dr. Toussaint, bitte.

Herr Dr. Toussaint (Bioprojet): Die Frage wird Herr Professor Lehert beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön. – Herr Professor Lehert, bitte.

(Herr Prof. Dr. Lehert antwortet in englischer Sprache. Nachstehend finden sich seine vom Dolmetscher Herrn Grauer wiedergegebenen Ausführungen.)

Herr Prof. Dr. Lehert (Bioprojet): Recht herzlichen Dank für diese Frage. Ich versuche die Frage zu beantworten. – Aufgrund der Zusammenarbeit mit dem Cochrane Collaboration Institute, dessen Mitglied ich bin, haben wir versucht, diese Verfahrensweise zu verfolgen. Ich habe versucht, alle randomisierten Kontrollstudien heranzuziehen, die zur Verfügung stehen. Auf der Grundlage dieser Studien habe ich 16 Studien gefunden, von denen ich zwei aufgrund der Tatsache herausgenommen habe, dass bei all den anderen Studien die wichtigsten Endpunkte, die für uns von Bedeutung sind, nicht mit berücksichtigt wurden.

Ich möchte hauptsächlich die zweite Frage beantworten, eine sehr gute Frage. Für uns ist eine Metaanalyse die evidenzbasierte Analyse Nummer eins, die wichtigste, die es gibt. Zur Frage, warum dies der Fall ist: In diese Metaanalysen sind alle bestehenden Studien vor allem auch zu multiplen Behandlungen dieser Indikation eingeflossen. Das heißt, es ist sehr wichtig für die Evidenzbasis. Eine Metaanalyse ist keine einfache Analyse; das ist uns durchaus bekannt. Aber sie bietet die beste Evidenz zu den multiplen Behandlungen und zu multiplen Endpunkten. Ich habe in dieser Metaanalyse komplexe mathematische Verfahren angewandt, die am Schluss dazu geführt haben, dass ich belegen konnte, dass Pitolisant besser ist als die anderen existierenden Behandlungsmöglichkeiten, und zwar aufgrund der Tatsache, dass es den besten Kompromiss zwischen Wirksamkeit und Toleranz bietet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage dazu, Herr Müller, bevor es weitergeht.

Herr Müller: Eine Rückfrage dazu, weil Sie jetzt so ausgeführt haben, dass die Metaanalyse die beste Evidenz ist. Für den Bundesausschuss geht es ja um den Zusatznutzen, und wir gehen davon aus, dass direkt vergleichende, aktiv kontrollierte Studien die beste Evidenz sind. Deswegen möchte ich gerne noch einmal den Unternehmer bitten, uns darzustellen, welche Ergebnisse denn in den aktiv kontrollierten Studien mitzuteilen sind, insbesondere, in welchen Endpunkten Sie Vorteile gegenüber den verfügbaren Therapiealternativen zeigen konnten, in direkt vergleichenden Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das?

Herr Dr. Toussaint (Bioprojet): Die Frage wird Professor Schwartz beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Herr Professor Schwartz, bitte.

(Herr Prof. Dr. Schwartz antwortet in englischer Sprache.
Nachstehend finden sich seine vom Dolmetscher Herrn Grauer
wiedergegebenen Ausführungen.)

Herr Prof. Dr. Schwartz (Bioprojet): Ich würde diese Frage gerne schnell beantworten.

Wir haben einen direkten Vergleich mit einem sehr häufig verwendeten Medikament zur Behandlung von Narkolepsie, nämlich mit Modafinil, durchgeführt. Modafinil hat den Vorteil, dass es sich um ein sehr aktives Medikament handelt, das den Wachheitszustand fördert. Aber Modafinil hat auch eine Reihe von Nachteilen. In unserer Doppelblindstudie haben wir vor allem gegen Ende der Behandlung hin gesehen, dass einer dieser Nachteile aufgetaucht ist, nämlich, dass Modafinil eine gewisse Tendenz dazu hat, dass eine Abhängigkeit entsteht. Ein anderer Vergleich, der relevant gewesen wäre, wäre ein Vergleich mit einem Medikament, das Herr Toussaint vorhin schon angesprochen hat, nämlich Natriumoxybat, Xyrem.

Hier gab es keinen direkten Vergleich, da ein direkter Vergleich in einer Doppelblindstudie nicht durchgeführt werden kann. Warum? Nun, Xyrem muss von den Patienten eingenommen werden, bevor sie zu Bett gehen. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit dieses Medikaments muss es zweimal pro Nacht eingenommen werden. Der Patient muss also mitten in der Nacht noch einmal aufgeweckt werden, um die zweite Dosis des Medikaments zu sich zu nehmen. Das heißt, dass dies für uns fast eine Unmöglichkeit darstellt, hier eine blinde direkte Vergleichsstudie durchzuführen.

Das wird von der EMA so auch nicht gefordert. Die EMA hat akzeptiert, dass es hier keinen direkten Vergleich gab. Wir haben also eine Metaanalyse durchgeführt, da in beiden Fällen ein Vergleich mit einem Placebo stattfand.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage Herr Kulig und Frau Kunz.

Herr Kulig: Noch eine Nachfrage zu meiner ersten Frage sowohl bezüglich der Netzwerkmetaanalyse als auch hinsichtlich der nachgereichten Daten zu dem Härtefallprogramm: Wieso waren diese Daten noch nicht im ursprünglichen Dossier zum 1. August enthalten?

Herr Dr. Toussaint (Bioprojet): Das möchte ich kurz beantworten. Die finalen Reports waren einfach noch nicht fertig; die Auswertung war noch nicht verfügbar, sodass wir die Daten nicht einreichen konnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kulig.

Herr Kulig: Trotzdem noch einmal: Auch bei der Netzwerkmetaanalyse sind es ja keine Daten, die man in einer Studie erhebt, sondern es sind ja Daten, die meistens aus Publikationen kommen. Da ist mir das noch nicht so einsichtig, warum sie noch nicht vorlagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Toussaint.

Herr Dr. Toussaint (Bioprojet): Professor Lehert wird dies beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Lehert, bitte.

(Herr Prof. Dr. Lehert antwortet in englischer Sprache. Nachstehend finden sich seine vom Dolmetscher Herrn Grauer wiedergegebenen Ausführungen.)

Herr Prof. Dr. Lehert (Bioprojet): Recht herzlichen Dank für die Frage. Können Sie sie vielleicht noch ein bisschen präzisieren? Ich verstehe nicht ganz genau, welche Daten Sie meinen.

Ich habe drei Studien zu Pitolisant durchgeführt oder mit aufgenommen, Doppelblindstudien, die HARMONY 1, die HARMONY 1bis zu Pitolisant 20 mg und die HARMONY CTP, und habe die entsprechenden Daten vom Unternehmen hierzu erhalten. Diese Daten sind auch alle in die Metaanalyse eingeflossen. Ich verstehe nicht ganz, auf welche Daten Sie sich beziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kulig, Nachfrage, dann Frau Ritz-Jansen.

