

Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Pitolisant (D-740)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. März 2022
von 10:00 Uhr bis 10:43 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Capelo

Frau Dr. Noll

Herr Dr. Schwenke

Herr Dr. Toussaint

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd:**

Frau Dr. Lammert

Herr Trümper

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

Herr Kaiser

Frau Ulrich

Angemeldete Teilnehmende der **Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm (RKU):**

Frau Dr. Lang

Angemeldeter Teilnehmender der **Universität Witten/Herdecke:**

Herr PD Dr. Kallweit

Angemeldeter Teilnehmender des **Lungenzentrums Ulm:**

Herr Wöhrle

Angemeldeter Teilnehmender des **Zentrums für Schlaf- und Telemedizin (Universitätsmedizin Essen):**

Herr Prof. Dr. Schöbel

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben heute am Mittwoch Anhörungstag und beginnen mit der Anhörung Pitolisant im Rahmen des Verfahrens nach § 35a SGB V, hier konkret Markteinführung. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 20. Januar dieses Jahres, die Ihnen allen bekannt ist und zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Bioprojet Deutschland GmbH, die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, Herr Professor Dr. Kallweit von der Universität Witten/Herdecke, Frau Dr. Christina Lang vom Universitätsklinikum Ulm, Herr Professor Dr. Schöbel vom Zentrum für Schlaf- und Telemedizin am Universitätsklinikum Essen, Herr Holger Wöhrle vom Lungenzentrum Ulm, als weitere pharmazeutische Unternehmer haben Takeda und Jazz Pharmaceuticals eine Stellungnahme abgegeben. Von den Verbänden hat der Verband Forschender Arzneimittelhersteller eine Stellungnahme abgegeben.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, da wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Deshalb bitte ich Sie darum, Ihre Wortmeldungen über den Chat einzustellen und bevor Sie das Wort ergreifen, jeweils Ihren Namen und die Entsendeorganisation oder das Unternehmen zu nennen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Bioprojet Deutschland GmbH müssten anwesend sein Herr Capelo, Frau Dr. Noll, Herr Dr. Schwenke und Herr Dr. Toussaint, für die Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm Frau Dr. Lang, für die Uni Witten/Herdecke Herr PD Dr. Kallweit, für das Lungenzentrum Ulm Herr Wöhrle – Herr Wöhrle? – Er fehlt, Fragezeichen. – Herr Professor Schöbel, Essen. Herr Schöbel? – Auch nicht. Okay. – Dann für Jazz Frau Dr. Lammert und Herr Trümper, für Takeda Herr Dr. Kaiser – Fragezeichen – und Frau Dr. Ulrich sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. – Ist noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht zum Wirkstoff einzuführen und auf die aus seiner Sicht relevanten Punkte aus der Dossierbewertung des IQWiG einzugehen. Wer macht das? Ich schaue einmal, wer die Hand hebt. – Herr Toussaint, bitte schön.

Herr Dr. Toussaint: Vielen Dank, 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, die relevanten Aspekte der Nutzenbewertung von Pitolisant hier noch einmal diskutieren zu können. Zunächst möchte ich das anwesende Team und mich kurz vorstellen, zum einen Herrn François-Xavier Capelo, mein Geschäftsführerkollege und Vice President International Bioprojet, Frau Dr. Jessica Noll, Brandmanagerin bei Bioprojet, Herr Carsten Schwenke wird die Fragen zu Statistik und Methodik beantworten. Mein Name ist Dr. André Toussaint, ich bin approbierter Apotheker und seit April 2016 Geschäftsführer bei Bioprojet in Deutschland.

Wir sprechen in dieser Anhörung über den Wirkstoff Pitolisant und das Anwendungsgebiet übermäßige Tagesschläfrigkeit, kurz EDS, bei obstruktiver Schlafapnoe. Pitolisant ist zugelassen zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe, kurz OSA genannt. Dabei ist die übermäßige Tagesschläfrigkeit durch eine primäre Therapie der zugrunde liegenden OSA, wie zum Beispiel eine CPAP-Beatmung nicht zufriedenstellend behandelt, und die primäre OSA-Therapie wurde nicht getragen.

Gestatten Sie mir, zum Anfang kurz etwas zum Wirkstoff zu sagen und das Indikationsgebiet zu skizzieren. Die übermäßige Tagesschläfrigkeit gehört zu den Hauptbeschwerden von Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe. Bei OSA handelt es sich um eine schlafbezogene

Atmungsstörung mit vollständiger oder teilweiser Obstruktion der oberen Atemwege während des Schlafes. Als Hauptursache für die übermäßige Tagesschläfrigkeit bei OSA-Patienten gilt die Schlafragmentierung. Diese resultiert aus micro arousals, die wiederum durch den erhöhten Atemaufwand und die vorübergehende Unterversorgung mit Sauerstoff hervorgerufen werden.

