

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pitolisant (Wakix[®])

Bioprojet Pharma SARL

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.07.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Tabellarische Zusammenfassung der Wirksamkeit von Pitolisant (RCT).....	13
Tabelle 1-9: Tabellarische Zusammenfassung zur Sicherheit/Verträglichkeit von Pitolisant (RCT)	15
Tabelle 1-10: Tabellarische Zusammenfassung zur Wirksamkeit von Pitolisant (weitere Untersuchungen)	19
Tabelle 1-11: Tabellarische Zusammenfassung zur Sicherheit/Verträglichkeit von Pitolisant (weitere Untersuchungen)	20
Tabelle 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	29
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	30
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-Nutzen-V	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARD	Absolut Risk Difference (dt. absolute Risikodifferenz)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATU	Autorisation temporaires d'utilisation
BDI-SF	Becks Depression Inventory-Short Form
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EKG	Elektrokardiogramm
EIT	Extended Intent-to-treat
ESS	Epworth Sleepiness Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IT	Intent-to-treat
KI	Konfidenzintervall
MWT	Maintenance of Wakefulness Test
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
OR	Odds Ratio
PP	Per Protocol
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
UE	Unerwünschte Ereignisse
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
VAS	Visual analogue scale
VerfO	Verfahrensordnung
WRC	Weekly Rate of Cataplexy

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bioprojet Pharma SARL
Anschrift:	9, rue Rameau 75002 Paris Frankreich

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. André Toussaint
Position:	Geschäftsführer Deutschland
Adresse:	Bismarckstr. 63 12169 Berlin Deutschland
Telefon:	+49 30 346554601
Fax:	+49 30 346554609
E-Mail:	a.toussaint@bioprojet.de

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bioprojet Pharma SARL
Anschrift:	9, rue Rameau 75002 Paris Frankreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Pitolisant
Handelsname:	Wakix[®]
ATC-Code:	N07XX11

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Pitolisant ist das erste Arzneimittel, welches spezifisch für die Behandlung der Narkolepsie mit (Narkolepsie Typ 1) oder ohne (Narkolepsie Typ 2) Kataplexie entwickelt wurde. Es handelt sich um einen Antagonisten bzw. inversen Agonisten des Histamin-H3-Rezeptors. Die Wirkung beruht auf einer erhöhten Freisetzung von Histamin (ausschließlich) im Gehirn, was zu einer erhöhten Wachsamkeit und Aufmerksamkeit führt und die exzessive Tagesschläfrigkeit reduziert.

Im Gegensatz zu Pitolisant sind die exakten Wirkmechanismen der anderen in Deutschland zugelassenen Arzneimittel für die Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie nicht bekannt.

Modafinil, dem Mittel erster Wahl zur Behandlung der Narkolepsie ohne Kataplexie, führt im Gegensatz zu Pitolisant zu einer erhöhten Ausschüttung von Dopamin im Nucleus accumbens, einem Kerngebiet im Striatum, welches ein wichtiger Teil des Belohnungssystems des Gehirns darstellt und mitverantwortlich ist für die Entstehung von Sucht. Modafinil ist zwar kein direkter Dopaminrezeptoragonist, jedoch weisen *in vitro* und *in vivo* Daten darauf hin, dass Modafinil an den Dopamin-Transporter bindet und die Dopamin-Wiederaufnahme hemmt. Die wachheitsfördernden Wirkungen von Modafinil werden durch D1-/D2-Rezeptorantagonisten antagonisiert, was darauf hinweist, dass Modafinil eine indirekte agonistische Aktivität besitzt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Natriumoxybat, ein auf das Zentralnervensystem wirkendes Sedativum, gilt als erstes Mittel der Wahl zur Behandlung der Narkolepsie mit Kataplexie. Es handelt sich bei Natriumoxybat um ein Betäubungsmittel (bekannt als „Liquid Ecstasy“ oder „K.o.-Tropfen“), welches somit ein Sucht- und Missbrauchspotential birgt. Der genaue Mechanismus, durch den Natriumoxybat eine Wirkung ausübt, ist unbekannt, es wird jedoch angenommen, dass Natriumoxybat durch die Förderung des langsamen (Delta-) Wellen-Schlafes wirkt und den nächtlichen Schlaf festigt. Im Gegensatz zu Pitolisant hat Natriumoxybat eine sehr kurze Halbwertszeit, so dass es über zwei gleiche Dosen verabreicht wird (beim Zubettgehen und nachts etwa 4 Stunden später).