Herr Kulig: Ich beziehe mich natürlich durchaus auf die Studiendaten zu Pitolisant. Es ist jetzt natürlich die Frage, zu welchem Zeitpunkt – im Dossier waren die Daten dieser Studien ja drin, zur Einreichung – Sie sie zur Metaanalyse bekommen haben; denn sie lagen zum Dossier vor. Aber das ist die Frage, ob das da – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Ritz-Jansen, bitte.

Frau Dr. Ritz-Jansen (Bioprojet): Vielleicht kann ich das einmal abkürzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke.

Frau Dr. Ritz-Jansen (Bioprojet): Für die Dossiererstellung haben wir uns in erster Linie auf die Darstellung der direkt vergleichenden Studien fokussiert, weil sie ja auch laut Verfahrensordnung für die Quantifizierung des Zusatznutzens maßgeblich sind. Die finale Metaanalyse lag zu diesem Zeitpunkt noch nicht vor, sodass wir sie deshalb nicht einreichen konnten und erst nachreichen konnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kunz, bitte.

Frau Dr. Kunz: Ich habe noch einmal Fragen zu den Vorteilen von Pitolisant hinsichtlich der Nebenwirkungen. Sie haben soeben das Abhängigkeitspotenzial von Modafinil angesprochen. Soweit ich es dem EPAR entnehmen kann, ist das im Hinblick auf Pitolisant auch noch nicht ausgeschlossen. Diesbezüglich wollte ich noch einmal nachfragen, und dann wollte ich auch fragen, ob Sie auf anderen Ebenen der Nebenwirkungen noch Vorteile sehen. So wurde das ja im Dossier gesagt. Es war jetzt nicht so zu erkennen, wo da noch Vorteile liegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Professor Schwartz? – Herr Professor Schwartz, bitte.

(Herr Prof. Dr. Schwartz antwortet in englischer Sprache.
Nachstehend finden sich seine vom Dolmetscher Herrn Grauer
wiedergegebenen Ausführungen.)

Herr Prof. Dr. Schwartz (Bioprojet): Ich würde diese Frage gerne beantworten, wenn ich kann. Wir haben eine direkt vergleichende Studie mit Modafinil durchgeführt – das ist die HARMONY-1-Studie – und haben dort festgestellt, dass es bei Modafinil sehr viel mehr schwerwiegende Ereignisse gab im Vergleich zu Pitolisant. Das heißt, die Anzahl der schwerwiegenden Nebenwirkungen war im Vergleich zu unserem Medikament höher. Es ist auch bekannt, dass Modafinil – das findet man auch in der Literatur – nur eingeschränkt verwendet werden kann – das heißt, die Zulassung ist für die meisten Indikationen entzogen worden; nur Narkolepsie ist noch eine zugelassene Indikation –, und zwar aufgrund der Tatsache, dass es Nebenwirkungen gibt, unter anderem starke Hautirritationen, Hautintoleranzen, und es gibt durch Modafinil auch schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Kindern. Modafinil ist für die Verwendung bei Kindern kontraindiziert. Außerdem hat Modafinil kardiovaskuläre Nebeneffekte, die unser Medikament nicht aufweist.

Der Grund, dass in Bezug auf Pitolisant nicht ausgeschlossen werden kann, dass es auch Abhängigkeit oder Medikamentenmissbrauch gibt, liegt darin, dass einfach die Beobachtungsdauer noch nicht so lang ist. Nichtsdestotrotz gibt es, was Pitolisant anbelangt, keine Einschränkungen seitens der EMA, die hierzu ja auch eine Bewertung abgegeben hat. Wir haben also ein sehr langes Dossier, das belegt, dass es bei Pitolisant keine Abhängigkeiten gibt, dass es keine Missbrauchsmöglichkeiten gibt, dass es eine normale Compliance gibt und dass es ganz klar einen Unterschied zu den ansonsten verwendeten Medikamenten wie Methylphenidat, wie Modafinil und wie Xyrem, also das Natriumoxybat, gibt, die alle solche Nebenwirkungen aufweisen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Bevor Frau Kunz noch eine Nachfrage stellt, noch eine Frage von mir. Sie haben eben auf die besonderen Risiken von Modafinil bei der Anwendung an Kindern hingewiesen. Das kann hier keine Rolle spielen, weil wir es ja hier auch nur mit einer Zulassung für Erwachsene zu tun haben. Insofern ist das hübsch zu wissen, aber wenig relevant für die Bewertung.

Dann beziehen Sie sich hier auf die HARMONY-1-Studie, die mehr schwere unerwünschte Ereignisse für Modafinil zeigt. Mir ist irgendwie erinnerlich, dass es bei der HARMONY-1bis-Studie einen gegenteiligen Effekt gegeben hat, wo es umgekehrt war, wo es also mehr unerwünschte Ereignisse für Pitolisant gegeben hat, und dann hat ja die EMA auch hier noch gefordert, dass bis 2023 eine PARs-Studie zu den Langzeitsicherheitsdaten vorgelegt wird, weil es ja insgesamt schwierig ist, da Abgrenzungen zwischen den berichteten unerwünschten Ereignissen und den Krankheitssymptomen vorzunehmen, weil sie ja an verschiedenen Stellen unklar sind. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen. Aber zunächst kommt ebenfalls zu den uEs eine Frage von Frau Kunz als Nachfrage, dann Herr Rodewyk und dann Herr Kulig. Aber zunächst einmal würden dann noch die Frage von Frau Kunz stellen.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank erst einmal für die Antwort. Ich habe noch eine Nachfrage. Bei den Vorteilen, die Sie jetzt von Pitolisant gegenüber Modafinil genannt haben, gibt es keine statistisch signifikanten Vorteile, keine statistisch signifikanten Ergebnisse in der HARMONY 1, soweit ich das dem Dossier entnehmen konnte. Das wollte ich noch einmal nachfragen, ebenso Ihre Aussage zum Abhängigkeitspotenzial und zu Entzugerscheinungen. Soweit ich den EPAR richtig verstanden habe, ist da nicht die Aussage, dass es nicht vorliegt, sondern dass dazu bisher keine Aussagen getroffen werden können. Können Sie das bitte noch einmal aufnehmen? – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Professor Schwartz, bitte.

Frau Dr. Kunz: Das bezog sich auf die Nebenwirkungen und den Vorteil gegenüber Modafinil, den Sie erwähnt haben. Er war ja nicht statistisch signifikant; da gab es in der Studie keine signifikanten Ergebnisse, wohingegen der Nachteil in der anderen Ibis-Studie ja tatsächlich statistisch signifikant war.

(Herr Prof. Dr. Schwartz antwortet in englischer Sprache.
Nachstehend finden sich seine vom Dolmetscher Herrn Grauer
wiedergegebenen Ausführungen.)