Die übermäßige Tagesschläfrigkeit ist charakterisiert durch die chronische Müdigkeit sowie durch abrupte, unfreiwillige Einschlafattacken. Diese können zu jeder Tageszeit und Gelegenheit auftreten. Die übermäßige Tagesschläfrigkeit führt dadurch zu einer starken Beeinträchtigung des täglichen Lebens, beispielsweise durch die reduzierte Konzentrations- und Leistungsfähigkeit. Die betroffenen Patienten können in vielen Fällen ihren Beruf nur eingeschränkt ausüben und ziehen sich aus dem sozialen Leben zurück. Außerdem haben sie ein erhöhtes Risiko für Arbeits- und Verkehrsunfälle.

Grundsätzlich sollten alle OSA-Patienten eine primäre OSA-Therapie erhalten. Diese stellt dabei allerdings keine spezifische Therapie der übermäßigen Tagesschläfrigkeit dar, sondern hat primär die Verringerung der Häufigkeit respiratorischer Ereignisse während des Schlafs zum Ziel. Trotz der primären OSA-Therapie kann die übermäßige Tagesschläfrigkeit fortbestehen. Bei OSA-Patienten mit übermäßiger Tagesschläfrigkeit besteht ein bisher unzureichend gedeckter therapeutischer Bedarf. Dieser beruht zum einen auf dem mit Psychostimulanzien verbundenen Sucht- und Missbrauchspotenzial, zum anderen gibt es Verordnungseinschränkungen und Kontraindikationen bei den bisherigen medikamentösen Behandlungsoptionen, zum Beispiel für Patienten mit einem erhöhten Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse. Zusätzlich bestand bisher ein ungedeckter therapeutischer Bedarf, wenn eine primäre OSA-Therapie nicht vertragen wurde, da in diesem Fall bisher keine zugelassene Therapieoption zur gezielten Behandlung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit verfügbar war.

Der hohe therapeutische Bedarf an wirksamen und sicheren Therapieoptionen ohne Missbrauchspotenzial zur gezielten Behandlung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit bei OSA-Patienten kann jetzt mit Pitolisant gedeckt werden. Als oral wirksamer Histamin-H3-Rezeptor-Antagonist bzw. inverser Agonist verstärkt Pitolisant die Aktivität histaminerger Neuronen im Gehirn und verbessert dadurch die Wachheit. Die Einnahme von Pitolisant führt zu keiner erhöhten Dopamin-Ausschüttung im Nucleus accumbens im Striatum. Dieser nimmt eine zentrale Rolle im Belohnungs- und Suchtverhalten ein. Daher kann das Sucht- und Missbrauchspotenzial von Pitolisant als äußerst gering eingestuft werden.

In unseren Zulassungsstudien können wir den medizinischen Nutzen und das positive Nutzen-Risiko-Profil von Pitolisant eindeutig belegen. Die Daten wurden im Rahmen der Zulassung von der EMA geprüft. Die Ergebnisse der Zulassungsstudien zeigen, dass mit Pitolisant eine für den Patienten spürbare und relevante Linderung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit erreicht wird, und zwar für beide Patientengruppen, zum einen bei Patienten mit OSA, deren übermäßige Tagesschläfrigkeit durch eine primäre OSA-Therapie wie zum Beispiel eine CPAP-Beatmung nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte, und zum anderen bei Patienten, bei denen eine primäre OSA-Therapie nicht angewendet werden konnte. Die Ansprechraten waren mit Pitolisant jeweils signifikant höher als mit Placebo. Damit einher geht ein günstiges Sicherheitsprofil von Pitolisant.

Die Ergebnisse der offenen Langzeitsicherheitsstudie lassen ein Anhalten der Wirksamkeit und keine weiteren Sicherheitsbedenken erkennen. Rein formal können die pivotalen Studien wegen der im AMNOG-Prozess geforderten, aber nicht verfügbaren Beobachtungszeiten von mindestens 24 Wochen in diesem Verfahren keine Evidenz zur Quantifizierung des Zusatznutzens liefern. Daher leiten wir den Zusatznutzen wie folgt ab:

Aus unserer Sicht beruht der Zusatznutzen von Pitolisant bei OSA-Patienten, die unter übermäßiger Tagesschläfrigkeit leiden, auf drei Aspekten: Erstens. Durch seinen neuen und einzigartigen Wirkmechanismus erweitert Pitolisant die Therapieoptionen für übermäßige

Tagesschläfrigkeit bei OSA-Patienten, die durch eine primäre OSA-Therapie nicht zufriedenstellend behandelt werden konnten.

Zweitens. Die Vorteile im Vergleich zu den bisherigen medikamentösen Behandlungsoptionen liegen insbesondere in dem geringen Sucht- und Missbrauchspotenzial und dem günstigen Sicherheitsprofil.

