

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)
Pitolisant (neues Anwendungsgebiet: Narkolepsie, mit oder
ohne Kataplexie, (Kinder und Jugendliche, 6 - 17 Jahre))

Vom 21. September 2023

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pitolisant (Wakix) gemäß Fachinformation....	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung	8
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	10
2.4	Therapiekosten	10
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	12
3.	Bürokratiekostenermittlung	12
4.	Verfahrensablauf	12

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 11 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 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 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. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

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 sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 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 11 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 unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise 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 Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. 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

Der Wirkstoff Pitolisant wurde am 1. August 2016 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 24. Februar 2023 hat das Arzneimittel Wakix mit dem Wirkstoff Pitolisant die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

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

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 4. April 2023 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Pitolisant mit dem neuen Anwendungsgebiet (Narkolepsie, mit oder ohne Kataplexie, (Kinder und Jugendliche, 6 – 17 Jahre)) eingereicht.

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 3. Juli 2023 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 G23-06) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung 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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pitolisant (Wakix) gemäß Fachinformation

Wakix wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. September 2023):

Wakix wird angewendet bei Kindern und Jugendlichen (6 – 17 Jahre) zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pitolisant wie folgt bewertet:

Kinder und Jugendliche (6 – 17 Jahre) mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Zur Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie P11-06 vor.

Bei der Studie P11-06 handelt es sich um eine doppelblinde, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Studie über einen Zeitraum von 8 Wochen, gefolgt von einer einfachverblindeten 1-wöchigen Auswaschphase und einer offenen Behandlungsphase zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pitolisant. Eingeschlossen wurden Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie.

Insgesamt wurden 110 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer im Verhältnis 2:1 auf den Interventions- (N = 72) bzw. den Kontrollarm (N = 38) randomisiert. Die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten Pitolisant in Tagesdosierungen von 4,5 mg, 9 mg, 18 mg oder 36 mg; die Patientinnen und Patienten im Kontrollarm erhielten Placebo.

Die doppelblinde 8-wöchige Behandlungsphase unterteilte sich in eine 4-wöchige Titrationsphase und eine 4-wöchige stabile Behandlungsphase. Darauf folgte eine 1-wöchige, einfach verblindete Auswaschphase, im Rahmen derer die Patientinnen und Patienten beider Behandlungsgruppen Placebo erhielten. Die gesamte Studiendauer der verblindeten Studienphase ab Erhalt der Studienmedikation betrug 9 Wochen.

A priori wurde der PDSS-Gesamtscore als primärer Endpunkt geplant. Im Laufe der Studie wurde dieser zum UNS-Gesamtscore geändert, was der pharmazeutische Unternehmer mit einer besseren Reliabilität und Änderungssensitivität des UNS gegenüber der PDSS (basierend auf Untersuchungen zur Reliabilität und Validität im Rahmen der Studie P11-06) begründet.

Als weitere Endpunkte wurden u. a. Veränderung von Kataplexie und übermäßiger Tagesschläfrigkeit, depressive Symptome, Suizidalität und Nebenwirkungen erhoben.

Mortalität

Die Todesfälle wurden in der Studie im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst. Während der verblindeten 9-wöchigen Studienphase traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Kataplexie und übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS) mittels CGI-C

Der Endpunkt CGI-C dient der klinischen Einschätzung von Kataplexie und EDS mittels einer 7-Punkte-Skala durch das ärztliche Prüfpersonal. Ein höherer Wert deutet eine Verschlechterung der Symptomatik an.

Grundsätzlich ist zwar die Selbsteinschätzung der Patientinnen und Patienten zu ihrem Krankheitszustand für die Nutzenbewertung zu bevorzugen, für die vorliegende Nutzenbewertung kann jedoch auch eine ärztliche Fremdeinschätzung krankheitsspezifischer Symptome herangezogen werden, da unklar ist, ob eine Selbsteinschätzung bei allen vom Anwendungsgebiet bzw. von der Studienpopulation umfassten Patientinnen und Patienten (Kinder und Jugendliche) möglich ist.

Der pharmazeutische Unternehmer reicht Ergebnisse von Responderanalysen zum CGI-C Kataplexie und EDS mit dem präspezifizierten Responsekriterium von CGI-C ≤ 3 zum Ende der doppelblinden 8-wöchigen Behandlungsphase ein.

Für den Endpunkt CGI-C EDS zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Pitolisant gegenüber Placebo.

Für den Endpunkt CGI-C Kataplexie zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen der Studie.

Depressive Symptomatik mittels CDI-2 SF

Das Children's Depression Inventory (CDI-2 SF) ist ein Instrument zur Erfassung depressiver Symptomatik bei Kindern und Jugendlichen. Der Gesamtscore reicht von 0 bis 24 Punkten, wobei höhere Werte für eine Verschlechterung der Symptomatik sprechen.