Herr Prof. Dr. Schwartz (Bioprojet): Antwort auf die erste Frage: Da stimme ich mit Ihnen überein. In der Aussage heißt es, dass es unmöglich ist, gegenwärtig zu sagen, ob es hier Abhängigkeiten geben kann, und zwar aufgrund der Tatsache, dass es nicht genügend Daten gibt. Aber es gibt keinerlei Einschränkungen hinsichtlich einer möglichen Abhängigkeitsentwicklung.

Zur zweiten Frage, also zur Nachfrage: Es stimmt, der Hauptvorteil von Modafinil im Vergleich zu Pitolisant ist nicht das bessere Abschneiden von Pitolisant bei den Nebeneffekten, sondern die Tatsache, dass Modafinil zwar bei der exzessiven Tagesschläfrigkeit sehr gut abschneidet, also bei EDS, aber bei der zweiten Symptomatik der Krankheit inaktiv ist, also nicht wirksam ist, nämlich bei der Kataplexie. Pitolisant ist deswegen interessant, da es bei beiden Symptomen wirksam ist. Das heißt, der Vorteil von Pitolisant im Vergleich zu Modafinil liegt im kleineren Rahmen unter anderem auch in der Verabreichungsform, dass Modafinil in den meisten Fällen zweimal pro Tag verabreicht werden muss. Das heißt, es kann hier zu Compliance-Schwierigkeiten führen. Pitolisant hingegen ist relativ einfach in der Verabreichungsform. Es ist eine Tablette, die einmal morgens verabreicht wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Bezüglich der Kataplexie würde ich dann gern noch einmal nachfragen: Sie haben aber keinen direkten Vergleich hinsichtlich der Kataplexie zwischen Pitolisant und Modafinil vorliegen, richtig? Das heißt, Sie haben nur den Vergleich gegenüber Placebo.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Schwartz.

Herr Prof. Dr. Schwartz (Bioprojet): Ja, diesen Vergleich gibt es. In der HARMONY-III-Studie hatten wir drei Arme, nämlich einmal Placebo, einmal Modafinil und einmal Pitolisant. Was die Wirksamkeit hinsichtlich der Kataplexien angeht, so zeigt Pitolisant ganz klar, dass es einen hohen Rückgang der Anzahl der Kataplexie-Vorfälle gibt, nämlich um ungefähr 60 Prozent. Das heißt,, die Wirksamkeit von Modafinil im Vergleich zu Placebo war nicht signifikant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Professor Lehert.

(Herr Prof. Dr. Lehert antwortet in englischer Sprache. Nachstehend finden sich seine vom Dolmetscher Herrn Grauer wiedergegebenen Ausführungen.)

Herr Prof. Dr. Lehert (Bioprojet): Als ergänzende Antwort hierzu möchte ich ganz kurz die Ergebnisse dieser Studie noch einmal hervorheben, da sie besonders wichtig waren. In der HARMONY-1-Studie wurde Modafinil direkt mit Pitolisant und mit Placebo verglichen, und zwar hinsichtlich der EDS und der Kataplexie. Ich war hierbei der verantwortliche Statistikexperte und habe auch mit den Kollegen der EMA viel darüber gesprochen, und wir haben eine Kataplexie-Rate berechnet, die für Pitolisant bei 35 Prozent und für Modafinil bei 69 Prozent lag. Das heißt, im direkten Vergleich dieser Raten schneidet Pitolisant zweimal besser ab. Ich bin gerne bereit, Ihnen hier die detaillierten statistischen Daten zur Verfügung zu stellen, die in dieser randomisierten Kontrollstudie als Ergebnis entstanden sind. Aber wir konnten in dieser Studie eben beweisen, dass die Wirksamkeit von Pitolisant im Vergleich zu Modafinil zweimal höher liegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, herzlichen Dank. – Vielleicht eine Frage an den Praktiker; Herr Dr. Kallweit, Sie hatten sich ja auch dazu geäußert und gerade die Wirksamkeit als herausragendes Merkmal in Ihrer Stellungnahme erwähnt. Vielleicht können Sie dazu zwei, drei Takte aus der klinischen Praxis sagen?

Herr Dr. Kallweit (HELIOS): Gerne; vielen Dank. – Ich betreue seit mehr als zehn Jahren Narkolepsie-Patienten und leite eines der wohl größten Narkolepsie-Zentren in Deutschland; dies vielleicht kurz dazu.

In der Praxis ist es tatsächlich so, dass ein wesentlicher Zusatznutzen darin besteht, dass neben der Schläfrigkeit mit Pitolisant auch die Kataplexien behandelt werden, was Sie eindeutig bei Modafinil nicht sehen. Es gibt ausreichend Daten, dass Modafinil keinerlei Effekt auf die Kataplexien hat und dies eben bei Pitolisant anders ist.

Ich halte es in diesem Zusammenhang auch für wichtig, durchaus noch einmal auf die genannten Härtefalldaten hinzuweisen, auch wenn Herr Kulig sicherlich recht hat, dass es Fallserien sind und es in diesem Sinne keine Studie ist. Aber wir haben ja dort eben aus der klinischen Erfahrung genau diesen Eindruck aus den Studien bestätigt bekommen, dass wir Wirkungen bei einer Gruppe sehen, die schwerstbetroffen ist, dass wir trotzdem eine hohe Responder-Anzahl haben, die bei ungefähr 60 Prozent lag, und dass wir dort Effekte auf die Schläfrigkeit und eben auch auf Kataplexien gesehen haben. Aus meiner klinischen Erfah-

nung heraus bestätigt sich das genauso: Nachdem das Präparat jetzt zugelassen wurde, sehen wir auch bei neuen Patienten genau diese Effekte, wie sie zuvor von Professor Schwartz beschrieben wurden.

In diesem Zusammenhang möchte ich die Aspekte der tatsächlichen Verbesserung der Lebensqualität noch einmal bestätigen. Es ist für Narkolepsie-Patienten sehr schwierig, überhaupt einen geregelten Tagesablauf zu bekommen, und dann ist es häufig so, dass auch eine geregelte Medikamenteneinnahme, die einer zweiten oder dritten Dosis am Tag, häufig schwierig zu realisieren ist. Es ist ein enormer Gewinn für diese Patienten, wenn sie mit einer einfachen Therapie morgens dann sozusagen über den ganzen Tag kommen. Ich glaube, das ist bei dieser Patientengruppe nicht zu unterschätzen, ebenso wie ein meiner Einschätzung nach günstigeres Nebenwirkungsprofil. Dazu ist schon einiges erwähnt worden. Aber ich sehe bisher keine schweren Nebenwirkungen, und ich sehe andere Nebenwirkungen, die aber in der Regel harmloser sind und auch häufig transient sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Kallweit. – Herr Dr. Rodewyk, Herr Kulig, Frau Teupen.

Herr Dr. Rodewyk: Sie haben gerade die Lebensqualität angesprochen. Es wundert mich sehr, dass es hier keine Daten zur Lebensqualität gibt; denn das wäre nun einmal wirklich das, woran man irgendetwas festmachen könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Dr. Rodewyk: Da muss ich den pharmazeutischen Unternehmer fragen: Hat ihn das so wenig interessiert?