Drittens. Pitolisant stellt die erste zugelassene Therapieoption spezifisch für übermäßige Tagesschläfrigkeit dar, wenn eine primäre OSA-Therapie nicht vertragen wurde. Die Studienergebnisse zeigen, dass mit Pitolisant ein relevanter therapeutischer Bedarf gedeckt werden kann und daher ein Zusatznutzen besteht. – Damit möchte ich zunächst schließen. Wir freuen uns nun auf die Diskussion mit Ihnen in dieser Anhörung und gehen gern auf Ihre Fragen ein. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Toussaint, für diese Einführung. – Entschuldigung zunächst dafür, dass ich den Namen des Unternehmens nicht Französisch ausgesprochen habe, also Bioprojet. – Herr Wöhrle ist seit 10:09 Uhr zugeschaltet. Herzlich willkommen, Herr Wöhrle. – Ich habe zwei, drei Fragen an die Kliniker. Zum einen würde mich interessieren, wie die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet bezüglich der OSA derzeit behandelt werden, dann über welchen Zeitraum Pitolisant in der Praxis üblicherweise verabreicht wird, und ganz wichtig, weil wir hier in verschiedenen Verfahren sehr unterschiedliche Angaben zu Patientenzahlen haben: Wie hoch schätzen Sie die Prävalenz von OSA ein? Das wäre als Einstieg das, was mich von den Klinikern interessieren würde. Gibt es jemanden von den Klinikern, entweder Frau Lang, Herr Kallweit oder Herr Wöhrle, der dazu etwas sagen möchte? – Ich sehe eine gehobene Hand. Das ist Herr Kallweit. Bitte schön, Herr Kallweit.

Herr PD Dr. Kallweit (Universität Witten/Herdecke): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich kann gerne zumindest einmal anfangen, zu einigen dieser Punkte Stellung zu nehmen. Vielleicht zum einfachsten Punkt, was die Dauer der Behandlung angeht: Wir reden bei der Residualschläfrigkeit bei Schlafapnoe von einer in der Regel dauerhaften Störung. Das heißt, dass die Behandlung dieser Störung in der Regel auch dauerhaft ist. Es gibt Patienten, bei denen sich im Verlauf weitere Veränderungen einstellen können, aber zunächst würde man erst einmal davon ausgehen, dass diese Behandlung bis auf Weiteres eingesetzt wird.

Dann hatten Sie die Frage zur Prävalenz. Ich bin mir nicht sicher, ob Sie die Prävalenz der Residualschläfrigkeit bei Schlafapnoe meinen oder die der obstruktiven Schlafapnoe allgemein. – Das habe ich leider nicht verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich hatte mich nicht entstimmt. Mich würde zunächst die OSA allgemein interessieren.

Herr PD Dr. Kallweit (Universität Witten/Herdecke): Dazu haben wir zwischenzeitlich sehr verschiedene und viele Daten, die sich unter anderem darauf beziehen, über welche Länder wir sprechen. Wenn wir von Mitteleuropa oder Nordamerika oder speziell Deutschland ausgehen, wird man wahrscheinlich von einer Prävalenz zwischen 2 und 4 % sprechen können. Was die Residualschläfrigkeit angeht, ist davon auszugehen, dass zwischen 5 und 20 % dieser Patienten, die Schlafapnoe haben, von dieser Form von Tageseinschränkung betroffen sind.

Dann darf ich noch kurz zum dritten Punkt Stellung nehmen, welche Therapie bisher durchgeführt wird: Wenn ein Patient mit Schlafapnoe behandelt wird, findet in der Regel zuerst eine Behandlung mit einer Überdruckbeatmung, ein CPAP, statt. Das wird dann optimiert. Gegebenenfalls wird noch überprüft, ob Schienen oder vielleicht auch ein Stimulator infrage kommen. Wenn diese Therapien eingesetzt wurden und nicht funktionieren und der Patient weiter über Schläfrigkeit spricht, findet noch einmal eine Überprüfung dieser Therapie und der Therapieoptionen statt. Aber wenn hier letztendlich auch keine Verbesserung stattfindet, hat man keine Therapieoption. Das heißt, es gibt keine

spezifischen Verhaltensmaßnahmen oder medikamentösen Behandlungen, die dann gesetzt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kallweit. – Herr Wöhrle hat sich gemeldet. Bitte schön.

Herr Wöhrle (Lungenzentrum Ulm): Zu den Prävalenzzahlen wollte ich noch sagen, dass nicht jeder Patient, der obstruktive Schlafapnoe hat, schläfrig ist, sondern dass, wenn wir die Gesamtgruppe der Schlafapnoiker übernehmen, ungefähr jeder dritte bis 40 % der Patienten diese Schläfrigkeit aufweist und primär die Behandlung der Schlafapnoe, wie Herr Kallweit gerade ausgeführt hat, zur Verbesserung der Schläfrigkeit führen soll. Wir gehen davon aus, dass von dieser Patientengruppe zwischen 5 und 10 % schläfrig bleiben.