Der Endpunkt wurde im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Endpunkt der Morbiditätskategorie zugeordnet, da depressive Symptome als Krankheitsfolge einer Narkolepsie bei Kindern und Jugendlichen eingeschätzt werden.

Da ausschließlich deskriptive Ergebnisse zu den Auswertungen zum CDI-2 SF vorliegen, lassen sich zu diesem Endpunkt keine Aussagen zum Ausmaß eines Zusatznutzens ableiten.

Suizidalität mittels C-SSRS

Die Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) ist ein standardisiertes klinisches Interview zur systematischen Bewertung und strengen Überwachung des Auftretens, der Intensität und der Häufigkeit von Suizid-bezogenen Gedanken und Verhaltensweisen. Die Auswertung erfolgte in der vorliegenden Studie dichotomisiert (Suizid-Risiko ja/nein).

Der Endpunkt wurde im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst. Für die Nutzenbewertung wird der Endpunkt der Morbiditätskategorie zugeordnet, da depressive Symptome und ein

dadurch bedingtes erhöhtes suizidales Verhalten als Krankheitsfolge einer Narkolepsie bei Kindern und Jugendlichen eingeschätzt werden.

Die Operationalisierung ist zum Teil nachvollziehbar bzw. die Erhebung wird nur zum Teil als valide eingestuft. Es konnten keine Angaben identifiziert werden, inwiefern geschultes Personal das Interview durchgeführt hat und auf welchen Bezugszeitraum sich die Einschätzungen zu Baseline beziehen sollten. Zudem fehlen Angaben, inwiefern bei der Beurteilung des Suizid-Risikos dem Manual gefolgt wurde.

Der Endpunkt wird trotz der oben genannten Limitationen dargestellt. Da ausschließlich deskriptive Ergebnisse zu den Auswertungen zum C-SSRS vorliegen, lassen sich zu diesem Endpunkt keine Aussagen zum Ausmaß eines Zusatznutzens ableiten.

Narkolepsie-Symptome mittels UNS (ergänzend dargestellt)

Bei der Ullanlinna Narcolepsy Scale (UNS) handelt es sich um einen patientenberichteten Fragebogen zur Untersuchung der Intensität und Häufigkeit von Symptomen der Narkolepsie. Die UNS unterteilt sich in einen Kataplexie-Score und einen Score zur übermäßigen Tagesschläfrigkeit (EDS). Es kann ein Gesamtscore von 0 – 44 Punkten erreicht werden, wobei höhere Werte für eine höhere Krankheitsaktivität sprechen.

In der Studie erfolgte die Auswertung der Subskala zur Kataplexie nur bei Personen mit Narkolepsie Typ 1, wodurch nicht die gesamte Studienpopulation umfasst ist: Falls Kataplexien erst zu einem späteren Zeitpunkt bei Patientinnen und Patienten mit Narkolepsie Typ 2 auftreten, werden diese durch die Nicht-Berücksichtigung ab Studienbeginn nicht erfasst.

Insgesamt lässt die vorliegende Evidenz keine sichere Beurteilung der Validität sowohl für den UNS-Gesamtscore als auch für die Subskalen Kataplexie und EDS zu.

Aufgrund der beschriebenen Limitationen wird der Endpunkt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Tagesschläfrigkeit mittels PDSS

Bei der Paediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS) handelt es sich um ein Messinstrument zur Untersuchung der Tagesschläfrigkeit bei Kindern und Jugendlichen mit Fokus auf die schulische Leistungsfähigkeit und auf Symptome der Tagesschläfrigkeit am Morgen.

Die Validität des Fragebogens wurde anhand von gesunden Kindern und Jugendlichen untersucht. Es konnten jedoch zur Test-Retest-Reliabilität und zu anderen Aspekten der Validität (konvergente Validität) sowie zur Änderungssensitivität keine Angaben identifiziert werden.

Die vom Fragebogen adressierten Symptome sind nicht unmittelbar für eine Narkolepsie bedingte übermäßige Tagesschläfrigkeit spezifisch. Die übermäßige Tagesschläfrigkeit als Symptom einer Narkolepsie, die beispielsweise mit plötzlichem Einschlafen oder Konzentrationsstörungen einhergeht, wird über den PDSS nicht abgebildet.

Da die unmittelbare Patientenrelevanz für das vorliegende Anwendungsgebiet somit nicht abschließend beurteilt werden kann und zudem wichtige Angaben zur Validität fehlen, werden die Ergebnisse zum PDSS für die Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt.