Eine zweite Frage: Wie häufig kommen Kataplexien vor? Wir haben mit Modafinil ein Medikament, das inzwischen generisch verfügbar ist, das also in einem gewissen Umfang in Deutschland umgesetzt wird, und wenn das Medikament nun so gar keinen Effekt auf Kataplexie hätte, dann wäre das ja eigentlich unsinnig. Ist Kataplexie ein ständiges Problem bei diesen Patienten, 69 Prozent gegenüber 35 Prozent Effektivität in den Studien mit der Kataplexie? Ich habe ein, zwei Patienten, die Modafinil bekommen, und das funktioniert ganz gut, und auch die Kataplexie ist weg. Mit der Aussage, dass es so gar nicht wirkt, tue ich mich ein bisschen schwer.

Die dritte Frage: Sie haben immer wieder auf die sicherlich dramatischen dermatologischen Probleme von Modafinil hingewiesen. Wie viele Patienten sind mit einem dramatischen dermatologischen Problem aus Ihren Studien herausgefliegen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Kallweit, bitte.

Herr Dr. Kallweit (HELIOS): Ich darf vielleicht zumindest zu einem Teil Ihrer Frage etwas sagen. Kataplexien finden Sie je nach Datenlage bei zwischen 60 und 90 Prozent der von Narkolepsie Betroffenen. Das heißt, das ist durchaus ein relevanter und großer Anteil. Es gibt sicherlich Patienten, die durch eine Verbesserung ihrer Schläfrigkeit auch weniger Kataplexien empfinden. Bei den meisten oder in der Regel, wenn Sie Patienten haben, bei denen beide Hauptsymptome vorliegen, ist allerdings dann eine zweite Therapie gegen Kataplexie notwendig. Das heißt, sie werden sehr häufig, wenn sie mit Modafinil für die Ta-

gesschläfrigkeit behandelt werden, mit einem zweiten Medikament dann gegen Kataplexien behandelt. – Zu den anderen Fragen gebe ich weiter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön. – Wer macht das?

Herr Dr. Toussaint (Bioprojet): Philippe Lehert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Lehert.

(Herr Prof. Dr. Lehert antwortet in englischer Sprache. Nachstehend finden sich seine vom Dolmetscher Herrn Grauer wiedergegebenen Ausführungen.)

Herr Prof. Dr. Lehert (Bioprojet): Recht herzlichen Dank für diese Frage. Ich möchte hier noch etwas hinzufügen, was die Lebensqualität anbelangt. Der Grund, dass wir die Lebensqualität nicht mit angeführt haben, ist, dass es sich hier erst einmal um eine rein statistische Frage handelte. Narkolepsie und Kataplexie bzw. Narkolepsie im Allgemeineren haben den Status einer Orphan Disease, also einer seltenen Krankheit, und deshalb haben wir die Lebensqualitätsskala hier nicht validiert. Das liegt auch daran, dass die Standarddeviationen aufgrund der Tatsache, dass wir nur sehr wenige Patienten haben, die wir in die Studie einschließen können, sehr gering sind.

Indirekt kann ich hierzu aber Folgendes sagen: Gegenwärtig bin ich dabei, für die WHO eine Validierung der Skala zur Erfassung von Lebensqualität für Narkolepsie durchzuführen, und dort haben wir als Allererstes festgestellt, dass Kataplexie das schwerwiegendste und am häufigsten auftretende Problem für die betroffenen Patienten ist bzw. in Verbindung mit der EDS; das wird 50 zu 50 gewertet.

Ja, wir haben jetzt hier die randomisierten Kontrollstudien, und man kann eben auf der Grundlage dieser Studien alleine die Lebensqualität nicht als Ergebnis, als Auswirkung zeigen. Aber deswegen bitte ich Sie auch, nicht nur diese randomisierten Kontrollstudien zu sehen, was Sie von Ihrer Institution aus ja machen müssen, sondern all die Evidenzen, die es gibt, zusammenzutragen. In dieser Analyse habe ich zum Beispiel die Wirksamkeits-Sicherheits-Rate, also die Nutzen-Risiko-Rate, wie sie auch genannt wird, erstellt. Sie zeigt zum Beispiel, dass die Sicherheit dazu führt, dass die Lebensqualität heruntergeht, und die Wirksamkeit, dass die Lebensqualität hochgeht. Wenn man dazu die anderen Nutzen noch hinzurechnet, dann zeigt man ganz klar, dass auf der Grundlage dieser Rate Pitolisant das einzige Medikament ist, dass diesen Zusatznutzen auch für die Lebensqualität erfüllt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung, Frau Ritz-Jansen.

Frau Dr. Ritz-Jansen (Bioprojet): Ich wollte zu der dritten Frage gerne etwas ergänzen, die eben kam, wie viele Patienten in den Studien wirklich schwere Hautprobleme hatten. Hierzu muss man anmerken, dass diejenigen Patienten, die in diese Studien eingeschlossen wurden, bei HARMONY 1 eine Krankheitsgeschichte von um die 30 Jahre haben. Man kann also nicht davon ausgehen, dass sie Modafinil-naiv waren. Im Umkehrschluss kann man also davon ausgehen, dass diejenigen Patienten, die mit Modafinil wirklich schwerwiegende Nebenwirkungen haben, nicht an der Studie teilgenommen haben oder teilnehmen wollten. Von daher kann hier eine Verzerrung zugunsten von Modafinil nicht ausgeschlossen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kulig, Frau Teupen.

Herr Kulig: Ich habe noch eine kurze Nachfrage zu den unerwünschten Ereignissen. In der HARMONY-1-Studie, die mit 40 mg höher dosiert ist als die HARMONY 1bis, gab es numerisch weniger Nebenwirkungen als beim Vergleichsmedikament Modafinil. In der HARMONY 1bis, die mit maximal 20 mg, also der Hälfte, dosiert war, gab es mehr Nebenwirkungen für Pitolisant als bei Modafinil. Das ist eigentlich ein bisschen ungewöhnlich. Können Sie das erklären, warum es bei der niedriger dosierten Studie höhere Nebenwirkungsraten gab?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das?

Herr Dr. Toussaint (Bioprojet): Die Frage wird Professor Lehert beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön.

(Herr Prof. Dr. Lehert antwortet in englischer Sprache. Nachstehend finden sich seine vom Dolmetscher Herrn Grauer wiedergegebenen Ausführungen.)

Herr Prof. Dr. Lehert (Bioprojet): Recht herzlichen Dank für die Frage. Ich werde versuchen, sie so gut wie möglich zu beantworten.

Wir haben also zwei doppelblinde randomisierte Studien mit einer sehr kleinen Patientengruppe durchgeführt. Aufgrund der Pathologie war die Patientengruppe eben nur sehr klein. Solche statistischen Auswertungen sind für uns Statistiker immer ein Albtraum, wenn es darum geht, die Bedeutung, die Signifikanz der Ergebnisse zu interpretieren. Das heißt, die Daten können einmal das eine sagen, dann wieder das andere. Vielleicht liegt das dann auch mit an den Gründen, die als Startpunkt für die Untersuchung, für die Studie festgelegt wurden.