Ich würde von der klinischen Seite noch einmal darauf hinweisen wollen, dass es seit Jahren für uns ein ungelöstes Problem einer relevanten Patientenpopulation ist, weil wir hier unser Therapieziel nicht erreichen, zumindest eines unserer führenden, nämlich diese Schläfrigkeit zu behandeln. Deshalb ist es im Moment ein unmet need in der klinischen Versorgung. Das muss man ganz klar sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wöhrle, für diese Ergänzung. – Ich schaue in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Herr Niemann, GKV-SV.

Herr Niemann: Vielen Dank. – Ich habe mehrere Fragen an die Kliniker. Die erste Frage: Welchen Stellenwert hat Pitolisant bei der Behandlung der EDS bei obstruktiver Schlafapnoe im Vergleich zu Solriamfetol, das auch zu gelassen ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich sehe Frau Dr. Lang. Bitte schön.

Frau Dr. Lang (RKU): Ich würde die Frage gern beantworten. Beide Substanzen kennen wir bereits aus der Narkolepsiebehandlung. Der große Unterschied, wenn man das so sagen kann, ist, dass Pitolisant keine Nebenwirkungen hat, die das Herz-Kreislauf-System betreffen, jedenfalls sehr selten. Ich habe es in meiner klinischen Praxis bislang nicht erlebt. Der typische Patient mit einer obstruktiven Schlafapnoe hat häufig Komorbiditäten genau in diesem Bereich, hat häufig eine koronare Herzerkrankung, viele haben eine arterielle Hypertonie, sodass wir bei diesen Patienten und dem Sicherheitsprofil von Pitolisant die Möglichkeit haben, wenn eine residuelle oder persistierende Tagesschläfrigkeit vorliegt, diese mit Pitolisant zu behandeln. Solriamfetol hat eine leichte Erhöhung des Blutdrucks und des Pulses gezeigt, sodass man gerade bei diesen Patienten mit der Gabe von Solriamfetol doch etwas zurückhaltender ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lang. – Herr Kallweit, Sie haben genickt, das habe ich gesehen. Haben Sie noch etwas hinzuzufügen, oder stimmen Sie dem zu, was Frau Lang gesagt hat? Herrn Wöhrle konnte ich nicht entschlüsseln.

Herr PD Dr. Kallweit (Universität Witten/Herdecke): Vielleicht darf ich anfangen? – Ich stimme zunächst einmal vollumfänglich zu. Vielleicht als kleine Ergänzung dazu, Herr Dr. Toussaint hat auch darauf hingewiesen: Es ist tatsächlich so, dass wir den Vorteil haben, dass wir bei dieser Substanz kein Abhängigkeitspotenzial sehen. Der zweite kleine Vorteil ist, dass die Wirkdauer sehr lang über den Tag ist. Das ist zwar auch bei Solriamfetol der Fall, dass wir eine lange Wirkdauer haben, aber bei Pitolisant ist das deutlich erkennbar, sodass dadurch ein Funktionieren über den gesamten Tag für die Patienten gegeben ist, was qualitativ wichtig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Kallweit. – Herr Wöhrle, okay?

Herr Wöhrle (Lungenzentrum Ulm): Absolut. Was ich dazu noch ansprechen muss, ist, dass es eine symptomatische Therapie ist. Das darf man nicht vergessen. Das ist etwas anderes, als wenn man einen Blutdruck behandelt, bei dem ich auf einen Zielwert gehe. Es ist eine symptomatische Therapie, bei der uns der Patient eine Rückmeldung gibt, ob wir das Therapieziel erreichen. Wir werden keine chronische Therapie machen, wenn der Patient sein

Therapieziel nicht erreicht. Das ist, glaube ich, eine andere Form von Medizin, wenn ich Zielparameter habe, die in einem Korridor liegen müssen, versus wenn der Patient ein Therapieansprechen selber merkt oder nicht. Davon hängt entscheidend eine langfristige Therapie ab. Da sind wir im Bereich der Tagesschläfrigkeit vielmehr im Bereich einer Präzisionstherapie, weil es der Patient selbst bewerten kann. Wenn er keinen Nutzen hat, wird die Therapie nicht weitergeführt, weil es keinen prognostischen Grund gibt, diese weiterzuführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Niemann, Sie hatten weitere Fragen.

Herr Niemann: Ja. Bei der nächsten Frage geht es um das Anwendungsgebiet von Pitolisant. Von dem sind auch Patienten umfasst, die eine primäre OSA-Therapie nicht vertragen haben. Da habe ich mich gefragt, wie sich eine solche Unverträglichkeit äußert und wie hoch die Kliniker den Anteil an Patienten einschätzen, die eine primäre OSA-Therapie nicht vertragen.

