



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III (Verordnungseinschränkungen und - ausschlüsse) – Nummer 44 Stimulantien

Vom 15. April 2021

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	2
B. Bewertungsverfahren.....	3
1. Bewertungsgrundlagen.....	3
2. Bewertungsentscheidung.....	3
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	5
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	7
1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren.....	7
1.2 Mündliche Anhörung.....	18
2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen.....	20
2.1. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	20
2.2. Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung.....	20
2.2.1. Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	20
3. Auswertung der Stellungnahmen.....	22
4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	35

A. Tragende Gründe und Beschluss

werden ergänzt!

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der in § 92 Abs. 1 Satz 1 SGB V enthaltene Richtlinienauftrag ermächtigt den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), in untergesetzlichen Rechtsnormen den Umfang und die Modalitäten der Arzneimittelversorgung mit verbindlicher Wirkung sowohl für die Vertragsärzte und die Krankenkassen als auch für die Versicherten in konkretisierender Weise zu regeln. Der Richtlinienauftrag präzisiert das Wirtschaftlichkeitsgebot im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung (§§ 2, 12, 70 Abs. 1, 72 Abs. 2). Er zielt darauf, unter Berücksichtigung des Versorgungsstandards des § 2 Abs. 1 Satz 3 i. V. m. § 12 Abs. 1 SGB V Grundlagen für eine medizinisch notwendige und wirtschaftliche ärztliche Behandlungs- und Verordnungsweise verbindlich festzulegen.

Hierzu kann der G-BA die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn die Unzweckmäßigkeit erwiesen oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist (§ 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 4 SGB V).

2. Bewertungsentscheidung

Nach Anlage III Nr. 44 sind Stimulantien, z. B. Psychoanaleptika, Psychoenergetika, coffeinhaltige Mittel

- ausgenommen bei Narkolepsie

sowie unter bestimmten Voraussetzungen

- ausgenommen bei Hyperkinetischer Störung bzw. Aufmerksamkeitsdefizit / Hyperaktivitätsstörung (ADS / ADHS) im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie

von der Verordnung ausgeschlossen.

Nach § 27 SGB V haben Versicherte Anspruch auf Krankenbehandlung, wenn sie notwendig ist, um eine Krankheit zu erkennen, zu heilen, ihre Verschlimmerung zu verhüten oder Krankheitsbeschwerden zu lindern. Die Verordnung von Arzneimitteln zur Lasten der GKV setzt das Vorliegen einer behandlungsbedürftigen Erkrankung voraus. Stimulantien haben das Potential der missbräuchlichen Anwendung zur Leistungssteigerung oder zur Erzeugung einer euphorisierenden Wirkung. Die Verordnungseinschränkung für Stimulantien ist dadurch begründet, dass der Einsatz von Stimulantien aufgrund des hohen Missbrauchspotentials einer strengen Indikationsstellung unter Abwägung des individuellen Nutzen- und Risikoverhältnisses bedarf.

Vor dem Hintergrund der erstmaligen Zulassung des Wirkstoffs Solriamfetol *„zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), deren übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS – Excessive Daytime Sleepiness) durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Beatmung (CPAP, continuous positive airway pressure), nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte.“* hat sich in Bezug auf die Regelung in Anlage III Nr. 44 ein Klarstellungsbedarf ergeben.

Anlage III Nr. 44 umfasst unter Stimulantien eine beispielhafte Aufzählung von Arzneimittelgruppen (Psychoanaleptika, Psychoenergetika, coffeinhaltige Mittel). Gegenstand des Verordnungs Ausschlusses orientiert sich also am Vorhandensein stimulierender Eigenschaften, insbesondere eine vermehrte Wachheit bzw. verminderte Müdigkeit, eine Erhöhung des Aktivitätsniveaus oder eine motorische Antriebssteigerung des Arzneimittels, welchen damit das missbräuchliche Potential zur Leistungssteigerung oder zur Erzeugung einer euphorisierenden Wirkung innewohnt. Entsprechend werden Wirkstoffe, die eine

Verbesserung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit postulieren, grundsätzlich von dieser Regelung als umfasst angesehen.

Der ATC-Code oder der spezifische Wirkmechanismus eines Wirkstoffes stellen dabei ein mögliches Aufgreifkriterium für die Zuordnung dar. Im Hinblick auf den vorgesehenen Ausnahmetatbestand erscheint es jedoch sachlogisch, dass ein Arzneimittel, welches der symptomatischen Behandlung der exzessiven Tagesschläfrigkeit dient, dies durch eine stimulierende Wirkung erreicht.

Sofern das Therapieziel, also die Verringerung der Tagesschläfrigkeit im Ergebnis über stimulierende Wirkung des Arzneimittels erreicht wird, stehen der ATC-Code, der spezifische Wirkmechanismus eines Wirkstoffes oder die Beurteilung des Missbrauchspotentials dieser Zuordnung nicht entgegen. Die Bewertung des Risikos eines Missbrauchspotentials neuer Wirkstoffe kann dabei aufgrund der erst kurzen Marktverfügbarkeit grundsätzlich nur zukunftsgerichtet auf Basis der Erkenntnisse aus dem Zulassungsverfahren (Fachinformation, EPAR) erfolgen.

Die Beurteilung des Missbrauchspotentials wird in die Gesamtschau ebenfalls einbezogen.

Für Patienten, die an übermäßiger Tagesschläfrigkeit – bedingt durch eine OSA – leiden, kann der Einsatz von Stimulantien dennoch angezeigt sein. Der Behandlung der Primärerkrankung ist jedoch in Bezug auf die Behandlung einzelner Symptome stets der Vorrang einzuräumen.

Änderungen der Lebensweise können begleitende Strategien darstellen.

Denn im Sinne eines therapeutisch-konzeptionellen Vorgehens ist sowohl vorrangig mit Blick auf die Vermeidung auch anderer behandlungsbedürftiger Symptomaten oder Folgeerkrankungen durch die OSA als auch unter Berücksichtigung des Potentials der missbräuchlichen Anwendung von Stimulantien zur Leistungssteigerung oder zur Erzeugung einer euphorisierenden Wirkung, der optimierten Behandlung der Primärerkrankung OSA Vorrang vor der symptomatischen Behandlung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit mittels Stimulantien zu geben.

Voraussetzung für die Verordnung von Stimulantien ist daher, dass eine angemessene Behandlung der Primärerkrankung OSA erfolgt und beibehalten wird. Als Standardtherapie sind dabei insbesondere Atem-Überdrucktherapien (z. B. CPAP) anzusehen. Bei unzureichendem Therapieansprechen ist zunächst die Behandlung der OSA zu optimieren.

Eine Behandlung der EDS mit Stimulantien ist deshalb beschränkt auf solche Fälle, in denen die OSA – trotz fortlaufender und optimierter Therapie – nicht zufriedenstellend behandelt werden kann.

Die CPAP-Beatmung als Therapiemöglichkeit zur Behandlung wird beispielhaft genannt. Im Vordergrund steht eine bezogen auf den jeweiligen Einzelfall optimierte OSA-Therapie. Dies gilt auch für Patienten, bei den die Standardtherapie der CPAP nicht zum Einsatz kommen kann. Mögliche Therapiealternativen der Behandlung der OSA sind dabei zu prüfen.

Vor diesem Hintergrund nimmt der G-BA in Nr. 44 der Anlage III einen Ausnahmetatbestand für Stimulantien

„- ausgenommen zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), deren übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS – Excessive Daytime Sleepiness) durch eine optimierte OSA-Therapie, wie z. B. mittels CPAP-Beatmung (CPAP, continuous positive airway pressure), nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte. Die Behandlung der Primärerkrankung OSA ist beizubehalten.“

auf.

Die Nutzenbewertung des Wirkstoffes Solriamfetol nach § 35a SGB V bleibt hiervon unberührt.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V wird 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 gegeben.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzhau 8	66663 Merzig
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Unter den Linden 19-23	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz AT 27.08.2020 B4).



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Vom 11. August 2020

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat am 11. August 2020 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

– Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 44 Stimulantien

Gemäß § 92 Absatz 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 zu den beabsichtigten Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Der entsprechende Entwurf zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wird zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 25. August 2020 zugeleitet:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z), Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände (ABDA), Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI), Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA), Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH), Pro Generika e. V., Bundesverband der Arzneimittelimporteure e. V. (BAI), Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.), Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD), Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V., Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V., Gesellschaft für Phytotherapie e. V. Stellungnahmen zu diesem Entwurf einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien

bis zum 24. September 2020

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin
E-Mail: nb-am@g-ba.de

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten den Entwurf sowie die Tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des G-BA.

Der Beschluss und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de eingesehen werden.