Methylphenidat (Ritalin® 10 mg Tabletten) wird als weitere Therapiealternative bei Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie eingesetzt, allerdings gilt dies, aufgrund seiner möglichen kardiovaskulären Nebenwirkungen, nur als drittes Mittel der Wahl. Methylphenidat birgt als Betäubungsmittel ein hohes Sucht- und Missbrauchspotential und es werden sehr häufig durch seine zentralstimulierende Wirkung psychiatrische Erkrankungen, Schlaflosigkeit und Nervosität als Nebenwirkungen beobachtet. Der Wirkmechanismus beim Menschen ist nicht vollständig geklärt. Es wird vermutet, dass der Effekt auf einer Inhibierung der Dopamin-Wiederaufnahme im Striatum zurückzuführen ist, ohne dass eine Freisetzung von Dopamin ausgelöst wird.

Clomipramin wird als Therapiealternative zur Behandlung der Narkolepsie mit Kataplexie empfohlen, allerdings werden in diesem Zusammenhang Toleranzentwicklung und Absetzeffekte beschrieben. Clomipramin ist eine psychotrope Substanz aus der Klasse der trizyklischen Antidepressiva mit geringer sedierender Wirkkomponente.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Wakix wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie.	31.03.2016	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie	Nicht zutreffend, da es sich bei Pitolisant um ein Orphan Drug handelt.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Bei Pitolisant handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 10 SGB V und der Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO des G-BA).

Die Nutzenbewertung erfolgt anhand der die Zulassung begründenden Studien und damit auch gegenüber den in diesen Studien verwendeten Komparatoren.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Nutzenbewertung von Pitolisant erfolgt auf Basis der die Zulassung begründenden Studien. Es handelt sich dabei um vier Studien: Zwei randomisierte kontrollierte dreiarmlige Studien (HARMONY I, HARMONY Ibis) mit der Vergleichsintervention Modafinil und der Kontrollintervention Placebo, eine Placebo-kontrollierte randomisierte Studie (HARMONY CTP) und eine einarmige offene Langzeitstudie (HARMONY III). Die Ergebnisse der Zulassungsstudie HARMONY Ibis werden zwar für die jeweiligen patientenrelevanten Endpunkte dargestellt, jedoch werden sie nicht für die Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der Wirksamkeit herangezogen, da in dieser Studie, die in der Kombination mit HARMONY I eine Dosisfindungsstudie ersetzen sollte, die klinisch wirksamste Dosis von Pitolisant (40 mg) nicht vorgesehen war.

Die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens beruht auf den patientenrelevanten Endpunkten bezüglich der Morbidität und Sicherheit. Mortalität wurde nicht als separater Endpunkt sondern im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben

Randomisierte kontrollierte Studien (HARMONY I, HARMONY Ibis, HARMONY CTP)

Im Folgenden werden die numerischen Ergebnisse einschließlich der Konfidenzintervalle zur besseren Übersicht in Tabelle 1-8 und Tabelle 1-9 dargestellt.

Tabelle 1-8: Tabellarische Zusammenfassung der Wirksamkeit von Pitolisant (RCT)