Herr Wöhrle (Lungenzentrum Ulm): Vielleicht kann ich etwas dazu sagen, weil die PAP-Therapie ein pneumologisches Phänomen ist. Wir wissen aus unseren eigenen Forschungsdaten, dass die Langzeittherapieadhärenz in Deutschland nach fünf Jahren bei ungefähr zwei Drittel liegt. Also, zwei Drittel der Patienten in einem optimierten Setting nutzen nach fünf Jahren die Therapie noch, wobei wir wissen, dass bei den Schläfrigen die Schläfrigkeit eher ein Prädiktor für eine höhere Therapieadhärenz ist. Das sind eher die, die eine höhere Therapieadhärenz haben. Das sind die Daten, die wir bisher haben.

Dann muss man bei den Patienten, die ihr PAP-Therapiegerät nicht nutzen, zwischen Menschen unterscheiden, denen die Therapiemotivation fehlt, die also keine Adhärenz aufweisen, während die, die eine Therapieintoleranz haben – Es ist eine Atemwegstherapie. Wir haben Patienten, die empfindliche Atemwege haben, die bekommen Sie daran nicht gewöhnt. Wir haben Patienten, die andere Formen von Schlafstörungen haben, die sich dadurch verschlechtern. Wir haben Patienten, die zum Beispiel Platzangst haben und deshalb eine Maske nicht vertragen. Es gibt nie eine Therapie, die für 100 % der Patienten ist. – Das ist das eine Kollektiv.

Das andere Kollektiv sind Patienten, die das Gerät nehmen, aber nicht den biologischen Nutzen bekommen. Das muss man, glaube ich, differenzieren, aber wir gehen davon aus, dass jeder dritte Schlafapnoe-Patient langfristig zumindest mit einer PAP-Therapie trotz optimierter und telemedizinisch unterstützter Therapie nicht zurechtkommt. Wir haben inzwischen als Alternativen die Protrusionsschiene als Zweitlinientherapie in Deutschland und die Zungengrundstimulation, von denen wir wissen, dass sie auch die Schläfrigkeit verbessern können. Damit haben wir keine guten Zahlen als Zweitlinientherapie, wie viele wir damit noch erfolgreich versorgen können. Wir gehen davon aus, dass mit einer Zweitlinientherapie zumindest ein Teil dieser Patienten die grundlegende Behandlung der Schlafapnoe erhalten kann.

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

Herr Niemann: Ich habe noch die Nachfrage: Wie hoch schätzen Sie den Anteil der Patienten ein, die auf eine primäre OSA-Therapie eine Intoleranz zeigen, also eine Unverträglichkeit haben? Das andere wäre die Frage: Die CPAP-Therapie ist sicherlich die primäre Therapie, die eingesetzt wird, aber die anderen, die Sie gerade angesprochen haben, unter der Protrusionsschiene, Zungengrundstimulation, wie hoch ist da ungefähr der Anteil der Patienten, bei denen das eingesetzt wird?

Herr Wöhrle (Lungenzentrum Ulm): Die CPAP-Intoleranz: Man geht davon aus, dass es bei denen die inadärent sind, ungefähr 50 % die mangelnde Motivation ist und bei 50 % Therapienebenwirkungen, insbesondere im Bereich des oberen Atemwegs und des Schlafes. Das ist sozusagen symmetrisch gleich. Deutschland hat eine sehr spezielle Regel mit Sekundärtherapien im Vergleich zu anderen Ländern. In anderen Ländern gibt es die

Zahnschiene nicht als Sekundärtherapie. Deshalb haben wir bisher keine guten wissenschaftlichen Daten, wie das als Sekundärtherapie ist. Als Primärtherapie funktionieren die Schienen sehr gut und haben gleiche Therapieadhärenzraten, sogar etwas höher, als die Maskentherapie bei der leicht- bis mittelgradigen obstruktiven Schlafapnoe. Als Sekundärtherapie ist es seit wenigen Monaten in Deutschland zugelassen, deshalb kann ich Ihnen keine validen Daten nennen.

Ich kann Ihnen unsere klinische Erfahrung sagen, dass ein relevanter Anteil dieser Patienten mit einer solchen Schientherapie zu versorgen ist. Wir schätzen, dass es bis zu 50 % derer sind, die atemwegsdruckintolerant sind. Die Schwierigkeit, die wir hier bei der Schlafapnoe haben, ist, dass wir oft ein Kollektiv 60 Jahre plus haben, bei dem es orthodontisch vom Zahnstatus her kieferorthopädisch teilweise nicht möglich ist, aber es ist ein relevanter Anteil.