Das heißt, wir haben hier alle Informationen, die gefordert wurden, zur Verfügung gestellt. Aber nichtsdestotrotz denke ich, dass wir nicht unbedingt immer die Wahrheit sehen, wenn wir uns die einzelnen Ergebnisse in einer Einzelbetrachtung anschauen. Das heißt, wenn wir alle Ergebnisse separat betrachten, dann sehen wir nicht immer die Signifikanz, die sie eigentlich haben, wenn man die Ergebnisse zusammenzählt, wenn man sie kombiniert. Das ist in diesem Fall eben auch der Fall gewesen. Wir sehen also, wenn wir alle Ergebnisse auch über die Studien hinweg zusammentragen, einen ganz klaren Rückgang der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse im Vergleich von Pitolisant mit anderen Medikamenten.

Ich habe den höchsten Respekt vor Ihren Institutionen, für die Sie arbeiten. Aber die Tatsache, dass Sie sich nur auf randomisierte Studien verlassen, mag in diesem Fall vielleicht nicht die beste Herangehensweise sein. Meines Erachtens ist es auf jeden Fall wichtig, dass man alle Evidenzen zusammenträgt und alle Ergebnisse als Ganzes betrachtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Kulig.

Herr Kulig: Die zweite Frage bezieht sich noch einmal auf den primären Endpunkt, Epworth Sleepiness Scale. Welche Bedeutung hat diese Skala? Sie haben diese ja gewählt, um Nichtunterlegenheit gegen Modafinil zu zeigen. Für uns war es bei der Wertung sehr schwierig zu sehen, welche Nichtunterlegenheitsgrenze Sie dort gewählt haben; es war einmal von einem, es war von zwei oder von drei Punkten die Rede. Interessanterweise war es bei der Studie 1bis egal, welche Nichtunterlegenheitsgrenze man gewählt hätte, es gab immer eine Unterlegenheit von Pitolisant gegenüber Modafinil, es war also immer schlechter. Bei der

HARMONY-1-Studie ist das nicht so klar, bei welcher Nichtunterlegenheitsgrenze Pitolisant schlechter abschneidet oder gerade noch eine Nichtunterlegenheit gezeigt werden konnte. Von daher war uns die Auswahl Ihrer Nichtunterlegenheitsgrenzen auch nicht nachvollziehbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Lehert.

(Herr Prof. Dr. Lehert antwortet in englischer Sprache. Nachstehend finden sich seine vom Dolmetscher Herrn Grauer wiedergegebenen Ausführungen.)

Herr Prof. Dr. Lehert (Bioprojekt): Recht herzlichen Dank für die Frage, die ich zu beantworten versuche. – Ja, wir haben in der Studie HARMONY 1, die wir durchgeführt haben, gute Ergebnisse gesehen; wir haben dann eine HARMONY-1bis-Studie durchgeführt und haben in dieser Studie auch wieder gute Ergebnisse gesehen, die allerdings nicht ganz so gut waren wie die in HARMONY 1. Die Antwort auf diese Frage ist, denke ich, relativ klar: Wir haben in HARMONY 1 mit einer Dosierung von 40 mg Pitolisant begonnen und haben das für die beste, die optimale Dosierung gehalten. Dann haben wir aber in der zweiten Studie 20 mg als Dosierung verwendet und haben gesagt, dass das wahrscheinlich auch ausreicht, und da die geringere Dosiermenge sicherlich die beste Menge ist, haben wir hier 20 mg verwendet und haben dann in der HARMONY-1bis-Studie herausgefunden, dass die Ergebnisse von 20 mg im Vergleich zu 40 mg nicht ganz so gut waren. Wir konnten also in der 40-mg-Studie HARMONY 1 die Überlegenheit von Pitolisant gegenüber dem Placebo zeigen, aber nicht gegenüber Modafinil.

Jetzt möchte ich noch etwas zu dem Thema Nichtunterlegenheit sagen. Narkolepsie ist eine Krankheit, die sehr selten auftritt, also eine Orphan Disease, und deswegen gibt es nicht sehr viele Informationen, nicht sehr viele Nachrichten und Informationen über die Krankheit. Mein Kollege Johns an der Universität von Melbourne ist nun der Autor dieser Epworth-Schläfrigkeitsskala ESS, einer Skala, die sehr bekannt ist und auch sehr häufig verwendet wird. Aber das Problem mit der Skala ist, dass es bei ihr keinen Abschlusspunkt gibt. Das heißt, es ist sehr schwierig gewesen, hier die klinische Signifikanz festzulegen.

Ich habe vor einem Jahr herausgefunden, dass die minimale Differenz für die klinische Signifikanz bei drei Punkten auf der ESS liegt, und habe dies dann auch den Kollegen von der EMA erläutert, dass also die Minimaldifferenz für klinische Signifikanz bei drei Punkten liegt und dort liegen sollte. Auf dieser Grundlage haben wir also gezeigt, dass wir eine Nichtunterlegenheit von Pitolisant im Vergleich zu Modafinil haben. Aber am Anfang der HARMONY-1-Studie habe ich einen anderen Wert als Ausgangspunkt verwendet, der vielleicht etwas ambitionierter war, nämlich zwei Punkte auf der ESS. Wir sagen also jetzt, dass es eine Nichtunterlegenheit von Pitolisant bei 40-mg-Dosierung gegenüber Modafinil gibt, wie dies auch in der HARMONY-1-Studie gezeigt wurde. Dies haben wir dann für 20 mg nicht beweisen können. Aber wir sehen also, dass 40 mg die beste Dosierung ist, da sie sowohl das Sicherheitsprofil erfüllt als auch die Wirksamkeit zeigt. Für 20 mg trifft hier nicht alles zu; aber wir haben auch dies eben untersucht und haben hier die Dosierung eskaliert, da nicht für jeden Patient 40 mg dosiert werden muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe eine Erläuterung und dann noch einmal zwei Konkretisierungen. Nur zum System, damit wir hier nicht aneinander vorbeireden: Wir haben es mit einer Orphan Disease zu tun. Deshalb gibt es bei uns ja gesetzlich einen fingierten

Zusatznutzen, weil es hier in vielen Fällen ganz klare Probleme gibt, eben eine Evidenz zu generieren.