Berlin, den 11. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Joh/uh

Datum:
25. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 08 08, 10508 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 92 Abs. 3a SGB V

Per E-Mail

Stellungnahmeverfahren zu den Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 44 Stimulantien

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 11. August 2020 beschlossen, folgendes Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung einzuleiten. Anlage III der AM-RL soll wie folgt geändert werden:

Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) - Nummer 44 Stimulantien

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 92 Absatz 3a SGB V erhalten Sie bis zum

24. September 2020

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenärztliche Bundesvereinigung, Köln

Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin
nb-am@g-ba.de**

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Verteiler



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) nach § 92 Absatz 3a SGB V

Stand: 30. Juli 2020

Organisation	Strasse	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Schützenstraße 6a	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzhau 8	66663 Merzig
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e.V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigelegte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.
Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

<i>Muster</i>	Nr.	Feldbezeichnung	Text
	1	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
		TI:	(Titel)
		SO:	(Quelle, d.h. Zeitschrift oder Internetadresse oder Ort: Verlag. Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [Institution/Firma]

Beispiel	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Zeitschriften- artikel</i>	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
<i>Zeitschriften- artikel</i>	2	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis; 35 (6 Suppl 2); S1-140 /2000/
<i>Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Internet- dokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
<i>HTA-Doku- ment</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC. 2000

Tabellen - Vorlage „Literaturverzeichnis“

**Stellungnahmeverfahren zum Thema: Anlage III – Übersicht
Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse, Nummer 44 Stimulantien**

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 44 Stimulantien

Vom 11. August 2020

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 11. August 2020 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der 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 T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V), beschlossen:

- I. Die Anlage III wird in Nummer 44 „Stimulantien, z. B. Psychoanaleptika, Psychoenergetika, coffeinhaltige Mittel“ wie folgt geändert:

In der Spalte „Arzneimittel und sonstige Produkte“ wird nach dem ersten Spiegelstrich folgender Spiegelstrich eingefügt:

"- ausgenommen zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), deren übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS – Excessive Daytime Sleepiness) durch eine optimierte OSA-Therapie, wie z. B. mittels CPAP-Beatmung (CPAP, continuous positive airway pressure), nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte. Die Behandlung der Primärerkrankung OSA ist beizubehalten“

- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den 11. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III (Verordnungseinschränkungen und - ausschlüsse) – Nummer 44 Stimulantien

Vom 11. August 2020

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Verfahrensablauf	3
3.1	Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V	4

1. Rechtsgrundlage

Der in § 92 Abs. 1 Satz 1 SGB V enthaltene Richtlinienauftrag ermächtigt den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), in untergesetzlichen Rechtsnormen den Umfang und die Modalitäten der Arzneimittelversorgung mit verbindlicher Wirkung sowohl für die Vertragsärzte und die Krankenkassen als auch für die Versicherten in konkretisierender Weise zu regeln. Der Richtlinienauftrag präzisiert das Wirtschaftlichkeitsgebot im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung (§§ 2, 12, 70 Abs. 1, 72 Abs. 2). Er zielt darauf, unter Berücksichtigung des Versorgungsstandards des § 2 Abs. 1 Satz 3 i. V. m. § 12 Abs. 1 SGB V Grundlagen für eine medizinisch notwendige und wirtschaftliche ärztliche Behandlungs- und Verordnungsweise verbindlich festzulegen.

Hierzu kann der G-BA die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn die Unzweckmäßigkeit erwiesen oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist (§ 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 4 SGB V).

2. Eckpunkte der Entscheidung

Nach Anlage III Nr. 44 sind Stimulantien, z. B. Psychoanaleptika, Psychoenergetika, coffeinhaltige Mittel

- ausgenommen bei Narkolepsie

sowie unter bestimmten Voraussetzungen

- ausgenommen bei Hyperkinetischer Störung bzw. Aufmerksamkeitsdefizit / Hyperaktivitätsstörung (ADS / ADHS) im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie

von der Verordnung ausgeschlossen.

Nach § 27 SGB V haben Versicherte Anspruch auf Krankenbehandlung, wenn sie notwendig ist, um eine Krankheit zu erkennen, zu heilen, ihre Verschlimmerung zu verhüten oder Krankheitsbeschwerden zu lindern. Die Verordnung von Arzneimitteln zur Lasten der GKV setzt das Vorliegen einer behandlungsbedürftigen Erkrankung voraus. Stimulantien haben das Potential der missbräuchlichen Anwendung zur Leistungssteigerung oder zur Erzeugung einer euphorisierenden Wirkung. Die Verordnungseinschränkung für Stimulantien ist dadurch begründet, dass der Einsatz von Stimulantien aufgrund des hohen Missbrauchspotentials einer strengen Indikationsstellung unter Abwägung des individuellen Nutzen- und Risikoverhältnisses bedarf.

Vor dem Hintergrund der erstmaligen Zulassung des Wirkstoffs Solriamfetol „zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), deren übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS – Excessive Daytime Sleepiness) durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Beatmung (CPAP, continuous positive airway pressure), nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte.“ hat sich ein veränderter Sachverhalt ergeben.

Für Patienten, die an übermäßiger Tagesschläfrigkeit – bedingt durch eine OSA – leiden, kann der Einsatz von Stimulantien angezeigt sein. Der Behandlung der Primärerkrankung ist jedoch in Bezug auf die Behandlung einzelner Symptome stets der Vorrang einzuräumen.

Änderungen der Lebensweise können begleitende Strategien darstellen.

Voraussetzung für die Verordnung von Stimulantien ist daher, dass eine angemessene Behandlung der Primärerkrankung OSA erfolgt und beibehalten wird. Als Standardtherapie sind dabei insbesondere Atem-Überdrucktherapien (z. B. CPAP) anzusehen. Bei unzureichendem Therapieansprechen ist zunächst die Behandlung der OSA zu optimieren.

Vor diesem Hintergrund sieht der G-BA vor, in Nr. 44 der Anlage III einen Ausnahmetatbestand für Stimulantien

- ausgenommen zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), deren übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS – Excessive Daytime Sleepiness) durch eine optimierte OSA-Therapie, wie z. B. mittels CPAP-Beatmung (CPAP, continuous positive airway pressure), nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte, Die Behandlung der Primärerkrankung OSA ist beizubehalten

aufzunehmen.

Die Nutzenbewertung des Wirkstoffes Solriamfetol nach § 35a SGB V bleibt hiervon unberührt.

3. Verfahrensablauf

Mit der Vorbereitung seiner Beschlüsse hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie den Vertretern/Vertreterinnen der Patientenorganisationen zusammensetzt. Diese Arbeitsgruppe hat über die Aktualisierung der Anlage III beraten.

Der Beschlussentwurf zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde in der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 11. August 2020 konsentiert. Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 11. August 2020 nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 VerfO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	16. Dezember 2019	Beratung über die Aufnahme einer Ausnahmeregelung in Anlage III Nr. 44
Unterausschuss Arzneimittel	7. Januar 2020	Beratung über die Aufnahme einer Ausnahmeregelung in Anlage III Nr. 44
AG Nutzenbewertung	13. Januar 2020 27. April 2020 15. Juni 2020 13. Juli 2020	Beratung über die Aufnahme einer Ausnahmeregelung in Anlage III Nr. 44
Unterausschuss Arzneimittel	11. August 2020	Konsentierung der Beschlussvorlage und Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerfO).

Als Frist zur Stellungnahme ist ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

3.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V

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.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzhau 8	66663 Merzig
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Unter den Linden 19-23	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 11. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

1.2 Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Joh/uh

Datum:
15. Januar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte
Nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGBV

Vorab per E-Mail

Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 44 Stimulantien

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie jedem, der berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demzufolge bezüglich der

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

- Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 44 Stimulantien

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

am 8. Februar 2021
um 14:00 Uhr

im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin
als eMeeting

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

An der Anhörung können für jeden mündlich Stellungnahmeberechtigten höchstens jeweils zwei Sachverständige teilnehmen.

Bitte teilen Sie uns bis zum 29. Januar 2021 per E-Mail (nb-am@g-ba.de) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen und deren E-Mail-Adressen.

Es steht Ihnen frei, auf Ihr mündliches Stellungnahmerecht zu verzichten.

Voraussetzung für die Teilnahme an der mündlichen Anhörung ist die Abgabe einer vollständig ausgefüllten Offenlegungserklärung. Bitte prüfen Sie deshalb, ob Sie alle Fragen beantwortet haben und unterschreiben Sie die Offenlegungserklärung mit Datumsangabe zweimalig im dafür vorgesehenen Abschnitt auf Seite 3.

Die Offenlegungserklärung ist im Original zur mündlichen Anhörung vorzulegen.

Die mündliche Anhörung dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen.

PowerPoint-Präsentationen sind jedoch leider nicht möglich. Bitte beachten Sie, dass die mündliche Anhörung in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

Die Einwahldaten erhalten Sie rechtzeitig vor der Sitzung per E-Mail.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Anlagen

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

2.1. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bioprojet Deutschland GmbH/ Möhrle Happ Luther Rechtsanwaltsges. mbH	24.09.2020
Jazz Pharmazeuticals Germany GmbH	24.09.2020
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	24.09.2020

2.2. Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Bioprojet Deutschland GmbH/ Möhrle Happ Luther Rechtsanwaltsges. mbH	Herr Henning Anders Herr Dr. André Toussaint
Jazz Pharmazeuticals Germany GmbH	Herr Thorsten Löchle Herr Dr. Andreas Koch
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	Herr Dr. Stefan Stadelhoff Herr Dr. Stephan Morys

2.2.1. Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Möhrle Happ Luther Rechtsanwaltsges. mbH, Herr Henning Anders	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Bioprojet Deutschland GmbH, Herr Dr. André Toussaint	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Jazz Pharmazeuticals Germany GmbH, Herr Thorsten Löchle	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Jazz Pharmazeuticals Germany GmbH, Herr Dr. Andreas Koch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG, Herr Dr. Stefan Stadelhoff	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG, Herr Dr. Stephan Morys	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

3. Auswertung der Stellungnahmen

(schriftlich und mündlich)

1. Einwand

Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH führt Folgendes aus:

1. Vorbemerkung

Die geplante Änderung der AM-RL wird seitens Jazz Pharmaceuticals ausdrücklich begrüßt. Sie schließt die bisher bestehende Lücke in der Versorgung der Versicherten mit schlafbezogenen Atemstörungen. Gerade für die Patientengruppe, deren übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS - Excessive Daytime Sleepiness) durch eine primäre OSA Therapie, wie z. B. eine CPAP-Beatmung (CPAP, continuous positive airway pressure) nicht zufriedenstellend behandelt werden kann, ist eine erhebliche Behandlungsnotwendigkeit gegeben. Mit der erstmaligen Zulassung des Wirkstoffs Solriamfetol steht eine wirksame, notwendige und zweckmäßige Therapieoption zur Verfügung, weshalb der bestehende Verordnungsausschluss nicht mehr gerechtfertigt ist.