Wöchentliche Kataplexie-Rate mittels Schlaftagebuch

Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse zur Responderanalyse Wöchentliche Kataplexie-Rate (WKR) < 1 für Patientinnen und Patienten mit Narkolepsie Typ 1 vor, die mithilfe eines Schlaftagebuches erhoben wurde.

Aufgrund von Unsicherheiten bei der Operationalisierung (z.B. keine Differenzierung partielle vs. totale Kataplexie; Unklarheiten bzgl. Hilfestellung durch Betreuende/Fremdbeurteilung beim Ausfüllen des Tagebuches) sowie bei der Validierung findet der Endpunkt im Rahmen der Nutzenbewertung keine Berücksichtigung.

Lebensqualität

Es wurden keine Endpunkte zur Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Bei der Erfassung der Nebenwirkungen sollten Symptome der Grunderkrankung nicht als unerwünschtes Ereignis angesehen und nur bei einer Verschlimmerung oder einem Auftreten in ungewöhnlicher Form als unerwünschtes Ereignis gemeldet werden. Als Beispiele werden Halluzinationen, Schlafattacken und plötzliches Einschlafen genannt, eine vollständige Definition dieser von den unerwünschten Ereignissen abzugrenzenden Symptome ist allerdings nicht aufgeführt. Zudem fehlt eine vollständige Auflistung aller erkrankungsbezogener Anzeichen und Symptome, die bei der Auswertung der Gesamtraten berücksichtigt wurden.

Für die Gesamtrate der schweren unerwünschten Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. In beiden Behandlungsarmen der Studie traten weder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse noch Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen auf.

Im Detail zeigt sich in der Betrachtung der spezifischen unerwünschten Ereignisse mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$ für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ ein statistisch signifikanter Vorteil für Pitolisant gegenüber Placebo.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Pitolisant zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen (6 – 17 Jahre) mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie liegen Ergebnisse der 9-wöchigen randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studie P11-06 vor.

In der Studie traten in beiden Behandlungsarmen keine Todesfälle auf. Für die Kategorie Mortalität lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich ein Vorteil für Pitolisant gegenüber Placebo beim mittels CGI-C erhobenen Endpunkt übermäßige Tagesschläfrigkeit. Keine statistisch signifikanten Unterschiede ergeben sich hingegen in den Auswertungen zur Kataplexie-Symptomatik (mittels CGI-C Kataplexie). Zu den Endpunkten depressive Symptomatik (mittels CDI-2 SF erhoben) und Suizidalität (mittels C-SSRS erhoben) lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß eines Zusatznutzens ableiten, da ausschließlich deskriptive Ergebnisse vorliegen.

Zur Lebensqualität liegen keine Daten vor.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigt sich für die schweren unerwünschten Ereignissen kein statistisch signifikanter Unterschied. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen traten in beiden Behandlungsarmen der Studie nicht auf. Im Detail zeigt sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ ein statistisch signifikanter Vorteil für Pitolisant gegenüber Placebo.

Zusammenfassend zeigt sich somit lediglich im Endpunkt übermäßige Tagesschläfrigkeit mittels CGI-C ein Vorteil für Pitolisant gegenüber Placebo. Dieser Vorteil spiegelt sich jedoch in keinen weiteren Endpunkten der Morbidität und Nebenwirkungen wider. Zudem liegen für einige Endpunkte lediglich deskriptive Ergebnisse vor. Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Vor diesem Hintergrund ist – auch unter Berücksichtigung der kurzen Studiendauer – eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht möglich.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stuft der G-BA daher das Ausmaß des Zusatznutzens von Pitolisant zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen (6 – 17 Jahre) mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 8 i.V.m. § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 AM-NutzenV als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der 9-wöchigen randomisierten und Placebo-kontrollierten Studie P11-06. Die Studiendauer unterteilt sich in eine doppelblinde 8-wöchige Behandlungsphase (davon eine 4-wöchige Auftitrations- und eine 4-wöchige stabile Behandlungsphase) und eine 1-wöchige, einfach verblindete Auswaschphase, im Rahmen derer die Patientinnen und Patienten beider Behandlungsgruppen Placebo erhielten.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt.

Unsicherheiten entstehen durch die für das vorliegende Anwendungsgebiet als kurz zu bewertende Studiendauer. Diese ist für die abschließende Beurteilung der Nachhaltigkeit der Effekte sowie der Sicherheit von Pitolisant nicht ausreichend.

In der Gesamtschau wird die Aussagekraft der Nachweise aufgrund der kurzen direkt vergleichenden Behandlungsdauer von 8 Wochen (davon eine 4-wöchige Auftitrations- und eine 4-wöchige stabile Behandlungsphase) als Anhaltspunkt eingestuft.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Pitolisant.