Das beantwortet aber nicht die Frage, die eben von Herrn Kulig gestellt worden ist. Es wäre natürlich schön, wenn man auch in einem Orphan-Disease-Verfahren, obgleich es hier keine zweckmäßige Vergleichstherapie gibt, dann die Überlegenheit gegenüber anderen Therapieoptionen zeigen könnte; denn im normalen Nutzenbewertungsverfahren, wenn es also nicht um eine Orphan Disease geht, wäre ohne einen solchen Nachweis der Überlegenheit ein Zusatznutzen nicht gegeben, und deshalb ist es problematisch, bei der 40-mg-Dosierung dann sagen zu können, na ja, das ist dann zumindest nicht unterlegen, bei der HARMONY-1bis-Studie bei 20 mg gäbe aber möglicherweise eben Probleme wegen der erhöhten Nebenwirkungsprofile. Danach hat Herr Kulig ja eben gefragt: Wie kann man das erklären, dass ich bei 40 mg eben dann weniger unerwünschte Ereignisse habe als bei 20 mg? Normalerweise müsste man ja sagen, es müsste eigentlich mit der Dosierung dann auch die Anzahl der unerwünschten Ereignisse abnehmen.

Ich gucke jetzt gerade: Frau Kunz, haben Sie auch zu diesem Komplex eine Frage? – Dann Frau Kunz noch, und dann würde ich Frau Teupen und Herrn Heckemann, nachdem wir die Antwort dann haben, noch bitten, ihre Fragen zu stellen. Dann müssten wir auch langsam zum Ende kommen. – Frau Kunz, bitte.

Frau Dr. Kunz: Ich habe jetzt eine Nachfrage zu dem gerade Gesagten. Vielleicht war das ja nur ein Übersetzungsproblem. Soweit wir die Daten im Dossier gesehen haben, wurde die Nichtunterlegenheit gegenüber Modafinil nicht gezeigt, in keiner der Studien. Das wollten wir zum einen nachfragen, weil das jetzt eben anders ausgesagt wurde.

Zum anderen wollten wir wegen der Clusteranalyse noch einmal nachfragen, wieso diese erforderlich war, weil ja nur auf Basis der Clusteranalyse der Vorteil gegenüber Placebo gezeigt werden konnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Professor Lehert, bitte.

(Herr Prof. Dr. Lehert antwortet in englischer Sprache. Nachstehend finden sich seine vom Dolmetscher Herrn Grauer wiedergegebenen Ausführungen.)

Herr Prof. Dr. Lehert (Bioprojet): Wie ich in meiner ersten Antwort auch schon gesagt habe – Oder umgekehrt: Im EMA-Beratungsausschuss wurde die Nichtunterlegenheit bei der ESS auf zwei Punkte festgelegt, und in der HARMONY-1-Studie haben wir herausgefunden, dass der Vergleich Modafinil und Pitolisant bei 2,25 Punkten liegt. Wir haben also nicht behauptet, dass es eine Nichtunterlegenheit gibt, wie ich dies in der ersten Antwort auch schon gesagt habe.

Den ESS, also die Schläfrigkeitsskala, kennen wir jetzt seit drei Jahren, und die Mindestpunkte für die klinische Relevanz, so wie von ESS stipuliert, sollten bei drei Punkten liegen. Das ist das, was dann als statistisch relevant angesehen wird. Am Anfang einer Studie ist es immer relativ schwierig, zu kalkulieren, festzulegen, was die Nichtunterlegenheitsgrenze denn ist, und sie sollte hier bei über drei Punkten liegen. Wir haben am Anfang aber mit einer zu ehrgeizigen Ausgangssituation begonnen, nämlich einer Grenze von zwei Punkten, und waren also dann nicht in der Lage, das so zu zeigen. Die HARMONY-1bis-Studie ist also insofern von den Ergebnissen her akzeptabel und logisch, da wir keine Nichtunterlegenheit von Pitolisant im Vergleich zu Placebo gefunden haben.

Die Clusteranalyse mussten wir aufgrund von statistischen Schwierigkeiten durchführen, da unsere Patientengruppe so klein ist, dass wir einfach nicht genügend Patienten finden konnten, um an den Studien teilzunehmen. Wir haben also ein Zentrum gefunden, bei dem einmal Placebo mit Pitolisant verglichen wird, aber ohne Modafinil, und dann Pitolisant mit Modafinil. Das heißt, wir mussten hier eine Clusteranalyse durchführen und haben dies auf der Grundlage eines randomisierten Clusters gemacht, also eines gemischten Modells, was relativ einfach funktioniert, und wir konnten hier zeigen, dass es einen stabilen p-Wert von 0,25 gibt. Aber das macht noch keinen signifikanten Unterschied aus. Nichtsdestotrotz hat die EMA dies akzeptiert, und wir haben also dann gesehen, dass es in der HARMONY-1bis-Studie nicht gelungen ist, einen signifikanten Unterschied im Vergleich zu Placebo bei 20 mg zu belegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Zur Seltenheit: Wir hatten, bevor Sie kamen, eine Anhörung, bei der es um 48 Patienten ging. Wenn das so richtig ist, was im Dossier steht, dann haben wir es hier mit 15.000 oder vielleicht noch ein paar mehr Patienten zu tun; so haben wir es jedenfalls im Dossier gesehen. Aber das sei jetzt nur am Rande erwähnt.

Frau Teupen, Herr Heckemann, Herr Kulig, bitte stellen Sie Ihre Fragen nacheinander, und dann würde ich noch eine Antwortrunde machen. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Ich ziehe zurück; hat sich erledigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Heckemann.

Herr Dr. Heckemann: Ich will es auch kurz machen. Ich will noch einmal schnell auf das Thema eingehen, das Herr Rodewyk angesprochen hatte. Die Kataplexie erscheint mir doch als der wesentliche Punkt, weil man sagt, dort ist Modafinil nicht wirksam. Aber ein Widerspruch war mir Folgendes schon ein wenig: Es war gesagt worden, in der Studie hatte Modafinil 69 Prozent Kataplexie, und es soll ja wohl bei Kataplexie nicht wirken. Trotzdem hatten Sie dann hier gesagt, bis zu 90 Prozent hätten Kataplexie-Symptome. Das ist für mich erst einmal ein Widerspruch; zumindest sind es ja nicht 100 Prozent. Meine Frage wäre vor allem: Kann man einordnen, wie viele derjenigen, die Kataplexie-Symptome haben, wirklich generalisierte Kataplexie haben, wie das mit dem Umfallen geschildert wurde, und wie viele mildere Formen haben? Das würde mich interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Dr. Kallweit.

Herr Dr. Kallweit (HELIOS): Zu Ihrer letzten Frage: Man denkt, dass etwa ein Drittel der Patienten partielle, also nur teilweise Kataplexien hat, ein Drittel überwiegend vollständige hat, und bei dem weiteren Drittel ist es sozusagen eine gemischte Form.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Ergänzungen? – Keine. – Herr Kulig.