2. Erkrankung

Bei der OSA handelt es sich um eine schlafbezogene Atmungsstörung (ICD-10 Code G47.31), bei der es trotz anhaltender Atembemühungen sowohl zu Episoden mit partiellem Verschluss (Hypopnoe), als auch vollständigem Verschluss der oberen Atemwege (Apnoen) kommt. Aufgrund der blockierten Ein- und Ausatmung leiden die Betroffenen häufig unter einem ruhelosen Schlaf, da es durch die partielle Sauerstoffunterversorgung zu kurzen Aufweckreaktionen kommt. Betroffene erwachen plötzlich, manchmal mit Herzrasen und Luftnot. Mit dem resultierenden fehlenden Tiefschlaf geht eine inadäquate Erholung einher.

Das Leitsymptom der OSA ist die Tagesschläfrigkeit (excessive daytime sleepiness, EDS). Die EDS ist definiert als eine Reduktion der zentralnervösen Aktivierung mit verminderter Wachheit, verminderter Daueraufmerksamkeit und imperativem Einschlafdrang bis hin zum Sekundenschlaf in unangebrachten oder gefährlichen Situationen. Daraus resultiert eine starke Belastung des Alltags einhergehend mit einer verminderten Lebensqualität. Besonders gefährlich erscheint die EDS im Straßenverkehr, da ein 3-7-fach erhöhtes Unfallrisiko bei OSA-Patienten mit EDS besteht.

Die Symptomatik der EDS ist auch im Falle adäquater Primärbehandlung der zugrundeliegenden Atemwegsobstruktion mit dem aktuellen Behandlungsstandard CPAP bei einem geschätzten Anteil von ca. 6% der Patienten weiterhin feststellbar (residuale EDS).

Für die Patientenpopulation der residualen EDS bei OSA bestand bis zur Zulassung von Solriamfetol keine zugelassene Therapieoption.

3. Neue Behandlungsoptionen / Solriamfetol

Die bisherigen Behandlungsoptionen wurden mit Zulassung von Sunosi® deutlich erweitert. Bei Solriamfetol handelt sich um einen selektiven Dopamin- und Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer, der zur Gruppe der Psychostimulanzien (ATC-Code N06BA 14) zählt. Stimulantien sind gemäß Anlage III Nr. 44 der Arzneimittelrichtlinie (AMRL) allerdings bisher grundsätzlich von der Verordnungsfähigkeit ausgeschlossen, wobei Ausnahmen für die Anwendungsgebiete Narkolepsie und ADHS bestehen.

Sunosi® ist zugelassen zur Verbesserung der Wachheit und Reduktion der exzessiven Tagesschläfrigkeit bei Erwachsenen mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) und bei Erwachsenen mit obstruktiver Schlafapnoe, deren übermäßige Tagesschläfrigkeit durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Beatmung nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte.

Die Markteinführung von Sunosi® in Deutschland hat im Mai 2020 stattgefunden, womit nunmehr eine zugelassene Therapieoption für die Behandlung der betroffenen Patienten zur Verfügung steht.

4. Schlussfolgerungen

Nach Anlage III Nr. 44 sind Stimulantien, z. B. Psychoanaleptika, Psychoenergetika, coffeinhaltige Mittel derzeit von der Verordnung ausgeschlossen. Ausgenommen hiervon ist unter bestimmten Voraussetzungen die Verordnung bei Narkolepsie und bei Hyperkinetischer Störung bzw. Aufmerksamkeitsdefizit / Hyperaktivitätsstörung (ADS / ADHS) im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie.

Für die hier betroffene Gruppe der erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe, deren übermäßige Tagesschläfrigkeit durch eine primäre OSA-Therapie nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte, war dies aber bisher mit der Konsequenz verbunden, dass eine medikamentöse, zugelassene Therapie nicht zur Verfügung stand - auch nicht nach Zulassung von Sunosi®. Zugleich aber besteht ein hoher Behandlungsbedarf gerade für die von der Verordnungseinschränkung betroffene Patientengruppe.

Gemäß § 27 SGB V haben Versicherte Anspruch auf Krankenbehandlung, wenn diese notwendig ist, um eine Krankheit zu erkennen, zu heilen, ihre Verschlimmerung zu verhüten oder Krankheitsbeschwerden zu lindern. Ursächlich für die bisherige Verordnungseinschränkung für Stimulantien war der Umstand, dass ihr Einsatz nicht zuletzt aufgrund des ihnen innewohnenden Missbrauchspotentials einer strengen Indikationsstellung bedarf, die insbesondere die Abwägung des individuellen Nutzens einerseits und des Risikos andererseits beinhalten muss.

Die Behandlung der exzessiven Tagesschläfrigkeit bei Erwachsenen mit obstruktiver Schlafapnoe ist jedoch notwendig und zweckmäßig. Insofern kann für Patienten, die an übermäßiger, OSA-bedingter Tagesschläfrigkeit leiden, der Einsatz von Stimulantien angezeigt sein. Diese medizinische Notwendigkeit aber muss auch im Rahmen der erstattungsrechtlichen Rahmenbedingungen Berücksichtigung finden. Die erstmalige Zulassung des Wirkstoffs Solriamfetol führt zu einem veränderten Sachverhalt und damit der Notwendigkeit einer differenzierten Beurteilung. Die Therapie ist auf eines der in § 11 Abs. 1, Abs. 2 und § 27 Abs. 1 S. 1 SGB V genannten Ziele objektiv ausgerichtet und wirksam. Die Wirksamkeit des Arzneimittels ist für die konkrete Anwendung hinreichend belegt.

Vor diesem Hintergrund ist die Schaffung eines Ausnahmetatbestands in Nr. 44 der Anlage III der AM-RL nicht nur sinnvoll, sondern notwendig.

5. Zusammenfassung

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass für die Behandlung der exzessiven Tagesschläfrigkeit bei Erwachsenen mit obstruktiver Schlafapnoe eine klare Behandlungsnotwendigkeit gegeben ist und die fehlende Versorgung der Patienten zu schweren gesundheitlichen Gefahren für diese führt. Mit Zulassung von Sunosi® steht jedoch eine Behandlungsoption zur Verfügung, die im Hinblick auf die bestehende Notwendigkeit der Behandlung zweckmäßig und angemessen ist. Ein fortgesetzter Ausschluss der Verordnungsfähigkeit wäre mit dem bestehenden Anspruch des Patienten auf Versorgung nicht zu vereinbaren, da nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse der therapeutische Nutzen und die medizinische Notwendigkeit nachgewiesen sind.

Vor diesem Hintergrund ist der bestehende Verordnungs Ausschluss für den Indikationsbereich der exzessiven Tagesschläfrigkeit bei Erwachsenen mit obstruktiver Schlafapnoe nicht mehr gerechtfertigt und würde den Versorgungsanspruch der Versicherten unzulässigerweise beschränken. Die Vorlage des Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Änderung der AM-RL greift diesen Umstand richtigerweise auf und ist vollumfänglich zu begrüßen.

Bewertung

Mit erstmaliger Zulassung von Sunosi® (Wirkstoff Solriamfetol) steht ein Arzneimittel in der Indikation

„zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), deren übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS – Excessive Daytime Sleepiness) durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Beatmung (CPAP, continuous positive airway pressure), nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte.“

zur Verfügung.

Der Wirkstoff Solriamfetol wird als Stimulans i.S.d. Anlage III Nr. 44 AM-RL angesehen. Maßgeblich für die Einordnung von Solriamfetol als Stimulans ist das Anwendungsgebiet der übermäßigen Tagesschläfrigkeit aufgrund einer obstruktiven Schlafapnoe. Weitere Kriterien wie der ATC-Code oder die Beurteilung des Missbrauchspotentials stehen dem nicht entgegen, sondern sind in einer Gesamtschau unter Berücksichtigung der Regelungsintention der Verordnungseinschränkung zu bewerten.

Der Stellungnehmer bestätigt die Zuweisung des Wirkstoffes Solriamfetol zum Regelungsbereich Anlage III Nr. 44 AM-RL.

Aufgrund der Verfügbarkeit von Solriamfetol im deutschen Markt hat der G-BA sich vor dem Hintergrund der bestehenden Verordnungseinschränkung nach Anlage III Nummer 44 einen Überblick über den wissenschaftlichen Erkenntnisstand zum Einsatz von Stimulantien zur Behandlung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit (EDS – Excessive Daytime Sleepiness) bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA) verschafft.

Für Patienten, die an übermäßiger Tagesschläfrigkeit – bedingt durch eine OSA – leiden, kann nach allgemeinem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse der Einsatz von Stimulantien angezeigt sein. Der Behandlung der Primärerkrankung ist jedoch in Bezug auf die Behandlung einzelner Symptome stets der Vorrang einzuräumen.

Änderungen der Lebensweise können begleitende Strategien darstellen.

Voraussetzung für die Verordnung von Stimulantien ist daher, dass eine angemessene Behandlung der Primärerkrankung OSA erfolgt und beibehalten wird. Als Standardtherapie sind dabei insbesondere Atem-Überdrucktherapien (z. B. CPAP) anzusehen. Bei unzureichendem Therapieansprechen ist zunächst die Behandlung der OSA zu optimieren.

Der Stellungnehmer begrüßt die Aufnahme des vorgesehenen Ausnahmetatbestandes „- ausgenommen zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), deren übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS – Excessive Daytime Sleepiness) durch eine optimierte OSA-Therapie, wie z. B. mittels CPAP-Beatmung (CPAP, continuous positive airway pressure), nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte. Die Behandlung der Primärerkrankung OSA ist beizubehalten.“

Die Nutzenbewertung des Wirkstoffes Solriamfetol nach § 35a SGB V bleibt hiervon unberührt.

2. Einwand

Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG führt Folgendes aus:

Die Zulassung und damit verbundene erwünschte Erstattung von Medikamenten bei obstruktiver Schlafapnoe (OSA) ist prinzipiell zu begrüßen, da für einen Teil der Patienten trotz effektiver primärer Therapieoptionen ein medizinischer Bedarf besteht.

Gemäß Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) ist die Primärtherapie (CPAP) zur Behandlung der OSA (inkl. Effekt auf Tagesschläfrigkeit) für 90% aller OSA Patienten dennoch ausreichend.

Mit der Zulassung von Solriamfetol (Sunosi®) zur „Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), deren übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS - Excessive Daytime Sleepiness) durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Therapie (CPAP, continuous positive airway pressure), nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte“, beantragt der pharmazeutische Unternehmer (pU) nun eine Ausnahme einer bestehenden Vorordnungseinschränkung für Stimulantien.

Bei dem hier gestellten Antrag handelt es sich allerdings um einen Sonderfall, da für die Wirkstoffklasse der Stimulantien, zu der der neu zugelassene Wirkstoff gehört, eine Einschränkung der Erstattungsfähigkeit besteht. Hintergrund ist das durch den G-BA berechtigt gesehene Missbrauchspotential, dass mit der Verordnung von Stimulantien einhergehen kann.

Somit definierte der G-BA bereits streng die Ausnahmen seiner Verordnungseinschränkung für zwei Indikationsgebiete bei denen Stimulantien im Therapiealltag, unter Berücksichtigung besonderer Maßnahmen, erstattet werden können.

Auch die Anwendung von Stimulantien bei OSA ist nicht neu. Bereits vor Zulassung von Solriamfetol war Modafinil bereits zur Behandlung dieser Erkrankung zugelassen. Die EMA widerrief jedoch die Zulassung für diese Indikation aufgrund eines negativen Nutzen-Risikoverhältnisses und fehlender Daten zur Langzeitsicherheit (https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/questionsanswers-review-medicines-containing-modafinil-re-examination_en.pdf).

Laut Leitlinie liegen derzeit allerdings keine überzeugenden Wirksamkeitsnachweise zur medikamentösen Therapie der OSA vor und es besteht eine äußerst heterogene Datenlage. Somit schlussfolgert die DGSM in ihrer Leitlinie: „Eine Empfehlung für eine medikamentöse Therapie der OSA kann daher nicht ausgesprochen werden. Dies deckt sich mit den Empfehlungen anderer Fachgesellschaften und Organisationen.“

Für das per se bereits sehr eng gefasste Zulassungsspektrum des neuartigen Stimulans fehlen Solriamfetol aus Sicht von Takeda, wie für chronische Erkrankungen üblich, langfristige Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten zur Beurteilung einer Überlegenheit gegenüber einer alleinigen CPAP Therapie. Die Evidenz im entsprechenden Zulassungsgebiet sowohl zur Wirksamkeit als auch zur Sicherheit ist somit stark eingeschränkt.

Konkret ist Takeda somit, trotz der zuvor genannten prinzipiell begrüßenswerten Aspekte, gegen eine solche Erweiterung der Verordnungseinschränkung.

Allerdings wäre eine enger, als durch den entsprechenden pU ursprünglich vorgeschlagene, gefasste Erweiterung der Verordnungseinschränkung für Takeda denkbar. Um zusätzliche Erkenntnisse im Behandlungsalltag sammeln zu können, könnte die Verordnung unter der Voraussetzung zusätzlicher, strengerer Dokumentation durch mit der Behandlung der OSA

und dem Einsatz von Stimulantien erfahrenen Fachärzten, sinnvoll sein. Dies ist besonders zur Überwachung des mit Stimulantien möglicherweise einhergehenden erhöhten Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse und einem erhöhtem Missbrauchspotential relevant.

Bewertung

Nach § 27 SGB V haben Versicherte Anspruch auf Krankenbehandlung, wenn sie notwendig ist, um eine Krankheit zu erkennen, zu heilen, ihre Verschlimmerung zu verhüten oder Krankheitsbeschwerden zu lindern. Die Verordnung von Arzneimitteln zur Lasten der GKV setzt das Vorliegen einer behandlungsbedürftigen Erkrankung voraus. Stimulantien haben das Potential der missbräuchlichen Anwendung zur Leistungssteigerung oder zur Erzeugung einer euphorisierenden Wirkung. Die Verordnungseinschränkung für Stimulantien ist dadurch begründet, dass der Einsatz von Stimulantien aufgrund des hohen Missbrauchspotentials einer strengen Indikationsstellung unter Abwägung des individuellen Nutzen- und Risikoverhältnisses bedarf.

Mit erstmaliger Verfügbarkeit von Sunosi® im deutschen Markt steht ein Arzneimittel, welches dem Regelungsbereich Anlage III Nr. 44 AM-RL zuzuordnen ist, zur „*Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), deren übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS - Excessive Daytime Sleepiness) durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Therapie (CPAP, continuous positive airway pressure), nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte*“. zur Verfügung.

Aufgrund der Verfügbarkeit von Solriamfetol im deutschen Markt hat der G-BA sich vor dem Hintergrund der bestehenden Verordnungseinschränkung nach Anlage III Nummer 44 einen Überblick über den wissenschaftlichen Erkenntnisstand zum Einsatz von Stimulantien zur Behandlung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit (EDS – Excessive Daytime Sleepiness) bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA) verschafft. Zwar prüft der G-BA auch bei eingehenden Hinweisen von Seiten pharmazeutischer Unternehmer regelhaft einen möglichen Anpassungsbedarf seiner Richtlinien, ein gesondertes Antragsrecht der Unternehmen im Hinblick auf Änderungen der Anlage III – wie seitens des Stellungnehmers ausgeführt – besteht jedoch nicht.

Der G-BA ist zu der Einschätzung gelangt, dass für Patienten, die an übermäßiger Tagesschläfrigkeit – bedingt durch eine OSA – leiden nach allgemeinem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse der Einsatz von Stimulantien in den Fällen angezeigt sein kann, in denen die OSA nicht zufriedenstellend behandelt werden kann. Ausweislich des Ausnahmetatbestandes besteht für die Behandlung der Primärerkrankung OSA, um das Auftreten einer EDS in der Folge möglichst zu vermeiden, stets der Vorrang; eine Behandlung der EDS mit Stimulantien ist deshalb beschränkt auf solche Fälle, in den die OSA – trotz fortlaufender und optimierter Therapie – nicht zufriedenstellend behandelt werden kann. Ein unnötiger Einsatz von Stimulantien wird somit vermieden bzw. auf die medizinisch notwendigen Fälle beschränkt. Die strenge Indikationsstellung trägt auch dem seitens des Stellungnehmers angeführten - laut Fachinformation Sunosi (Stand: 16. Januar 2020) als gering eingeschätzten - Missbrauchspotential Rechnung.

Zwar ist dem Stellungnehmer insoweit zuzustimmen, dass im Interesse der Patientensicherheit auch nach Marktzugang möglichst langfristige Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten auf hohem Evidenzniveau zum Einsatz von Solriamfetol insbesondere auch zur Bewertung des Abhängigkeits- oder Missbrauchspotentials erhoben werden sollten, um diese in zukünftige Bewertungsprozesse einfließen lassen zu können; das Fehlen entsprechender Daten als solches rechtfertigt per se jedoch keinen Ausschluss der Verordnungsfähigkeit. Die Nutzenbewertung von Solriamfetol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist unbenommen davon Gegenstand der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Des Weiteren verweist der Stellungnehmer auf Angaben in der

S3 Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörung Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen“ (Version 2.0, August 2017)

Bei der vom Stellungnehmer eingereichten Leitlinie handelt es sich um eine S3 Leitlinie mit Stand 2017, für die eine Teilaktualisierung bezüglich einzelner Kapitel 2020 vorgenommen wurde. Die Kapitel 5.20.5 „medikamentöse Therapie“ und 5.20.6 „Medikamentöse Therapie bei residualer Tagesschläfrigkeit unter CPAP-Therapie“ waren nicht Bestandteil der Teilaktualisierung. Die Autoren weisen jedoch darauf hin, dass die nicht aktualisierten Kapitel überprüft wurden und weiterhin gültig sind.

Der Stellungnehmer bezieht sich hinsichtlich seiner Argumentation zu mangelnden Wirksamkeitsnachweisen zur medikamentösen Therapie der OSA und zur heterogenen Datenlage auf die Empfehlung des Kapitels 5.20.5 „medikamentöse Therapie“.

Die medikamentöse Therapie als ursächliche Behandlung ist nicht Anhörsgegenstand des vorliegenden Stellungnahmeverfahrens. Unter Beachtung des Zulassungsstatus von Sunosi® (Wirkstoff: Solriamfetol) liegt der Fokus auf der Behandlung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit, die durch eine OSA verursacht wird. Entsprechend sind die Aussagen zu Kapitel „5.20.6 Medikamentöse Therapie bei residualer Tagesschläfrigkeit unter CPAP-Therapie“ der S3 Leitlinie zu berücksichtigen.

In Kapitel 5.20.6 wird Folgendes ausgeführt:

In 7 Placebo-kontrollierten Studien wurden 1023 Patienten mit 200 oder 400mg Modafinil oder Armodafinil behandelt, wobei sich eine gegenüber Placebo signifikante, klinisch relevante, jedoch moderate Besserung der Tagesschläfrigkeit in subjektiven und objektiven Parametern zeigte. Relevante unerwünschte Wirkungen, insbesondere eine Zunahme des arteriellen Blutdrucks, wurden nicht beobachtet, sodass der Einsatz empfohlen wurde [200, 254].

Die europäische Arzneimittelagentur zog Ende 2010 die Zulassung für Modafinil zur Behandlung der residualen Tagesschläfrigkeit bei OSA trotz effektiver CPAP-Therapie zurück, da große, Placebo-kontrollierte Studien und ausreichende Daten zur Pharmakovigilanz fehlten und die residuale Schläfrigkeit als klinische Entität angezweifelt wurde.

Die inversen Histamin-3-Rezeptor-Agonisten Pitolisant und MK-0249 wurden bisher nicht bzw. unzureichend bezüglich der Verringerung der residualen Tagesschläfrigkeit bei OSA untersucht [Herring et al., Sleep Med 2013 Oct;14(10):955-63].