Das Arzneimittel Wakix wurde als Orphan Drug zugelassen. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Wakix wird angewendet bei Kindern und Jugendlichen (6 – 17 Jahre) zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie P11-06 vor, in der Pitolisant über einen Zeitraum von 9 Wochen (einschließlich einer Woche Auswaschphase) gegenüber Placebo verglichen wurde.

In der Studie traten in beiden Behandlungsarmen keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich ein Vorteil für Pitolisant gegenüber Placebo beim Endpunkt übermäßige Tagesschläfrigkeit. Zu den Endpunkten depressive Symptomatik und Suizidalität lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß eines Zusatznutzens ableiten.

Zur Kategorie Lebensqualität liegen keine Daten vor.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich bei den schweren unerwünschten Ereignissen kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich von Pitolisant gegenüber Placebo. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen traten in beiden Behandlungsarmen der Studie nicht auf.

Zusammenfassend zeigt sich lediglich im Endpunkt übermäßige Tagesschläfrigkeit mittels CGI-C ein Vorteil für Pitolisant gegenüber Placebo. Dieser Vorteil spiegelt sich jedoch in keinem weiteren Endpunkt wider. Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Vor diesem Hintergrund ist – auch unter Berücksichtigung der kurzen Behandlungsdauer – eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht möglich.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Pitolisant gegenüber Placebo festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA berücksichtigt die durch den pharmazeutischen Unternehmer im Dossier und im schriftlichen Stellungnahmeverfahren angegebenen Patientenzahlen.

Der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers liegen Angaben zur Inzidenz auf der Basis zweier retrospektiver Beobachtungsstudien^{2,3} sowie die rechnerische Ermittlung der GKV-Zielpopulation durch Heranziehen der kumulativen Inzidenz unter Berücksichtigung des GKV-Anteiles unter den Betroffenen zugrunde.

Insgesamt ist die Schätzung durch den geringen Umfang der Datenbasis und die Limitationen bezüglich der Übertragbarkeit der auf den o.g. Publikationen basierenden Angaben zur Inzidenz auf die Zielpopulation (Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren) mit Unsicherheiten behaftet. Überdies bezieht sich die vorliegende Schätzung ausschließlich auf diagnostizierte Patientinnen und Patienten. Angesichts des zu vermutenden Anteiles von fehl- bzw. nicht diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit Narkolepsie könnte es sich bei den vorliegenden Zahlen um eine Unterschätzung der tatsächlich Betroffenen in der GKV-Zielpopulation handeln.

Zusammenfassend sind die Angaben zur GKV-Zielpopulation somit mit deutlichen Unsicherheiten behaftet. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die tatsächliche Anzahl

² Oberle D, Drechsel-Bäuerle U, Schmidtman I, Mayer G, Keller-Stanislawski B. Incidence of Narcolepsy in Germany. *Sleep*. 2015 Oct 1;38(10):1619-28. <https://doi.org/10.5665/sleep.5060>

³ Kallweit U, Nilius G, Trümper D, Vogelmann T, Schubert T. Prevalence, incidence, and health care utilization of patients with narcolepsy: a population-representative study. *J Clin Sleep Med*. 2022 Jun 1;18(6):1531-1537. <https://doi.org/10.5664/jcsm.9910>

der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation höher ist als die angegebene Obergrenze.

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. September 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/wakix-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pitolisant sollte durch in der Therapie von Schlafstörungen erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2023).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Die empfohlene Dosis von Pitolisant liegt zwischen 4,5 mg und 36 mg einmal täglich. Die niedrigsten Jahrestherapiekosten entstehen für die Tagesdosis von 18 mg. Die höchsten Jahrestherapiekosten werden bei einer Tagesdosis von 9 mg pro Tag erreicht.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pitolisant	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pitolisant	4,5 mg	4,5 mg	1 x 4,5 mg	365	365 x 4,5 mg
	9 mg	9 mg	2 x 4,5 mg		730 x 4,5 mg
	18 mg	18 mg	1 x 18 mg		365 x 18 mg
	36 mg	36 mg	2 x 18 mg		730 x 18 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pitolisant 4,5 mg	30 FTA	270,51 €	2,00 €	24,60 €	243,91 €
Pitolisant 18 mg	90 FTA	788,86 €	2,00 €	73,80	713,06 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

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 4. April 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pitolisant beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 3. Juli 2023 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 24. Juli 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 8. August 2023 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 25. August 2023 vorgelegt.

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 12. September 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. September 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. Juni 2023	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	1. August 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. August 2023 5. September 2023	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. September 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. September 2023	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 21. September 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken