

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Pitolisant

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. Dezember 2016
von 11.02 Uhr bis 12.50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Prof. Dr. Lehert

Frau Dr. Ritz-Jansen

Herr Prof. Dr. Schwartz

Herr Dr. Toussaint

Angemeldete **Dolmetscher:**

Frau Bentin

Herr Grauer

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

Herr Dr. Kallweit

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

Herr Dr. Rasch

Herr Levin

Beginn der Anhörung: 11.02 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

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

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

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

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

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

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

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

Zunächst möchte ich das anwesende Team und mich kurz vorstellen: Zu meiner Rechten sitzt Herr Professor Jean-Charles Schwartz. Er ist Scientific Director von Bioprojet, Mitglied der französischen Akademie der Wissenschaften und Entdecker des Histamin-H3-Rezeptors. Neben ihm sitzt Herr Grauer, einer unserer Übersetzer, und daneben Professor Philippe Lehert. Er ist Professor für Biostatistik an der Medizinischen Fakultät der Universität Melbourne in Australien und Scientific Consultant Biostatistics für Bioprojet. Zu meiner Linken sitzt Frau Dr. Katja Ritz-Jansen, die uns bei der Dossier-

erstellung unterstützt hat. Mein Name ist Dr. André Toussaint; ich bin approbierter Apotheker und seit April 2016 als Geschäftsführer für Bioprojet hier in Deutschland tätig.

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

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

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

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

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

Erlauben Sie mir noch ein paar Worte zur aktuellen Therapie der Narkolepsie. Die momentanen Behandlungsmethoden der Narkolepsie beschränken sich auf eine symptomatische Therapie. In der Indikation Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie besteht nach wie vor ein hoher, bisher nur unzureichend gedeckter medizinischer Bedarf, der sich in der Zuerkennung des Orphan-Drug-Status für Pitolisant und der Durchführung eines Härtefallprogramms in Deutschland und in Frankreich widerspiegelt. Der Orphan-Drug-Status ist bemerkenswert, da es in der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie mit Modafinil und Natriumoxybat, aber auch Methylphenidat und Clomipramin bereits zugelassene Medikamente in Deutschland gibt. Dennoch hat Pitolisant aufgrund der vorliegenden Daten den Orphan-Drug-Status durch die EMA zuerkannt bekommen.

Der bisher unzureichend gedeckte therapeutische Bedarf lässt sich insbesondere durch die unzureichende Wirksamkeit, mangelnde Verträglichkeit, schwerwiegende Nebenwirkungen und Einnah-

meschwierigkeiten bestehender Therapieoptionen erklären. Um nur ein paar Beispiele zu nennen: Modafinil wird mit schweren Hautreaktionen und psychischen Symptomen, beispielsweise Selbstmordgedanken, in Verbindung gebracht, was in der Vergangenheit zu einer Einschränkung der ursprünglich zugelassenen Anwendungsgebiete führte.

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

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

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

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

Mit der relativ ausführlichen Beschreibung der Erkrankung und Behandlung wollte ich auf die besondere Therapiesituation in der Indikation Narkolepsie aufmerksam machen. Aufgrund dieser Problematik haben wir uns entschieden, das Härtefallprogramm in Deutschland zu initiieren. Im Rahmen dieses Programms war es uns möglich, die Patienten, die am schwersten betroffen waren und auf bestehende Therapien nicht ansprachen oder bei denen Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen vorlagen, vor der Zulassung in Deutschland zu behandeln.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kulig.

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Toussaint.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Dr. Lehert (Bioprojet): Als ergänzende Antwort hierzu möchte ich ganz kurz die Ergebnisse dieser Studie noch einmal hervorheben, da sie besonders wichtig waren. In der HARMONY-1-Studie wurde Modafinil direkt mit Pitolisant und mit Placebo verglichen, und zwar hinsichtlich der EDS und der Kataplexie. Ich war hierbei der verantwortliche Statistikexperte und habe auch mit den Kollegen der EMA viel darüber gesprochen, und wir haben eine Kataplexie-Rate berechnet, die für Pitolisant bei 35 Prozent und für Modafinil bei 69 Prozent lag. Das heißt, im direkten Vergleich dieser Raten schneidet Pitolisant zweimal besser ab. Ich bin gerne bereit, Ihnen hier die detaillierten statisti-

schen Daten zur Verfügung zu stellen, die in dieser randomisierten Kontrollstudie als Ergebnis entstanden sind. Aber wir konnten in dieser Studie eben beweisen, dass die Wirksamkeit von Pitolisant im Vergleich zu Modafinil zweimal höher liegt.

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

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

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

Ich halte es in diesem Zusammenhang auch für wichtig, durchaus noch einmal auf die genannten Härtefalldaten hinzuweisen, auch wenn Herr Kulig sicherlich recht hat, dass es Fallserien sind und es in diesem Sinne keine Studie ist. Aber wir haben ja dort eben aus der klinischen Erfahrung genau diesen Eindruck aus den Studien bestätigt bekommen, dass wir Wirkungen bei einer Gruppe sehen, die schwerstbetroffen ist, dass wir trotzdem eine hohe Responder-Anzahl haben, die bei ungefähr 60 Prozent lag, und dass wir dort Effekte auf die Schläfrigkeit und eben auch auf Kataplexien gesehen haben. Aus meiner klinischen Erfahrung heraus bestätigt sich das genauso: Nachdem das Präparat jetzt zugelassen wurde, sehen wir auch bei neuen Patienten genau diese Effekte, wie sie zuvor von Professor Schwartz beschrieben wurden.

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

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

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

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

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

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

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

Herr Dr. Toussaint (Bioprojet): Philippe Lehert.