Empfehlung

Modafinil („off-label“) kann zur Behandlung der residualen Tagesschläfrigkeit unter CPAP-Therapie bei OSA erwogen werden, wenn andere Ursachen ausgeschlossen wurden (C).

In den Empfehlungen der Leitlinie werden die Ergebnisse von klinischen Studien zu Solriamfetol nicht berücksichtigt. Entsprechend ist die Evidenzgrundlage zur Fragestellung der Zweckmäßigkeit des Einsatzes von Stimulantien zur Behandlung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit bei Patienten mit einer OSA nicht umfassend abgebildet.

Die Aussagen der Leitlinie stehen dem geplanten Ausnahmetatbestand für Stimulantien wie Solriamfetol, die zur Behandlung der EDS aufgrund von OSA zugelassen sind, nicht entgegen.

Auch der vom Stellungnehmer adressierte Sachverhalt, dass vormals der Wirkstoff Modafinil in der Indikation OSA bzw. Behandlung übermäßiger Tagesschläfrigkeit, bedingt durch OSA von dem Verordnungsausschluss in Anlage III Nr. 44 (Stimulantien) der AM-RL umfasst war sowie der Tatsache, dass für Modafinil dieses Anwendungsgebiet widerrufen wurde, steht dem geplanten Ausnahmetatbestand ebenfalls nicht entgegen.

Der Verordnungsausschluss für Modafinil zur Behandlung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit bedingt durch OSA bis zur Widerrufung der Zulassung dieser Indikation basierte auf einer Rechtsgrundlage, die von der jetzt gültigen in der Form abweicht, dass ein Ausschluss oder eine Einschränkung gemäß § 92 Absatz 1 SGB V durch die Arzneimittel-Richtlinie möglich war, wenn nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse der diagnostische oder therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit oder die Wirtschaftlichkeit nicht nachgewiesen sind. Mit dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) (Inkrafttreten zum 01.01.2011) wurde die Rechtsgrundlage des § 92 Absatz 1 dahingehend geändert, dass die Verordnung von Arzneimitteln durch den G-BA eingeschränkt oder ausgeschlossen werden können, wenn die Unzweckmäßigkeit erwiesen oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist. Die Änderungen der Rechtsgrundlage in § 92 Absatz 1 SGB V bedeuten keinen Geltungsbeendigungsgrund für Beschlüsse des G-BA zur Einschränkung oder zum Ausschluss von Arzneimitteln, die noch auf der alten Rechtsgrundlage gefasst worden sind.

Des Weiteren erachtet der Stellungnehmer, die Verordnung von Stimulantien unter der Voraussetzung zusätzlicher, strengerer Dokumentation durch mit der Behandlung der OSA und dem Einsatz von Stimulantien erfahrenen Fachärzten als sinnvoll. Dies wäre besonders zur Überwachung des mit Stimulantien möglicherweise einhergehenden erhöhten Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse und einem erhöhtem Missbrauchspotential relevant.

Dem Stellungnehmer ist zuzustimmen, dass bei dem derzeit einzig verfügbaren Stimulans Sunosi® (Wirkstoff: Solriamfetol) zur Behandlung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit bei OSA gemäß Angaben aus der Fachinformation (Stand: 16.01.2020) Auswertungen von Daten aus klinischen Prüfungen gezeigt haben, dass die Behandlung mit Solriamfetol zu dosisabhängigen Anstiegen von systolischem Blutdruck, diastolischem Blutdruck und Herzfrequenz führt. Diesbezüglich finden sich in der Fachinformation entsprechende Angaben zu Gegenanzeigen und Kontraindikationen für Patienten mit Myokardinfarkt innerhalb des vergangenen Jahres, instabile Angina pectoris, unkontrollierte Hypertonie, schwerwiegende Arrhythmien oder andere schwerwiegende Herzprobleme.

Weitere Hinweise werden bezüglich der Dosierung und Art der Anwendung gegeben: Blutdruck und Herzfrequenz sind vor Einleitung der Behandlung mit Solriamfetol zu messen und während der Behandlung regelmäßig zu kontrollieren, insbesondere nach einer Dosiserhöhung. Eine vorbestehende Hypertonie sollte vor Einleitung der Behandlung mit Solriamfetol gut eingestellt werden.

Bei der Behandlung von Patienten mit einem höheren Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE, major adverse cardiovascular event), insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Hypertonie, Patienten mit bekannten kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankungen und älteren Patienten, ist Vorsicht geboten.

Der Bedarf für eine Weiterbehandlung mit Solriamfetol ist regelmäßig zu prüfen. Wenn bei einem Patienten Blutdruck- oder Herzfrequenzanstiege auftreten, die durch eine Dosisreduktion von Solriamfetol oder durch eine andere angemessene medizinische Intervention nicht unter Kontrolle gebracht werden können, ist das Absetzen von Solriamfetol in Betracht zu ziehen. Bei der Anwendung von anderen Arzneimitteln, die den Blutdruck und die Herzfrequenz erhöhen, ist Vorsicht angezeigt.

Hinsichtlich eines möglichen Missbrauchspotentials wird darauf hingewiesen, dass Vorsicht angezeigt ist bei der Behandlung von Patienten mit anamnestisch bekanntem Missbrauch von Stimulanzien (z. B. Methylphenidat, Amphetamin) oder Alkohol; diese Patienten müssen auf Anzeichen für einen nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch oder Missbrauch von Solriamfetol überwacht werden.

Zudem wird in der Fachinformation ausgeführt, dass die Behandlung von einem Arzt einzuleiten ist, der Erfahrung mit der Behandlung von Narkolepsie oder OSA hat.

Die Angaben der Fachinformation sind vom verordnenden Arzt oder der verordnenden Ärztin zu beachten, insoweit besteht aufgrund der Fachinformation vorgesehenen Maßnahmen zur Risikominimierung kein weitergehender Regelungsbedarf zur Einschränkung des Ausnahmetatbestandes.

Nach aktuellem Erkenntnisstand werden die Vorgaben der Fachinformation von Sunosi® bezüglich der Überwachung eines möglichen erhöhten kardiovaskulären Risikos als auch des Missbrauchspotentials als ausreichend erachtet.

Auch hinsichtlich der Vorgaben der Fachinformation bezüglich der Anforderungen an die Qualifikation des verordnenden Arztes oder der verordnenden Ärztin wird aktuell kein weiterer Regelungsbedarf gesehen. Zudem ist davon auszugehen, dass der Arzt/ die Ärztin über Erfahrung mit der Behandlung von OSA verfügt, da eine erforderliche Differentialdiagnostik für eine gesicherte Diagnosestellung der OSA Voraussetzung für deren Behandlung mittels CPAP Therapie ist.

3. Einwand

Bioprojet Deutschland GmbH / MöHRLE, HAPP, LUTHER Rechtsanwaltsgesellschaft MBH
führt Folgendes aus: (...)

II. Anwendung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III - Nr. 44 auf Pitolisant

Bioprojet ist der Auffassung, dass Pitolisant nicht den Verordnungseinschränkungen und – ausschüssen in der Arzneimittelversorgung gem. Anlage III, Nr. 44 zur AM-RL unterliegt.

1. Gemäß Anlage III, Nr. 44 zur AM-RL sind „Stimulantien, z. B. Psychoanaleptika, Psychoenergetika, coffeinhaltige Mittel“ von der Verordnung grundsätzlich ausgeschlossen. Bei dem Wirkstoff Pitolisant handelt es sich nicht um ein Stimulans im Sinne dieser Regelung.

Der Begriff „Stimulantien“ ist in der AM-RL selbst nicht eindeutig definiert. Ein Rückschluss auf den Bedeutungsgehalt lässt sich aus den beispielhaft genannten Wirkstoffgruppen Psychoanaleptika, Psychoenergetika und coffeinhaltige Mittel ziehen.

Das Missbrauchspotential wird in den Tragenden Gründen zur Einleitung des aktuellen Stellungnahmeverfahrens auch explizit als Grund für die Verordnungseinschränkung von Stimulantien aufgeführt:

„Stimulantien haben das Potential der missbräuchlichen Anwendung zur Leistungssteigerung oder zur Erzeugung einer euphorisierenden Wirkung. Die Verordnungseinschränkung für Stimulantien ist dadurch begründet, dass der Einsatz von Stimulantien aufgrund des hohen Missbrauchspotentials einer strengen Indikationsstellung unter Abwägung des individuellen Nutzen- und Risikoverhältnisses bedarf.“

(https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6780/2020-11-08_AM-RL-111_SN_N_r-44-Stimulantien_TrG.pdf)

Danach sind Stimulantien im Wesentlichen dadurch gekennzeichnet, dass ihnen ein Abhängigkeits- und Missbrauchspotenzial eigen ist, welches für Pitolisant in vergleichbarer Form zu den genannten Regelbeispielen nicht besteht.

2. Der Wirkmechanismus von Pitolisant ist in Ziff. 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“ der Fachinformation zu Wakix beschrieben. Bei Pitolisant handelt es sich um einen starken, oral wirksamen Histamin-H3-Rezeptor-Antagonist/inverser Agonist des Histamin-H3-Rezeptors. Eine erhöhte Ausschüttung von Dopamin im Striatum, einschließlich des Nucleus accumbens, im Zusammenhang mit Pitolisant wurde nicht nachgewiesen. Die Fachinformation zu Wakix® überreichen wir als

Damit unterscheidet sich der Wirkmechanismus von Pitolisant wesentlich von anderen, typischen wachheitsfördernden Wirkstoffen. Schon dies spricht gegen die Annahme eines Verordnungsausschlusses als „Stimulans“.

3. Setnik et al. haben 2020 das Missbrauchspotenzial von Pitolisant untersucht (Setnik et al., Evaluation of the abuse potential of pitolisant, a selective H3receptor antagonist/inverse agonist, for the treatment of adult patients with narcolepsy with or without cataplexy, SLEEPJ 2020, 1-12 -ANLAGE 2). Setnik et al. kommen in ihrer Studie zu folgender Schlussfolgerung (in freier Arbeitsübersetzung):

„Pitolisant zeigte in dieser Studie verglichen mit Phentermin ein signifikant geringeres Potenzial für einen Missbrauch, und einem vergleichbaren Profil wie Placebo; diese Ergebnisse weisen auf ein geringes Missbrauchspotenzial für Pitolisant hin.“

Im „Statement of Significance“ heißt es (in freier Arbeitsübersetzung):

„Mit Ausnahme von Pitolisant unterstehen alle in den Vereinigten Staaten für die Behandlung der Narkolepsie zugelassenen Arzneimittel dem Betäubungsmittelrecht aufgrund ihres Potenzials für einen Missbrauch. Pitolisant, ein selektiver Histamin-H3-Rezeptor-Antagonist/inverser Agonist, der die Aktivität von histaminergischen Neuronen im Gehirn verbessert, wurde kürzlich durch die US Food and Drug Administration (FDA) zur Behandlung der exzessiven Tagesmüdigkeit bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie zugelassen. Diese Studie zeigt, dass Pitolisant ein Missbrauchspotenzial, vergleichbar zu dem von Placebo und signifikant geringer als von Phentermin (einem milden Stimulans) hat, mit keinerlei Hinweisen auf das Risiko eines Missbrauchs. Basierend auf diesen Ergebnissen, zusammen mit präklinischen Daten, wurde Pitolisant von der FDA zugelassen, ohne als Betäubungsmittel eingestuft zu werden“

Auch aufgrund des fehlenden Missbrauchspotentials ist Pitolisant damit nicht als Stimulans im Sinne der Anlage III Nr. 44 zur AM-RL einzustufen.

4. Diese Einstufung kommt schließlich auch in der ATC-Klassifikation von Pitolisant zum Ausdruck. Pitolisant ist dem ATC-Code N07XX „Andere Mittel für das Nervensystem“ unter der Ordnungsnummer N07XX11 zugeordnet. Hingegen sind Stimulantien dem ATC-Code N06B „Psychostimulantien, Mittel zur Behandlung der ADHS und Nootropika“ zugeordnet. Hier findet sich unter dem ATC-Code N06BC01 zum Beispiel auch das exemplarisch in der Arzneimittel-Richtlinie genannte Beispiel Koffein. Die amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2020 vom DIMDI ordnet Pitolisant damit eindeutig nicht als Psychostimulans ein. An diese Festlegungen des DIMDI ist der G-BA in seiner Entscheidungsfindung aus unserer Sicht gebunden.

Insgesamt gehen wir daher davon aus, dass Pitolisant im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung uneingeschränkt erstattungsfähig ist und nicht den Verordnungseinschränkungen und -ausschlüssen der Anlage III Nr. 44 der AM-RL unterliegt.

III. Änderung der Anlage III - Nr. 44 der AM-RL

Für den Fall, dass der G-BA ungeachtet der Ausführungen unter Ziff. II. der Auffassung sein sollte, dass Pitolisant als Stimulans der Anlage III, Nr. 44 der AM-RL unterliegt, nehmen wir vorsorglich zu der geplanten Änderung der AM-RL Stellung.

1. Gemäß des Beschlussentwurfes vom 11. August 2020 soll folgende Rückausnahme in die Anlage III, Nr. 44 aufgenommen werden:

„- ausgenommen zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), deren übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS - Excessive Daytime Sleepiness) durch eine optimierte OSA-Therapie, wie z.B. mittels CPAPBeatmung {CPAP - Continuous Positive Airway Pressure), nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte. Die Behandlung der Primärerkrankung OSA ist beizubehalten.“

Diese Rückausnahme würde das beantragte Anwendungsgebiet von [REDACTED] nur teilweise abbilden. Wie im Beratungsantrag vom 1. Juli 2020 ausgeführt, lautet das beantragte Anwendungsgebiet für [REDACTED]:

„[REDACTED] wird angewendet zur Behandlung exzessiver Tagesschläfrigkeit (EDS) bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), die trotz einer CPAP-Therapie über EDS klagen, oder bei Patienten mit OSA, die eine CPAP-Therapie verweigern oder nicht vertragen.“

Das Anwendungsgebiet wird auf die Ergebnisse der Zulassungsstudien HAROSA I und HAROSA II gestützt. [REDACTED] Die Patientengruppe, die eine CPAP-Therapie verweigert oder nicht verträgt, ist in dem Entwurf der Beschlussfassung zur Änderung der Anlage III nicht berücksichtigt. Für diese Patientengruppe würde ein Verordnungsausschluss von [REDACTED] mit dem Wirkstoff Pitolisant also weiterhin greifen. Dabei ist die Versorgung gerade dieser Patientengruppe mit geeigneten, zusätzlichen Therapien von hoher Relevanz. Die relevanten Leitlinien geben für diese Patientengruppe keine spezifischen Therapieempfehlungen ab. Es werden ausschließlich Empfehlungen zur Behandlung der OSA mit Hilfe nichtmedikamentöser Optionen ausgesprochen, die allerdings allesamt keine spezifische Therapie der EDS darstellen. Zu diesen alternativen Verfahren zählen unter anderem Unterkiefer-Protrusionsschienen, Lagetherapie, Gewichtsreduktion oder auch operative Therapieverfahren. Sofern unter diesen Therapiealternativen die Tagesschläfrigkeit jedoch persistiert, fehlt es an ausreichenden weiteren Therapiealternativen. Hierzu dürfen wir auf die von der Abteilung Fachberatung Medizin erstellte „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35 a SGB V, Vorgang: 2020-B-187 (Pitolisant)“ verweisen, die wir vorsorglich als ANLAGE 4 beifügen. Eine arzneimittelrechtlich zugelassene Therapiealternative gibt es für diese Patientenpopulation nicht.

2. Aus diesen Gründen wäre der beantragte Zulassungsstatus von Pitolisant bei der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage 111, Nr. 44 zu berücksichtigen. Wir regen an, die Rückausnahme in der Beschlussfassung wie folgt zu formulieren (vorgeschlagene Ergänzung **fett** hervorgehoben):

*„- ausgenommen zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), deren übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS - Excessive Daytime Sleepiness) durch eine optimierte OSA-Therapie, wie z.B. mittels CPAP-Beatmung (CPAP - Continuous Positive Airway Pressure), nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte, **oder bei Patienten mit OSA, die eine CPAP-Therapie verweigern oder nicht vertragen.**“*

Bewertung

Der Stellungnehmer schlägt vor, den zur Stellungnahme gegebenen Ausnahmetatbestand für Stimulantien zu ergänzen um Patienten mit OSA, die eine CPAP-Therapie verweigern oder nicht vertragen. Die relevanten Leitlinien gäben für diese Patientengruppe keine spezifischen Therapieempfehlungen ab. Es würden ausschließlich Empfehlungen zur Behandlung der OSA mit Hilfe nichtmedikamentöser Optionen ausgesprochen, die allerdings allesamt keine spezifische Therapie der EDS darstellen. Zu diesen alternativen Verfahren zählten unter anderem Unterkiefer-Protrusionsschienen, Lagetherapie, Gewichtsreduktion oder auch operative Therapieverfahren. Sofern unter diesen Therapiealternativen die Tagesschläfrigkeit jedoch persistiere, fehle es an ausreichenden weiteren Therapiealternativen.

Dem Vorschlag des Stellungnehmers wird nicht gefolgt.

Für Patienten, die an übermäßiger Tagesschläfrigkeit – bedingt durch eine OSA – leiden, kann nach allgemeinem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse der Einsatz von Stimulantien angezeigt sein. Dies stellt der G-BA jedoch unter die Prämisse der Vorrangigkeit der Behandlung der Primärerkrankung OSA und ggf. deren Optimierung bei nicht zufriedenstellendem Ansprechen.

Die obstruktive Schlafapnoe wird dabei als behandlungsbedürftige Krankheit iSd § 27 Abs. 1 SGB V angesehen, die durch Atemstörungen (Apnoe) während des Schlafens gekennzeichnet ist. Dabei ist die übermäßige Tagesschläfrigkeit ein führendes klinisches Symptom der obstruktiven Schlafapnoe. Die Atemstörungen können jedoch auch weitere Symptomaten oder Folgeerkrankungen verursachen. Deshalb sieht der G-BA es als erforderlich an, dass der Behandlung der Primärerkrankung in Bezug auf die Behandlung einzelner Symptome stets der Vorrang einzuräumen ist.

Voraussetzung für die Verordnung von Stimulantien ist daher, dass eine angemessene Behandlung der Primärerkrankung OSA erfolgt und beibehalten wird. Als Standardtherapie sind dabei insbesondere Atem-Überdrucktherapien (z. B. CPAP) anzusehen.

Unter dieser Prämisse steht der Ausnahmetatbestand:

- ausgenommen zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), deren übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS – Excessive Daytime Sleepiness) durch eine optimierte OSA-Therapie, wie z. B. mittels CPAP-Beatmung (CPAP, continuous positive airway pressure), nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte. Die Behandlung der Primärerkrankung OSA ist beizubehalten.

Da die CPAP-Beatmung als Therapiemöglichkeit zur Behandlung lediglich beispielhaft genannt wird, ist die geforderte Ergänzung des Ausnahmetatbestandes in Bezug auf „Patienten mit OSA, die eine CPAP-Therapie verweigern oder nicht vertragen“ nicht erforderlich. Im Vordergrund steht eine bezogen auf den jeweiligen Einzelfall optimierte OSA-Therapie, dies gilt auch für Patienten, bei den die Standardtherapie der CPAP nicht zum Einsatz kommen kann. Mögliche Therapiealternativen der Behandlung der OSA sind dabei zu prüfen. Dieses Vorgehen zur Durchführung einer optimierten OSA-Therapie steht im Einklang mit den vom Stellungnehmer zitierten Leitlinienaussagen. Eine Empfehlung zur (isolierten) symptomatischen Behandlung bedingten übermäßigen Tagesschläfrigkeit durch Stimulantien, ohne dass auch die OSA als Primärerkrankung optimiert behandelt wird, ist nicht erkennbar. Dies bedeutet auch keinen generellen Ausschluss der Verordnungsfähigkeit von Stimulantien bei OSA-Patienten mit EDS, die „eine CPAP-Therapie verweigern oder nicht vertragen“. Vielmehr obliegt dem behandelnden Arzt oder der behandelnden Ärztin im Einzelfall bei Patienten mit EDS aufgrund von OSA sicherzustellen, dass eine optimierte Behandlung der OSA erfolgt, bevor Stimulantien zum Einsatz kommen.