Beim Zungenstimulator wissen wir, dass es eine geringe Quote ist. Wir gehen davon aus, dass es ungefähr 5 % der CPAP-Intoleranten sein könnten. Das hat etwas damit zu tun, dass sie spezielle Kriterien erfüllen müssen. Die Schlafapnoe muss in einem gewissen Korridor sein, das Gewicht muss in einem gewissen Korridor sein, und sie brauchen eine gewisse Funktionalität des Atemwegs, um dafür infrage zu kommen. Dann ist es zusätzlich ein invasives Verfahren mit einer Operation und einer chronischen Stimulation auf einem Schrittmacher, was bei Patienten, die häufig Kernspins brauchen, nicht sinnvoll ist. Deshalb ist das eine sehr kleine Gruppe. Wir gehen davon aus, dass es maximal 5 % der PAP-Therapie-Intoleranten sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wöhrle. – Gibt es Ergänzungen von Ihnen, Frau Dr. Lang, oder von Ihnen, Herr Dr. Kallweit? – Frau Lang, bitte.

Frau Dr. Lang (RKU): Ich würde zur Unterkieferprotrusionsschiene noch ergänzen wollen, dass nicht jeder Patient für diese Therapie infrage kommt. Sie ist für die leichte und mittelgradige Schlafapnoe zugelassen. Wir haben häufig diese Schläfrigkeit bei den Patienten, die eine schwergradige Schlafapnoe haben. Wie schon erwähnt, müssen einige Parameter passen, zum Beispiel der Zahnstatus, sodass auch für diese Therapie nicht alle Patienten infrage kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lang. – Herr Kallweit, okay? – Keine Ergänzungen. Dann sind wir wieder bei Herrn Niemann.

Herr Niemann: Vielen Dank, das waren meine Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann hat sich Frau Teupen von der Patientenvertretung gemeldet.

Frau Teupen: Das hat sich fast schon erledigt, weil es uns auch um den Stellenwert der Unterkieferprotrusionsschiene für die Patienten ging, die CPAP nicht vertragen. Es ist noch nicht lange her, aber der Stellenwert wird sich noch erhöhen. Davon gehen wir aus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Teupen. – Gibt es weitere Wortmeldungen? – Frau Engelhardt, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Engelhardt: Schönen guten Tag! Meine Nachfrage zu den Therapien ist: Wie häufig kommen Kombinationstherapien infrage? Sie haben Ausführungen zum CPAP und zur Unterkieferprotrusionsschiene gemacht. Können Sie uns ein grobes Maß geben, wie viele Patienten sogar die Kombination benötigen? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Engelhardt. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Frau Lang, bitte.

Frau Dr. Lang (RKU): Nach meiner Erfahrung sind das Einzelfälle. Das gibt es tatsächlich, dass Patienten eine Schiene plus eine Maske tragen oder zusätzlich zur Maske eine Rückenlageverhinderung. Das sind aber sehr ausgewählte Einzelfälle, bei denen wir das für sinnvoll erachten und bei denen die Patienten das auch auf Dauer durchhalten. Es kommt auch immer darauf an, dass die Patienten mitmachen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Herzlichen Dank. Gibt es dazu Ergänzungen? – Nein. Ich sehe, die beiden anderen haben keine Wortmeldungen. War es das, Frau Engelhardt, oder haben Sie weitere Fragen?

Frau Engelhardt: Nein, das war es. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann bitte ich um weitere Fragen. – Frau Behring, bitte.

Frau Behring: Ich möchte noch einmal auf die Patientenzahlen zurückkommen und vielleicht den Unternehmer ansprechen, der für Solriamfetol hier ist, Jazz Therapeutics. Wir haben eben gehört, dass eine sehr große Anzahl von Patienten unter dieser Tagesschläfrigkeit leidet, aber nicht alle für diese medikamentöse Therapie infrage kommen. Wir haben eine sehr unterschiedliche Spanne von 10.000 oder 15.000 Patienten, die uns bei Solriamfetol genannt worden sind, während es fast über 1 Million Patienten bei diesem Präparat sind. Vielleicht können Sie dazu noch einmal Stellung nehmen. Wie kann man damit umgehen? Ist das wirklich so schwierig zu bestimmen, wie viele Patienten für die medikamentöse Therapie infrage kommen würden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Behring. – Wer kann oder möchte dazu etwas sagen? – Ich sehe Herrn Kallweit. Bitte.

Herr PD Dr. Kallweit (Universität Witten/Herdecke): Ich kann weder für die einen noch die anderen Vertreter der Firmen sprechen, aber ich kann bestätigen, dass sich die Einschätzung und die epidemiologischen Daten, was die Tagesschläfrigkeit angeht, tatsächlich schwierig darstellen und vielleicht daher diese Unterschiede erklärbar sind. Wir haben das Problem, dass wir uns bei diesem Konstrukt Tagesschläfrigkeit im Wesentlichen auf einen Fragebogen beziehen, der angeben soll, ob Tagesschläfrigkeit vorliegt oder nicht. Wir haben wenige weitere zusätzliche objektive Marker dafür. Manchmal werden weitere Tests eingesetzt, aber auch in den Studien wird das sehr unterschiedlich gehandhabt. Die Definition ist teilweise leicht variierend. Das kann dazu führen, dass wir einmal 5 % und einmal 20 % irgendwo haben. Ich glaube, hier ist die Datenlage noch etwas eingeschränkt, und je nach Interpretation der Daten kann dieser Unterschied erklärt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wenn wir den Unterschied 5 oder 20 % hätten, könnten wir uns noch behelfen. Aber um es konkret zu machen: Wir liegen hier bei 16.000 versus 1,3 Millionen in der niedrigsten Spanne. Das ist ein Faktorunterschied – ich hätte fast gesagt, *judex non calculat* – von 80. Das sind achtzigmal so viele Patienten. Da müsste man irgendwie eine Näherung finden, weil das ein sehr krasser Unterschied ist. Ich sehe, Herr Wöhrle hat sich dazu gemeldet.

Herr Wöhrle (Lungenzentrum Ulm): Die Schwierigkeit liegt darin, wie wir die Zahlen angehen. Es gibt zum einen eine Prävalenzhochrechnung in Deutschland aus der SHIP-Studie von Herrn Fietze, wie viele Schlafapnoiker im Moment in Deutschland leben, wobei wir davon ausgehen, dass ein Großteil dieser nach wie vor nicht identifizierten nicht behandelt ist. Diese Studie liegt, je nachdem, wie man die Zahlen interpretiert, ob man sie über Schlafapnoe interpretiert oder über Schläfrigkeit, im Bereich von mindestens 8 Millionen Menschen. Sie können sie auch extrapolieren. Wenn Sie die Schlafapnoe bei einem niedrigeren Schwellenwert nehmen, kommen Sie auf eine zweistellige Millionenzahl. Dann sind es Hochrechnungen, dass wir sagen, ein Drittel dieser Patienten ist schläfrig. Wir machen es einmal kalkulatorisch für mich einfach. Wir nehmen 9 Millionen statt 8, auch wenn es ein großer Unterschied ist. Dann kommen wir auf jeden Fall bei 3 Millionen Schläfrigen heraus. Wenn wir Therapieadhärenzraten von ungefähr zwei Drittel nehmen, dann bleibt ein Drittel dieser unbehandelt, und dann wären wir irgendwie in dem Bereich dieser Zahl, die Herr Toussaint angegeben hat. Das ist einfach eine Hochrechnung des Patientenpotenzials, das wir sehen, wenn wir alle epidemiologischen Daten mit klinischen Daten kombinieren und hochrechnen.

Das andere ist: Wenn man sich die tägliche Praxis anschaut, vor Covid konnten wir ungefähr 100.000 Patienten pro Jahr in Deutschland auf Schlafapnoe über Schlaflabore behandeln. Es gibt auch noch die, die ambulant mit einfachen Methoden behandelt werden, aber über Schlaflabore waren es ungefähr 100.000 im Jahr. Das war in Deutschland recht stabil. Wenn Sie davon ausgehen, ist ein Drittel dieser Patienten mindestens schläfrig, und wenn wir dann schauen, wie viele davon sozusagen potenziell für ein Stimulans infrage kommen, dann sind wir in diesem Bereich einer jährlichen Zahl aus unserer Sicht von irgendwas im Bereich von 10.000 plus Patienten. Ich glaube, das sind unterschiedliche Hochrechnungsherangehenweisen, und die Wahrheit wird irgendwo dazwischen liegen. Das eine ist eine Hochrechnung des Potenzials, wenn wir alle wissenschaftlichen Daten zusammenführen. Das andere ist, wie die tägliche Praxis aussieht, was da auf uns zukommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Das ist plausibel. – Weitere Fragen, bitte. – Ich sehe keine mehr. Nein. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal die Möglichkeit geben, sofern das gewünscht ist, die wesentlichen Punkte zusammenzufassen. Machen Sie das wieder, Herr Toussaint?

Herr Dr. Toussaint: Ja, das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Entschuldigung. Wer hat noch eine Frage? – Frau Schwalm hat noch eine Frage.

Frau Schwalm: Ja, hallo. Ich war nicht schnell genug. – Ich würde bei den Patientenzahlen doch noch einen Versuch starten wollen, ob uns die Kliniker vielleicht noch eine Hilfestellung geben können. In beiden Herleitungswegen war es so, dass die Anzahl derjenigen, die eine CPAP-Therapie erhalten haben, ein wichtiger Berechnungsschritt war. Davon wurde ausgegangen, wer dann weiter infrage kommt. Allein da liegen wir schon bei einem Bereich zwischen 600.000 und 4 Millionen in einem großen Unterschied. Da ist meine Frage, ob Sie uns dazu einen Hinweis geben können. Vielleicht haben Sie auch Zahlen oder eine Quelle, wo die Anzahl der CPAP-Patienten einfach näher liegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer kann dazu etwas sagen? – Bitte.