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

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

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

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

Ja, wir haben jetzt hier die randomisierten Kontrollstudien, und man kann eben auf der Grundlage dieser Studien alleine die Lebensqualität nicht als Ergebnis, als Auswirkung zeigen. Aber deswegen bitte ich Sie auch, nicht nur diese randomisierten Kontrollstudien zu sehen, was Sie von Ihrer Institution aus ja machen müssen, sondern all die Evidenzen, die es gibt, zusammenzutragen. In dieser Ana-

lyse habe ich zum Beispiel die Wirksamkeits-Sicherheits-Rate, also die Nutzen-Risiko-Rate, wie sie auch genannt wird, erstellt. Sie zeigt zum Beispiel, dass die Sicherheit dazu führt, dass die Lebensqualität heruntergeht, und die Wirksamkeit, dass die Lebensqualität hochgeht. Wenn man dazu die anderen Nutzen noch hinzurechnet, dann zeigt man ganz klar, dass auf der Grundlage dieser Rate Pitolisant das einzige Medikament ist, dass diesen Zusatznutzen auch für die Lebensqualität erfüllt.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Das heißt, wir haben hier alle Informationen, die gefordert wurden, zur Verfügung gestellt. Aber nichtsdestotrotz denke ich, dass wir nicht unbedingt immer die Wahrheit sehen, wenn wir uns die einzelnen Ergebnisse in einer Einzelbetrachtung anschauen. Das heißt, wenn wir alle Ergebnisse separat betrachten, dann sehen wir nicht immer die Signifikanz, die sie eigentlich haben, wenn man die Ergebnisse zusammenzählt, wenn man sie kombiniert. Das ist in diesem Fall eben auch der Fall ge-

wesen. Wir sehen also, wenn wir alle Ergebnisse auch über die Studien hinweg zusammentragen, einen ganz klaren Rückgang der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse im Vergleich von Pitolisant mit anderen Medikamenten.

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

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

Herr Kulig: Die zweite Frage bezieht sich noch einmal auf den primären Endpunkt, Epworth Sleepiness Scale. Welche Bedeutung hat diese Skala? Sie haben diese ja gewählt, um Nichtunterlegenheit gegen Modafinil zu zeigen. Für uns war es bei der Wertung sehr schwierig zu sehen, welche Nichtunterlegenheitsgrenze Sie dort gewählt haben; es war einmal von einem, es war von zwei oder von drei Punkten die Rede. Interessanterweise war es bei der Studie 1bis egal, welche Nichtunterlegenheitsgrenze man gewählt hätte, es gab immer eine Unterlegenheit von Pitolisant gegenüber Modafinil, es war also immer schlechter. Bei der HARMONY-1-Studie ist das nicht so klar, bei welcher Nichtunterlegenheitsgrenze Pitolisant schlechter abschneidet oder gerade noch eine Nichtunterlegenheit gezeigt werden konnte. Von daher war uns die Auswahl Ihrer Nichtunterlegenheitsgrenzen auch nicht nachvollziehbar.

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

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

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

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

Ich habe vor einem Jahr herausgefunden, dass die minimale Differenz für die klinische Signifikanz bei drei Punkten auf der ESS liegt, und habe dies dann auch den Kollegen von der EMA erläutert, dass

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Dr. Lehert (Bioprojet): Wie ich in meiner ersten Antwort auch schon gesagt habe – – Oder umgekehrt: Im EMA-Beratungsausschuss wurde die Nichtunterlegenheit bei der ESS auf zwei Punkte festgelegt, und in der HARMONY-1-Studie haben wir herausgefunden, dass der Vergleich

Modafinil und Pitolisant bei 2,25 Punkten liegt. Wir haben also nicht behauptet, dass es eine Nichtunterlegenheit gibt, wie ich dies in der ersten Antwort auch schon gesagt habe.

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

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

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

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

Frau Teupen: Ich ziehe zurück; hat sich erledigt.

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

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

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

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

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

Herr Kulig: Noch einmal eine kurze Nachfrage zu dieser Clusterrandomisierung oder Clusteranalyse: Im ursprünglich präspezifizierten Modell wollten Sie ja für alle Zentren adjustieren. Dann war es so, dass in manchen Zentren nicht jedem Studienarm Patienten zugeteilt wurden. Dann haben Sie in der Studie 1bis von 36 Zentren auf fünf Zentren reduziert. Vorher in der präspezifizierten Analyse mit der Gesamtzentrenanzahl war die Analyse gegen Placebo nicht signifikant, später mit den fünf Zentren waren sie es. Die Rationale für die Zuteilung auf fünf Zentren fehlt uns. Das Gleiche gilt auch in der HARMONY-1-Studie. Da wissen wir auch nicht einmal, wie das Ergebnis im präspezifizierten Modell ist; da kennen wir nur das Ergebnis, nachdem die Zentrenzahl auf vier vermindert wurde und es dann signifikant wurde. Man weiß ja nicht, ob vielleicht acht Zentren nicht signifikant gewesen wären. Also, diese Zuteilung ist für uns unklar.

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

involvieren, da dies wichtig ist im Bereich Narkolepsie aufgrund der Therapieauswirkungen, der standardisierten Therapiewirksamkeit.

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

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

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

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

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

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

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

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

und ohne Kataplexie, und die anderen Zahlen sind Schätzwerte, Hochrechnungen statistischer Natur, dass man davon ausgeht, dass es sich um zwischen 15.000 und 30.000 Patienten handelt, die in Deutschland eigentlich behandlungsbedürftig sind, die einer sinnvollen Diagnosestellung zugeführt und anschließend adäquat behandelt werden müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

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

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

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

Schluss der Anhörung: 12.50 Uhr