Parameter	HARMONY I		HARMONY CTP
	Pitolisant vs. Placebo	Pitolisant vs. Modafinil	Pitolisant vs. Placebo
Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels ESS			
<i>Adjustierte Differenz</i>	-2,8	0,23	-3,42
<i>[95 % KI]</i>	[-5,3; -0,2]	[-2,3; 2,8]	[-4,96; -1,87]
<i>p-Wert</i>	0,035	0,859	< 0,0001
<i>Responder-Analyse: ESS ≤ 10</i>			
<i>RR</i>	2,95	1,08	2,11
<i>[95 % KI]</i>	[1,16; 7,51]	[0,92; 1,27]	[1,04; 4,29]
<i>p-Wert</i>	0,023	0,329	0,039
<i>Responder-Analyse: ESS ≤ 10 oder ESS_{BL-F} ≥ 3</i>			
<i>OR</i>	1,49	1,16	2,03
<i>[95 % KI]</i>	[0,92; 2,42]	[0,81; 1,68]	[1,13; 3,65]
<i>p-Wert</i>	0,107	0,411	0,017
Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels MWT			
<i>Behandlungseffekt (Quotient)</i>	1,46	0,76	1,85
<i>[95 % KI]</i>	[1,01; 2,11]	[0,52; 1,11]	[1,24; 2,74]
<i>p-Wert</i>	0,046	0,153	0,003
Reduktion der täglichen Kataplexie-Rate			
<i>RR</i>	0,23	0,24	-
<i>[95 % KI]</i>	[0,04; 1,26]	[0,07; 0,84]	-
<i>p-Wert</i>	0,090	0,025	-
<i>Patienten mit Kataplexie</i>			
<i>RR</i>	0,30	0,31	-
<i>[95 % KI]</i>	[0,20; 0,45]	[0,12; 0,81]	-
<i>p-Wert</i>	< 0,0001	0,017	-
Reduktion der wöchentlichen Kataplexie-Rate			
<i>Behandlungsvergleich von Baseline zu letzten vier Behandlungswochen mit stabiler Dosierung</i>			
<i>RR</i>	-	-	0,51
<i>[95 % KI]</i>	-	-	[0,43; 0,60]
<i>p-Wert</i>	-	-	< 0,0001
<i>Behandlungsvergleich von Baseline zu den letzten beiden Behandlungswochen mit stabiler Dosierung</i>			
<i>RR</i>	-	-	0,50
<i>[95 % KI]</i>	-	-	[0,42; 0,59]
<i>p-Wert</i>	-	-	< 0,0001
<i>Responder-Analyse: WRC > 15</i>			
<i>RR</i>	-	-	0,28

Parameter	HARMONY I		HARMONY CTP
	Pitolisant vs. Placebo	Pitolisant vs. Modafinil	Pitolisant vs. Placebo
<i>[95 % KI]</i> <i>p-Wert</i>			[0,09; 0,91] 0,034
Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D <i>EQ-5D VAS</i>			
<i>Adjustierte Differenz</i>	4,95	1,67	-0,94
<i>[95 % KI]</i>	[-2,40; 12,3]	[-6,36; 9,71]	[-6,19; 4,31]
<i>p-Wert</i>	0,182	0,677	0,723
<i>EQ-5D Gesamt-Score</i>			
<i>Adjustierte Differenz</i>			-0,33
<i>[95 % KI]</i>	-	-	[-0,70; 0,03]
<i>p-Wert</i>			0,075
KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; ESS: Epworth Sleepiness Scale; UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visual Analogue Scale; MWT: Multiple Wachbleibetest			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Tabellarische Zusammenfassung zur Sicherheit/Verträglichkeit von Pitolisant (RCT)

Parameter	HARMONY I		HARMONY Ibis		HARMONY CTP
	Pitolisant vs. Placebo	Pitolisant vs. Modafinil	Pitolisant vs. Placebo	Pitolisant vs. Modafinil	Pitolisant vs. Placebo
Unerwünschte Ereignisse					
<i>RR, [95 % KI], p-Wert</i>					
<i>Gesamtrate UEs</i>	0,94 [0,80; 1,10] 0,440	0,90 [0,67; 1,20] 0,458	1,40 [0,67; 2,95] 0,373	1,06 [0,81; 1,37] 0,682	1,06 [0,71; 1,56] 0,788
<i>Therapie-bedingte UEs</i>	0,99 [0,71; 1,38] 0,951	0,85 [0,58; 1,25] 0,414	1,29 [0,62; 2,67] 0,496	1,06 [0,80; 1,42] 0,673	1,12 [0,72; 1,74] 0,610
<i>Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse, die wahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen^a</i>	1,41 [0,57; 3,44] 0,455	0,88 [0,31; 2,51] 0,817	2,15 [0,24; 19,34] 0,495	1,09 [0,23; 5,28] 0,913	2,36 [1,49; 3,75] 0,0003
<i>Schwerwiegende UEs</i>	1,88 [0,42; 8,97] 0,407	1,03 [0,76; 1,41] 0,846	_ ^b	_ ^b	_ ^b
<i>Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten</i>	_ ^c	_ ^c	2,46 [0,44; 13,8] 0,305	2,43 [0,88; 6,71] 0,088	_ ^c
<i>Therapie-bedingte schwere UEs</i>	1,88 [1,52; 2,31] < 0,0001	0,34 [0,09; 1,35] 0,126	_ ^c	2,13 [1,10; 4,12] 0,024	_ ^c
<i>UEs, die zum Tod führten</i>	_ ^b	_ ^b	_ ^b	_ ^b	_ ^b
Elektrokardiogramm (EKG)					
<i>p-Wert</i>	> 0,05 ^d		> 0,05 ^d		> 0,05 ^d