Denn im Sinne eines therapeutisch-konzeptionellen Vorgehens ist sowohl vorrangig mit Blick auf die Vermeidung auch anderer behandlungsbedürftiger Symptomaten oder Folgeerkrankungen durch die OSA als auch unter Berücksichtigung des Potentials der missbräuchlichen Anwendung von Stimulantien zur Leistungssteigerung oder zur Erzeugung einer euphorisierenden Wirkung, der optimierten Behandlung der Primärerkrankung OSA Vorrang vor der symptomatischen Behandlung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit mittels Stimulantien zu geben.

Des Weiteren kritisiert der Stellungnehmer die Zuordnung des Wirkstoffes Pitolisant zum Geltungsbereich der Nummer 44 (Stimulantien) der Anlage III der AM-RL. Aufgrund des Wirkmechanismus, des fehlenden Missbrauchspotentials und der ATC-Code Klassifikation sieht der Stellungnehmer Pitolisant nicht als Stimulans an.

Zudem merkt der Stellungnehmer an, dass der Begriff „Stimulantien“ selbst nicht eindeutig in der AM-RL definiert ist.

In Anlage III Nr. 44 der AM-RL wird unter Stimulantien, eine beispielhafte Aufzählung von Arzneimittelgruppen (Psychoanaleptika, Psychoenergetika, coffeinhaltige Mittel) genannt. Im Verständnis dieser Regelung ist das maßgebliches Kriterium zur Bewertung des Regelungsbereiches das Vorhandensein stimulierender Eigenschaften, insbesondere eine vermehrte Wachheit bzw. verminderte Müdigkeit, eine Erhöhung des Aktivitätsniveaus oder eine motorische Antriebssteigerung des Arzneimittels, welchen damit das missbräuchliche

Potential zur Leistungssteigerung oder zur Erzeugung einer euphorisierenden Wirkung innewohnt. Entsprechend werden Wirkstoffe, die eine Verbesserung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit postulieren, grundsätzlich von dieser Regelung als umfasst angesehen. Die Beurteilung des Missbrauchspotentials wird in die Gesamtschau ebenfalls einbezogen.

Der ATC-Code oder der Wirkmechanismus stellen dabei ein mögliches Aufgreifkriterium für die Zuordnung dar. Im Hinblick auf den vorgesehenen Ausnahmetatbestand erscheint es jedoch sachlogisch, dass ein Arzneimittel, welches der symptomatischen Behandlung der exzessiven Tagesschläfrigkeit dient, dies durch eine stimulierende Wirkung erreicht.

Gleichwohl die Bewertung des Geltungsbereiches der Nummer 44 der Anlage III der AM-RL für den Wirkstoff Pitolisant nicht Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens ist, wäre somit für das geplante Anwendungsgebiet der Behandlung einer übermäßigen Tagesschläfrigkeit aufgrund einer obstruktiven Schlafapnoe ein erstes Indiz die Bewertung der Einordnung als Stimulans. Sofern das Therapieziel, also die Verringerung der Tagesschläfrigkeit im Ergebnis über stimulierende Wirkung des Arzneimittels erreicht wird, stehen der ATC-Code, der Wirkmechanismus oder die Beurteilung des Missbrauchspotentials dieser Zuordnung nicht entgegen.

Hinzukommt, dass die Wirkstoffe der Gruppe ATC-Code N07XX „Andere Mittel für das Nervensystem“ keine einheitliche therapeutische Anwendung aufzeigen, die sich klar von einer möglicherweise das zentrale Nervensystem stimulierenden Wirkung abgrenzt.

Die Zuordnung eines Wirkstoffes zur Gruppe des ATC-Code N06B „Psychostimulantien, Mittel zur Behandlung der ADHS und Nootropika“ stellt keine Voraussetzung für eine Zuordnung zu den Stimulantien im Sinne der Anlage III Nummer 44.

Auch in Bezug auf den Wirkmechanismus von Pitolisant kann eine Stimulation des zentralen Nervensystems nicht ausgeschlossen werden, auch wenn keine erhöhte Ausschüttung von Dopamin im Striatum, einschließlich des Nucleus accumbens nach Angaben der Fachinformation nachgewiesen wurde. Gemäß Fachinformation ist Pitolisant ein starker, oral wirksamer Histamin-H3-Rezeptor-Antagonist/inverser Agonist des Histamin-H3-Rezeptors, der mittels Blockierung der Histamin-Autorezeptoren die Aktivität von histaminergen Neuronen im Gehirn, einem wichtigen Erregungssystem mit weitläufigen Projektionen in das gesamte Gehirn, verstärkt. Darüber hinaus moduliert Pitolisant verschiedene Neurotransmittersysteme und erhöht dadurch die Ausschüttung von Acetylcholin, Noradrenalin und Dopamin im Gehirn. Im Ergebnis verbessert Pitolisant laut Fachinformation „den Grad und die Dauer der Wachheit und die Aufmerksamkeit tagsüber“, als Ergebnis einer stimulierenden Wirkung.

Hinsichtlich der Bewertung des Missbrauchspotentials verweist der Stellungnehmer auf die Studie von Setnik et al. 2020. In dieser Studie wird das Missbrauchspotenzial mittels einer visuellen analog Scala zur Bewertung der Attraktivität des Arzneimittels („Drug Liking“) untersucht. Nicht abhängige Freizeitkonsumenten von Stimulantien, die in einem Test in der Lage waren Phentermin (ein in Deutschland nicht zugelassener Wirkstoff aus der Gruppe der Amphetamine) von Placebo zu unterscheiden (N=43), wurden in einem single-dose, 4-Perioden, doppel-blinden cross over Design in eine von vier Sequenzen randomisiert, in denen die Probanden nacheinander (≥ 7 Tage) jeweils eine Dosis 35,6 mg Pitolisant, 213,6 mg Pitolisant, 60 mg Phentermin HCL und Placebo in unterschiedlicher Reihenfolge erhielten. Ein Ausschluss eines Abhängigkeits- oder Missbrauchspotentials in der Langzeitanwendung kann daraus nicht abgeleitet werden.

Hinsichtlich des Missbrauchspotentials von Pitolisant enthält die Fachinformation folgende Angaben: „In präklinischen Studien wurden die Arzneimittelabhängigkeit und das Suchtpotenzial an Mäusen, Affen und Ratten untersucht. Hier war jedoch basierend auf den Studien zur Verträglichkeit, Abhängigkeit und Eigenverabreichung keine endgültige Schlussfolgerung möglich.“ Auch im EPAR (Seite 24, 26) zu Pitolisant wird ausgeführt, dass die Daten nicht das Risiko eines Missbrauchspotentials ausschließen. Bei Pitolisant handelt es sich um ein Sigma-1 Agonist /Sigma-2 Antagonist, bei welchen theoretisch ein Missbrauchspotential plausibel sei. Des Weiteren wird im EPAR (Seite 81) ausgeführt, dass aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften Pitolisants (ZNS Stimulans, Anstieg der Dopaminfreisetzung im präfrontalen Kortex) und der Fähigkeit die Gedächtnisleistung und die

Dauer der Aufnahme bei Tieren zu erhöhen, der Missbrauch und eine Abhängigkeit nicht ausgeschlossen werden können. Entsprechend wurde das Missbrauchspotential sowie das Abhängigkeitspotential in den risk management plan (RMP) als bedeutsame Risikopotentiale aufgenommen.

Eine Zuordnung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen zum Geltungsbereich der Nummer 44 der Anlage III der AM-RL zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens wird anhand des maßgeblichen Kriterium stimulierender Eigenschaften, insbesondere einer vermehrten Wachheit bzw. verminderten Müdigkeit, eine Erhöhung des Aktivitätsniveaus oder eine motorische Antriebssteigerung des Arzneimittels vorgenommen; auch wenn abweichend von den Wirkmechanismen bisheriger Wirkstoffe ein Wirkstoff mit einem neuen Wirkmechanismus diese stimulierenden Eigenschaften bedingt und sich ggf. daraus auch eine von den bisherigen Wirkstoffen abweichende ATC-Code Klassifikation ergibt. Die Bewertung des Risikos eines Missbrauchspotentials kann aufgrund der erst kurzen Marktverfügbarkeit nur zukunftsgerichtet auf Basis der Erkenntnisse aus dem Zulassungsverfahren (Fachinformation, EPAR) erfolgen.

4. Einwände aus der mündlichen Anhörung:

Aus der mündlichen Anhörung haben sich über das schriftliche Stellungnahmeverfahren hinaus keine neuen Argumente ergeben.

4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung gemäß § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V
zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

**hier: Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -
ausschlüsse) – Nummer 44 Stimulantien**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. Februar 2021
von 14:00 Uhr bis 14:14 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bioprojet Deutschland GmbH:**

Herr Anders

Herr Dr. Toussaint

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co KG:**

Herr Dr. Stadelhoff

Herr Dr. Morys

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH:**

Herr Löchle

Herr Dr. Koch

Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir sind im Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage III Nr. 44 zur Verordnungseinschränkung der Stimulantien, zum Beispiel Psychoanaleptika, Psychoenergetika, koffeinhaltige Mittel. Hier soll ein weiterer Ausnahmetatbestand aufgenommen werden, den Sie kennen. Der lautet: "... ausgenommen zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe, deren übermäßige Tagesschläfrigkeit durch eine optimierte OSA-Therapie, wie z. B. mittels CPAP-Beatmung nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte. Die Behandlung der Primärerkrankung OSA ist beizubehalten". Hierzu haben Stellungnahmen abgegeben: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH, Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co KG und Bioprojet Deutschland GmbH, mitvertreten durch MöHRLE, HAPP, LUTHER Rechtsanwaltsgesellschaft.

Im Wesentlichen wird von den Stellungnehmern Jazz Pharmaceuticals, der auch der pharmazeutische Unternehmer des hier in Rede stehenden Wirkstoffes Solriamfetol ist, vorgetragen, dass die Aufnahme des Ausnahmetatbestandes begrüßt wird.

Bioprojet Deutschland GmbH und MöHRLE, HAPP, LUTHER Rechtsanwaltsgesellschaft sehen den hier in Rede stehenden Wirkstoff Pitolisant nicht als Stimulans im Sinne der Regelung der Anlage III Nr. 44 an. Der pharmazeutische Unternehmer begrüßt jedoch grundsätzlich die Aufnahme des Ausnahmetatbestandes, hält diesen aber für zu eng gefasst und schlägt eine Ergänzung um „... oder bei Patienten mit OSA, die eine CPAP-Therapie verweigern oder nicht vertragen“ vor.

Takeda trägt vor, dass langfristige Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten zur Beurteilung einer Überlegenheit von Solriamfetol gegenüber einer alleinigen CPAP Therapie fehlen. Ein Ausnahmetatbestand sollte deshalb nach Auffassung von Takeda nicht oder nur unter der Voraussetzung zusätzlicher strenger Dokumentation durch mit der Behandlung der OSA und dem Einsatz von Stimulantien erfahrenen Fachärzten erfolgen, weil hier ein möglicherweise erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und ein erhöhtes Missbrauchspotential gesehen werden.

Das ist im Wesentlichen der Inhalt der Stellungnahmen. Ich würde jetzt den drei Stellungnehmern gern die Möglichkeit geben, noch vertiefend vorzutragen. Danach würde ich die Runde an die Bänke eröffnen, ob es gegebenenfalls noch Fragen gibt. Wer möchte beginnen? – Ich würde sagen, machen wir es in der Reihenfolge Jazz Pharmaceuticals. Vielleicht können Sie, wenn Sie möchten, noch einige Takte sagen. Wer macht das?

Herr Löchle (Jazz Pharmaceuticals): Danke, dass Sie uns das Wort erteilt haben. Sunosi wurde im Januar 2020 zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Tagesschläfrigkeit zugelassen, während des Tages bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe, deren übermäßige Tagesschläfrigkeit durch eine Primärtherapie, wie zum Beispiel eine CPAP-Therapie nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte. Sunosi ist somit das einzige zugelassene Arzneimittel zur Behandlung dieser Indikation. Jazz Pharmaceuticals begrüßt nach wie vor die Änderung der Anlage III der Arzneimittelrichtlinie in der vorgeschlagenen Formulierung, da mit dieser Änderung der Verordnungsanspruch der

Versicherten und Patienten mit dieser Erkrankung erfüllt wird. Für uns gibt es darüber hinaus nichts zu bemerken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Löchle. – Dann würde ich Bioprojet Deutschland GmbH als Nächstes das Wort geben. Haben Sie den Wunsch, ergänzend vorzutragen? – Sie müssten sich entstimmern, Herr Toussaint. Jetzt hört man ein wenig Geraschel. Wir können das leider hier nicht zentral machen. Bitte schön, versuchen wir es noch einmal. – Nein, es geht nicht. Dann mache ich den Vorschlag, Herr Toussaint, ich würde Takeda vorziehen, dann haben Sie vielleicht das Problem gelöst. Sonst müssten wir einmal schauen – – Ich weiß nicht, ob Herr Anders in der Leitung ist, ob er vielleicht etwas dazu sagen kann. Dann würde ich zunächst Takeda die Möglichkeit geben, Ausführungen zu machen. Wer macht das für Takeda? – Bitte schön, Herr Morys.

Herr Dr. Morys (Takeda): Ich habe seitens Takeda zu der schriftlichen Stellungnahme nichts weiter zu ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Morys, dann haben wir das. – Dann sind wir wieder bei Herrn Toussaint oder Herrn Anders.

Herr Anders (Bioprojet): Sie müssten mich jetzt hören. Hören Sie mich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Wir hören Sie.

Herr Anders (Bioprojet): Herrn Anders hören Sie, das ist gut. Sonst fange ich einfach einmal an. Herr Toussaint ist irgendwie noch auf stumm. Das sehe ich hier auch. – Wir wollen auch nicht so viel ergänzen. Ich denke, wir haben alles schriftlich vorgetragen. Für uns war die Frage noch einmal wichtig: Sind wir mit dem Wirkstoff Pitolisant im Sinne der Arzneimittelrichtlinie ein Stimulans? Das Ganze ist ein wenig durch ein Beratungsgespräch getrieben, das wir beim G-BA hatten. Wir haben das vorgetragen. Wir glauben, es gibt drei Gründe, warum wir es nicht sind.

Zentral für die Frage, ob man ein Stimulans im Sinne der Arzneimittelrichtlinie ist, ist die Frage des Missbrauchspotenzials und des Abhängigkeitspotenzials. So haben wir es jedenfalls verstanden. Wenn man sich einmal den Wirkmechanismus in der Fachinformation von Pitolisant anschaut, kommt man doch relativ gut zu dem Ergebnis, dass ein solches Potenzial nicht besteht. Dazu haben wir die Studie von Setnik et al. eingereicht, die das Missbrauchspotenzial geprüft und untersucht hat und letztlich auch zu diesem Ergebnis gekommen ist. Das Ganze wird gestützt durch die Einordnung in der ATC-Klassifikation, in der Pitolisant auch nicht als Psychostimulanz eingeordnet ist, sondern in der Kategorie R 07-XX als andere Mittel für das Nervensystem.

In der Summe glauben wir daher, dass wir hier nicht so richtig am Platz sind. Aber da das Thema nun einmal auf dem Tisch liegt, haben wir es angesprochen und glauben, dazu müsste es vielleicht noch eine finale Entscheidung des G-BA geben. Wenn der G-BA zu der Auffassung gelangen sollte, dass wir mit dem Wirkstoff Pitolisant unter die Arzneimittelrichtlinie fallen, dann sollte man sich einmal – – Wir haben die Zulassungsstudien für die neue Indikation eingereicht und würden anregen, wie Sie es im Eingangsstatement schon ausgeführt haben, Herr Professor Hecken, die Rückausnahme weiterzufassen und auch auf Patienten zu erstrecken, die eine CPAP-Therapie verweigern oder nicht vertragen. Das ist eine

Population, die auch Gegenstand der Zulassungsstudien und nach unserer Ansicht eine sehr relevante Population ist, weil es für die heute eigentlich keine geeigneten Therapieoptionen gibt, die sicherlich in besonderem Maße profitieren, wenn ihnen der Zugang zu entsprechenden Arzneimittelbehandlungen eröffnet wird.

Das wäre kurz zusammengefasst unsere Stellungnahme. Ich weiß nicht, ob Herr Toussaint inzwischen sprachfähig ist und gehört werden kann. – Nein, leider immer noch nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sprachfähig ist er mit Sicherheit.

Herr Anders (Bioprojet): Sprachfähig ist er immer, das weiß ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Auch wenn man ihn nachts weckt, ist er sprachfähig, aber wir hören ihn nicht.

Herr Anders (Bioprojet): Das ist das Problem. Aber ich denke, das war kurz zusammengefasst der Inhalt unserer Stellungnahme.

Herr Dr. Ermisch: Ja, es geht aber jetzt gerade nicht. Ich verstehe sowieso nichts.

Herr Anders (Bioprojet): Das war Herr Ermisch. Aber Sie hören mich weiterhin. – Das waren die Themen, die wir in der Stellungnahme angesprochen haben, noch einmal kurz zusammengefasst: Zwei Gleise: Erstens, gehören wir überhaupt unter die Stimulanzen? – Wir denken, nein. Zweitens, wenn wir darunter gehören, dann sollte der beabsichtigten Zulassung von Pitolisant in diesem Anwendungsgebiet Rechnung getragen werden, und diese Patientenpopulation müsste aus unserer Sicht einbezogen werden. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Ausführungen. – Ich schaue einmal in die Runde. Fragen der Bänke oder der Patientenvertretung oder der Geschäftsstelle? – Ich sehe KBV, nein. Frau Hörsken? GKV-SV, Herrn Ermisch sehe ich nicht. PatV? – Herr Ermisch schreibt: „Kann nicht sprechen, aber ist okay.“ Keine Frage. PatV auch keine Frage. Geschäftsstelle? – Nein.

Das, was für uns wesentlich ist, ergibt sich aus den Stellungnahmen. Wir haben gerade noch einmal die Bezugnahme auf die Stellungnahmen und die Punkte gehört. Dann können wir die Anhörung an der Stelle schon beenden. Die Stellungnahmen sind klar und eindeutig. Dann bedanke ich mich bei Ihnen. Das war kurz und schmerzlos. Aber, wie gesagt, die Fragestellung, die im Raum steht, ist eine relativ simple und relativ eindeutige, die am Schluss noch einmal adressiert worden ist. Wir werden das, was Sie vorgetragen haben, insbesondere das, was insgesamt Gegenstand der schriftlichen Stellungnahmen war, bei der Entscheidungsfindung zu berücksichtigen, zu wägen haben. Heute ist nichts darüber Hinausgehendes vorgetragen worden. Dann beenden wir diese Anhörung, beenden auch die Sitzung des Unterausschusses für heute. Herzlichen Dank an die Stellungnehmer, dass Sie jetzt zugeschaltet waren. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 14:14 Uhr