Herr Kulig: Noch einmal eine kurze Nachfrage zu dieser Clusterrandomisierung oder Clusteranalyse: Im ursprünglich präspezifizierten Modell wollten Sie ja für alle Zentren adjustieren. Dann war es so, dass in manchen Zentren nicht jedem Studienarm Patienten zugeteilt wurden. Dann haben Sie in der Studie 1bis von 36 Zentren auf fünf Zentren reduziert. Vorher in der präspezifizierten Analyse mit der Gesamtzentrenanzahl war die Analyse gegen Place-

bo nicht signifikant, später mit den fünf Zentren waren sie es. Die Rationale für die Zuteilung auf fünf Zentren fehlt uns. Das Gleiche gilt auch in der HARMONY-1-Studie. Da wissen wir auch nicht einmal, wie das Ergebnis im präspezifizierten Modell ist; da kennen wir nur das Ergebnis, nachdem die Zentrenzahl auf vier vermindert wurde und es dann signifikant wurde. Man weiß ja nicht, ob vielleicht acht Zentren nicht signifikant gewesen wären. Also, diese Zuteilung ist für uns unklar.

Herr Dr. Toussaint (Bioprojet): Philippe Lehert wird antworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr Professor Lehert.

(Herr Prof. Dr. Lehert antwortet in englischer Sprache. Nachstehend finden sich seine vom Dolmetscher Herrn Grauer wiedergegebenen Ausführungen.)

Herr Prof. Dr. Lehert (Bioprojet): Recht herzlichen Dank für die Frage. – Zuerst einmal muss ich sagen, dass bei der HARMONY-1-Studie keine Clusteranalyse stattfand; Da es für die HARMONY-1-Studie sehr schwierig war, die entsprechenden Patienten zu rekrutieren, haben wir dann die Entscheidung getroffen im Protokoll, dass wir eine Clusteranalyse durchführen würden, und haben diese Clusteranalyse dann auf eine relativ einfache Weise in der Suche durchgeführt, nämlich, dass wir sehr viele Behandlungszentren hatten, in denen aber nur wenige Behandlungen für Narkolepsie stattfanden. Deswegen haben wir das so umgruppiert, dass am Schluss dann die Behandlungen in nur einer geringen Anzahl von Behandlungszentren stattfanden. Das basiert auf der Grundlage einer 2003 veröffentlichten Studie, „Die randomisierte Zuteilung“. Das heißt, wir haben die Patienten in die zuvor ausgewählte, reduzierte Anzahl an Zentren aufgeteilt, sodass überall die gleiche Anzahl von Patienten war. Das ist, wie gesagt, eine statistische Zuteilung.

Ich erachte die Clusteranalyse als eine sekundäre Analyse, also gemischte Analysen auf der Grundlage eines Varianzmodells. Ohne Clusteranalyse konnten wir keine Differenz, keinen Unterschied in der Behandlung mit Pitolisant versus andere Behandlungsmethoden erkennen. Ich habe hier unterschiedliche statistische Techniken angewandt, um die Stabilität unserer Ergebnisse zu belegen.

Bei der HARMONY-1bis-Studie haben wir 20 mg als Dosierung verwendet und konnten hier keine klare Signifikanz von Pitolisant im Vergleich zu Placebo nachweisen, da wir nicht in der Lage waren, mit den 20 mg den primären Endpunkt zu erfüllen. Das heißt, um es ganz klar zu sagen: Unsere Empfehlung, die Empfehlung des Unternehmers, sind die 40 mg; aber wir haben eben, weil es eine Reihe von Patienten gibt, bei denen bereits 20 mg zu einer Verbesserung des Zustands führen, die Entscheidung getroffen, dass wir hier eine eskalierbare Dosis anwenden würden. Das heißt, die HARMONY-1- und die HARMONY-1bis-Studie sind, zusammen gesehen, der statistische Beweis, dass Pitolisant eine gute Wirksamkeit sowohl bei EDS als auch bei Kataplexie hat, und die Clusteranalyse war keinesfalls der Hauptpunkt, sondern war eine sekundäre Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Toussaint.

Herr Dr. Toussaint (Bioprojet): Herr Professor Hecken, wir möchten zwei offene Fragen, die hier in dem Wust der Fragen etwas untergegangen sind, gerne noch beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Herr Dr. Toussaint (Bioprojet): Von Herrn Kulig wurde eine Frage hinsichtlich der Daten zu HARMONY III gestellt, und dann war wohl von Frau Kunz auch noch eine offene Frage zu Safety; sie würde gern Professor Jean-Charles Schwartz beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann kann er vielleicht auch noch einmal auf die Patientenzahlen eingehen. Wie gesagt, wir haben das noch einmal im Dossier nachgeschaut: 15.000 bis 30.000. Da stellen sich Rekrutierungsprobleme natürlich anders dar als bei anderen Entitäten.

Dann würde ich gern noch einmal eine Erläuterung haben, weil das gerade unpräzise war, nach welchem Algorithmus tatsächlich eine Verringerung der Zentren stattgefunden hat. Da ist ja eben erklärt worden, wenn man die dann irgendwelchen anderen zugeteilt hätte – – Das ist nicht klar zum Ausdruck gekommen. Wenn jetzt schon noch eine Antwortrunde gemacht wird, dann bitte ich, das auch konkret beantworten.

Herr Dr. Toussaint (Bioprojet): Ja, okay.

(Herr Prof. Dr. Schwartz antwortet in englischer Sprache.
Nachstehend finden sich seine vom Dolmetscher Herrn Grauer
wiedergegebenen Ausführungen.)

Herr Prof. Dr. Schwartz (Bioprojet): Herr Vorsitzender, ich möchte eine Frage beantworten, die Sie am Anfang der Sitzung aufgeworfen haben, nämlich die Frage bezüglich der Daten zur HARMONY-III-Studie. Es stimmt, dass dies Daten sind, die nach einer einjährigen Studie erhoben wurden. Aber diese Studie ist fortgeführt worden. Das heißt, wir haben hier auch Patienten, die durchaus bis zu fünf Jahre behandelt wurden. Gegenwärtig sind wir in dem Prozess, die Daten aller Patienten – das heißt, auch derjenigen Patienten, die langfristig behandelt wurden – zu analysieren, und wir wissen jetzt schon, dass die Daten sich auch bei den langfristig behandelten Patienten nicht von denen unterscheiden, die nur über ein Jahr in der klinischen Studie teilgenommen haben.

Dann möchte ich noch auf eine andere Frage zu sprechen kommen, die ebenfalls vorhin gestellt wurde, nämlich nach dem Zusammenhang zwischen Dosierung, also Höhe der Dosis, und der Anzahl der unerwünschten Ereignisse bei Pitolisant. Als wir die unerwünschten Ereignisse analysiert haben, haben wir hierbei alle Patienten eingeschlossen, das heißt, auch Patienten, die nicht zur Indikation Narkolepsie gehören. Das liegt daran, dass Pitolisant ja eine neue Medikamentenart ist. Das heißt, wir haben dieses Medikament auch für andere Indikationen getestet und haben dies mit Tausenden von Patienten gemacht. Wir haben also diese Analyse durchgeführt und konnten, was die Dosis anbelangt, feststellen, dass es keine Beziehung zwischen der Höhe der Dosis und der unerwünschten Ereignisse gibt.

(Sodann antwortet Herr Prof. Dr. Lehert ebenfalls in englischer
Sprache. Nachstehend finden sich seine vom Dolmetscher
Herrn Grauer wiedergegebenen Ausführungen.)

Herr Prof. Dr. Lehert (Bioprojet): Ich möchte jetzt noch einmal die Frage zur Clusteranalyse beantworten. Es ging bei der Clusteranalyse nur darum, dieses Ungleichgewicht zwischen den Behandlungszentren zu beseitigen. Die Behandlungszentren haben diesen Zentrumseffekt, der hier eine Rolle spielt; denn, wenn ich einen einfachen t-Test durchgeführt hätte, also einen Vergleich auf Basis eines t-Tests, dann wären die Ergebnisse signifikant gewesen. Aber wir mussten eben die Zentren mit involvieren, da dies wichtig ist im Bereich Narkolepsie aufgrund der Therapieauswirkungen, der standardisierten Therapiewirksamkeit.

Diese Analyse wurde eben so durchgeführt, dass ich bei der Randomisierung 1.052 unterschiedliche Varianten angewendet habe, und ich kann Ihnen sagen, dass die unterschiedlichen Ergebnisse, die ich erhalten habe, einmal 0,04 und einmal 0,025 Punkte waren. Ich kann Ihnen diese Ergebnisse also auch zeigen. Das heißt, die Clusteranalyse ist nur eine Sekundäranalyse. Hätten wir einen t-Test-Vergleich durchgeführt, dann wären die Ergebnisse für Pitolisant signifikant gewesen.

Auch was die Frage anbelangt, weswegen bei der HARMONY-1bis-Studie die Sicherheit bei 40 mg Pitolisant besser war und bei 20 mg Pitolisant nicht so gut abgeschnitten hat, liegt die Antwort darin, dass wir uns hier nur auf den p-Wert verlassen haben. Ich stimme mit Ihnen überein, dass randomisierte kontrollierte Studien bei der Durchführung dieser Bewertungen sehr wichtig sind. Aber man kann das Ergebnis nicht nur auf das Ergebnis aus einer Studie beziehen, sondern man muss alle Patienten mit einschließen, die mit Pitolisant behandelt wurden, mit Modafinil, mit Placebo, und muss dann die Analyse zusammennehmen und alle Ergebnisse gemeinsam betrachten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Ich sehe keine Fragen mehr.

Herr Dr. Toussaint (Bioprojet): Zum Thema Patientenzahlen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ich gebe Ihnen jetzt das letzte Wort. Da können Sie die Patientenzahlen abarbeiten.

Ich will nur der guten Ordnung halber hier festhalten, dass wir durchaus über Grundkenntnisse der evidenzbasierten Medizin verfügen und deshalb auch mit einer gewissen Hartnäckigkeit hinsichtlich der Fragestellung, wieso die Zentren und die Zentrenzahl verringert worden sind, nachgefragt haben, weil wir in anderen Fällen – das will ich Ihnen gar nicht unterstellen – sehr häufig den Effekt haben, dass man Zentren so lange verringert, bis man Signifikanz sieht; das kann ja eine Methode sein, die ich hier überhaupt nicht in den Raum stellen will. Nur deshalb lag uns sehr daran, belastbare Kriterien hierfür zu erfahren. Die Indikatoren, die 1.052, die hier erwähnt worden sind, sind sicherlich gut; aber wir haben natürlich auf der Basis dessen zu beurteilen, was heute hier an Evidenz vorliegt.

Jetzt würde ich Ihnen, Herr Toussaint, die Gelegenheit geben, aus Ihrer Sicht – das war ja doch überlang – die letzten anderthalb Stunden zusammenzufassen und dann vielleicht noch etwas zu den Patientenzahlen zu sagen; denn für uns ist frappierend, 15.000 bis 30.000. Das ist ja doch eine relativ große Kohorte, und vor diesem Hintergrund ist natürlich auch die eine oder andere Unklarheit hier im Studiendesign mit ein paar Fragezeichen versehen. – Bitte schön.

Herr Dr. Toussaint (Bioprojet): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Was die Patientenzahlen anbelangt, muss man erst einmal grundsätzlich sagen, dass wir in Deutschland momentan aktuell diagnostizierte und therapierte – wie auch immer therapierte – Fälle von 4.000 Narkolepsie-Patienten haben, mit einer sehr hohen Dunkelziffer. Das heißt, die im Dossier zugrunde gelegten Daten sind Hochrechnungen, die letztendlich aus Schätzungen von Fachexperten wie Herrn Dr. Kallweit oder Herrn Professor Mayer vorliegen. Es ist nach wie vor so, dass die Diagnosestellung der Narkolepsie sich äußerst schwierig gestaltet und viele Patienten über viele, viele Jahre fehldiagnostiziert und fehltherapiert werden – das ist der Fakt –, dass es teilweise zwischen zwei und neun Jahren dauert, ehe sich dann herausstellt, dass der Patient keine Major Depression, sondern eine Narkolepsie hat. Daher rührt

die große Diskrepanz, die wir momentan in Deutschland sehen. Die aktuellen Zahlen, die uns zugänglich sind, sind also 4.000 diagnostizierte und therapierte Fälle von Narkolepsie-Patienten mit und ohne Kataplexie, und die anderen Zahlen sind Schätzwerte, Hochrechnungen statistischer Natur, dass man davon ausgeht, dass es sich um zwischen 15.000 und 30.000 Patienten handelt, die in Deutschland eigentlich behandlungsbedürftig sind, die einer sinnvollen Diagnosestellung zugeführt und anschließend adäquat behandelt werden müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Herr Dr. Toussaint (Bioprojet): Ich möchte jetzt die Gelegenheit nutzen und möchte dies hier auch hier nicht künstlich in die Länge ziehen. Ich glaube, der Worte sind genug gewechselt. Trotz aller methodischen Schwierigkeiten, die wir heute hier detektiert haben und die auf verschiedenen Ursachen beruhen, kann man zusammenfassend sagen, dass Pitolisant für die Narkolepsie-Patienten eine neue Therapieoption darstellt. Es ist ein neuer Wirkstoff mit einem neuartigen Wirkmechanismus, der einen beträchtlichen Vorteil für die Patienten darstellt und insbesondere im Vergleich zu bisherigen Behandlungsoptionen einen Vorteil im Hinblick auf die Wirksamkeit hinsichtlich der Leitsymptome der Erkrankung bietet.

Außerdem wären auf jeden Fall noch die Einmalgabe anzumerken, die für die Patienten eine deutliche Verbesserung, eine Compliance-Steigerung darstellt, die bessere Verträglichkeit des Moleküls und die Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen. – Dabei möchte ich es gerne belassen. Ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ganz herzlichen Dank. Wir haben auch an Sie Dank dafür abzustatten, dass Sie mit großer Geduld die Fragen beantwortet haben. Wir werden das, was sich heute ergeben hat, natürlich in unsere Würdigung mit einzubeziehen haben. Dann können wir diese Anhörung an dieser Stelle beenden. – Danke schön, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 12.50 Uhr