Herr Wöhrle (Lungenzentrum Ulm): Wir haben im letzten Jahr auch Analysen der Gesetzlichen Krankenkassen publiziert. Es ist wirklich schwierig, valide Daten zu finden. Wir gehen davon aus, dass in Deutschland bisher 1 bis 2 Millionen Patienten mit CPAP behandelt wurden, seit wir in Deutschland Schlafapnoe-Medizin machen. Das ist eine große Variabilität. Wir gehen bei den Zahlen, die wir haben, davon aus, dass 50 % die Therapie abgebrochen haben, dass ungefähr jeder Zweite sozusagen ein Therapie-Survivor ist. Allein, wenn wir diese 1 Million Patienten nehmen, die CPAP abgebrochen hat, müsste davon mehr als jeder Dritte schläfrig sein. Warum? In diesem historischen Kollektiv war der Hauptbehandlungsgrund Tagesschläfrigkeit. In den Neunziger- und den Zweitausenderjahren war der Hauptgrund, jemanden ins Schlaflabor zu schicken, Schläfrigkeit. Deshalb glauben wir, dass diese historische Population mit schläfrigen Patienten angereichert ist. Deshalb sehen wir dort nach unserer Erfahrung höhere Zahlen an Schläfrigkeit. In den letzten Jahren hat sich das verschoben, weil wir Gott sei Dank mit Gender-Medizin mehr Frauen bekommen haben, die weniger schläfrig, sondern mehr insomnisch sind. Deshalb verschiebt sich dieses Bild. Es ist aus meiner Sicht ein sehr dynamisches Bild.

Wir haben selber in der Forschung im Moment in Deutschland das größte Kollektiv an 10.000 Patienten mit einer laufenden CPAP-Therapie. Dort liegen die Zahlen im Moment zwischen 8 und 10 % bei einer residuellen Schläfrigkeit unter PAP-Therapie. Dazu müssen Sie immer die Patienten rechnen, die keine PAP-Therapie haben, aber aus der historischen Problematik heraus durch eine Zweitlinientherapie in Deutschland sonst nicht versorgt sind. Ich finde es wirklich herausfordernd, Ihnen da etwas zu sagen, was so robust ist, dass ich eine konkrete Zahl nenne. Aber das sind die Spielräume, in denen wir uns bewegen.

Was wir auch nicht vergessen dürfen, was vielleicht aus unserer Sicht noch ein Punkt ist: Es ist eine Präzisionstherapie. Sie nutzen die, und wenn der Patient anspricht, dann machen Sie die. Es ist nicht so, dass Sie diese Therapie über die komplette Kohorte langfristig ausschütten, egal, wie das Therapieansprechen ist. Das ist, glaube ich, etwas, was wir als Positivum haben, wenn wir die Therapie einsetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wöhrle. – Hilft Ihnen das weiter, Frau Schwalm?

Frau Schwalm: Danke, ja, erst einmal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, ein wenig. Sie müssen irgendwie versuchen, die Brücke zu finden. Danke. – Dann sind wir wieder bei Herrn Toussaint. Bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Toussaint: Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich darf noch einmal kurz zusammenfassen und den Schwerpunkt auf die Ausführungen der Mediziner legen. Man merkt, dass Pitolisant im klinischen Versorgungsalltag angekommen ist und in der Therapie der exzessiven Tagesschläfrigkeit von OSA-Patienten eine entsprechende Rolle spielt. Bei der Behandlung der EDS leistet Pitolisant einen signifikanten Beitrag zur Verbesserung der Lebensqualität der OSA-Patienten. Die Zulassungsstudien von Pitolisant zeigen, dass eine für den Patienten spürbare und relevante Linderung der EDS erreicht wird, unabhängig von der CPAP-Behandlung, was ein wichtiger Aspekt ist.

Die Ansprechraten waren jeweils mit Pitolisant signifikant höher als mit Placebo. Darüber hinaus weist Pitolisant ein günstiges Sicherheitsprofil auf. Die Ergebnisse der offenen Langzeitstudie lassen ein Anhalten der Wirksamkeit und keine weiteren Sicherheitsbedenken erkennen. Der einzigartige Wirkmechanismus von Pitolisant begründet das äußerst geringe Sucht- und Missbrauchspotenzial.

Pitolisant bietet damit eine Therapiealternative zu Psychostimulanzien, besonders bei Patienten, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte. Pitolisant ist das erste und einzige zugelassene EDS-spezifische Therapeutikum, wenn eine primäre OSA-Therapie nicht vertragen wurde. Mit Pitolisant kann diese medizinische Versorgungslücke geschlossen werden. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Toussaint, herzlichen Dank an all diejenigen, die Fragen gestellt haben, und die drei Kliniker, die uns Fragen beantwortet haben. Wir werden das in unsere Diskussion einbeziehen, was hier besprochen wurde. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 10:43 Uhr