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Parameter	HARMONY I		HARMONY Ibis		HARMONY CTP
	Pitolisant vs. Placebo	Pitolisant vs. Modafinil	Pitolisant vs. Placebo	Pitolisant vs. Modafinil	Pitolisant vs. Placebo
Beck Depression Inventory (BDI) <i>Adjustierte Differenz</i> <i>[95 % KI]</i> <i>p-Wert</i>	-0,33 [-2,54; 1,87] 0,749	-2,13 [-4,96; 0,70] 0,124	-0,56 [-1,62; 0,50] 0,298	-0,03 [-0,87; 0,82] 0,953	-0,40 [-0,82; 0,02] 0,064
Entzugserscheinungen nach DSM-IV <i>Anzahl Patienten mit Entzugserscheinungen, n (%)</i>	Placebo: 0 Pitolisant: 0 Modafinil: 3 (10,7 %)		Placebo: 1 (3,2 %) Pitolisant: 1 (6,7 %) Modafinil: 1 (1,6 %)		Placebo: 1 (2,1 %) Pitolisant: 0
KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse					
^a Für HARMONY CTP wurden „Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse, die mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen“ dargestellt.					
^b n = 0 in allen Studienarmen.					
^c In mindestens einem der Studienarme war die Anzahl des Ereignisses n = 0.					
^d Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich der Behandlungsgruppen (p > 0,05).					

Morbidität

Die Beurteilung der Reduktion der Tagesschläfrigkeit erfolgte mittels zwei Erhebungsinstrumenten, dem ESS (Epworth Sleepiness Scale) und MWT (Multiple Wachbleibetest). Mittels ESS ergab sich in HARMONY I und HARMONY CTP unter Verwendung von Pitolisant beim Betrachten der adjustierten Behandlungsdifferenzen sowie zwei Responder-Analysen („ESS ≤ 10 “ und „ESS ≤ 10 oder ESS_{BL-F} ≥ 3 “) eine statistisch signifikante Verbesserung der Tagesschläfrigkeit gegenüber Placebo. Die MID ≥ 3 wurde in der HARMONY CTP für alle und in HARMONY I für die IT- und PP-Population erreicht, so dass man von einer klinisch relevanten Reduktion der Tagesschläfrigkeit ausgehen kann. Im Vergleich zu Modafinil ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Mittels MWT zeigt sich ebenfalls in beiden Studien ein statistisch signifikanter Vorteil von Pitolisant im Vergleich zu Placebo, der die signifikante Abnahme der Tagesschläfrigkeit unter Pitolisant bestätigt. Der Vergleich von Pitolisant und Modafinil ergab keine signifikanten Unterschiede.

In HARMONY I und HARMONY CTP zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion der täglichen bzw. wöchentlichen Kataplexie-Rate unter Verwendung von Pitolisant im Vergleich zu Placebo. Die Ergebnisse des Vergleichs zu Modafinil lassen sich aus methodischen Gründen nicht abschließend bewerten, jedoch wird Modafinil in erster Linie zur Behandlung der Tagesschläfrigkeit eingesetzt und gilt nicht als antikataplektisches Mittel.

In HARMONY I und HARMONY CTP gab es hinsichtlich des patientenrelevanten Endpunkts Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D mittels VAS oder dem Gesamt-Score über die 5 Dimensionen keine signifikanten Unterschiede im Vergleich von Pitolisant zu Placebo oder Modafinil. Unter Verwendung von Pitolisant kam es jedoch tendenziell zu einer Verbesserung in der Bewertung des eigenen Gesundheitszustands.

Sicherheit

Die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse in den Studien HARMONY I, HARMONY Ibis und HARMONY CTP waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Gleiches gilt für Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse. Bei Therapie-bedingten unerwünschten Ereignissen, die wahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen, wurden keine signifikanten Unterschiede in HARMONY I und HARMONY Ibis zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. In HARMONY CTP traten mit Pitolisant im Vergleich zu Placebo signifikant mehr Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse, die mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen, auf. Alle unerwünschten Ereignisse dieser Kategorie wurden als möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet und als mild bis moderat bis auf eine Ausnahme (Übelkeit) eingestuft.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren selten und wurden nur in HARMONY I berichtet. Die Anzahl der unerwünschten Ereignisse unterschied sich dabei nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Rate der Therapie-bedingten unerwünschten Ereignisse, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führten, war generell sehr gering. Pitolisant führte lediglich in HARMONY Ibis (n = 5) und HARMONY CTP (n = 1) zu Studienabbrüchen, die in allen Fällen als möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehende Ereignisse bewertet wurden. Im Modafinil-Arm brachen 4 (HARMONY I) bzw. 2 (HARMONY Ibis) Patienten die Studie ab. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen waren statistisch nicht signifikant.

Schwere unerwünschte Ereignisse traten insgesamt sehr selten und vorwiegend im Pitolisant- und Modafinil-Arm auf. Es handelt sich in den meisten Fällen um möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehende Ereignisse.

In keiner der 3 Studien gab es unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge.

Über alle 3 Studien hinweg kamen die häufigsten Therapie-bedingten unerwünschten Ereignisse, die für Pitolisant berichtet wurden, aus den SOC's „Erkrankungen des Nervensystems“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „psychiatrische Erkrankungen“. Bei den über die 3 Studien hinweg am häufigsten berichteten Ereignissen, d. h. Ereignisse, die in mehr als einer Studie als häufig (> 5 %) berichtet wurden, handelt es sich um Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindelgefühl, Nasopharyngitis und Reizbarkeit.

Bezüglich der kardiovaskulären Sicherheit (EKG) gab es mit Pitolisant keine Hinweise auf klinisch relevante Veränderungen. Die Gesamtpunktzahl des BDI-SF-Scores zur Beurteilung der Schwere von depressiven Symptomen war in allen 3 Studien und allen Behandlungsarmen vor und nach der Behandlungsphase relativ niedrig, d. h. alle Patienten wiesen lediglich minimale bzw. keine depressive Symptome auf. Es gab in keiner Studie Hinweise darauf, dass die Schwere von depressiven Symptomen durch die Einnahme von Pitolisant verstärkt wird. Zur Untersuchung eines möglichen Abhängigkeitspotentials wurde in allen 3 Studien Entzugerscheinungen gemäß DSM-IV als patientenrelevanter Endpunkt erhoben, wobei es keine Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten von Entzugerscheinungen mit Pitolisant gab und sich die Behandlungsgruppen nicht signifikant voneinander unterschieden.

Generell ist beim Vergleich der verschiedenen Sicherheitsaspekte von Pitolisant mit Modafinil zu beachten, dass ein Selektionseffekt nicht auszuschließen ist, da es sich bei den eingeschlossenen Patienten der Studien HARMONY I und HARMONY Ibis nicht um therapienaive Patienten handelt. Patienten mit bekannten schweren Nebenwirkungen unter Modafinil wollten vermutlich bzw. durften gemäß Ein- und Ausschlusskriterien nicht an den Studien teilnehmen. Durch diese Selektion ist anzunehmen, dass insbesondere Patienten, die Modafinil gut vertragen, in die Studie eingeschlossen wurden und somit eine Verzerrung hinsichtlich der Sicherheit zugunsten von Modafinil vorliegen könnte.

Weitere Untersuchungen (HARMONY III)

Bei HARMONY III handelt es sich um eine einarmige Langzeitstudie um die Sicherheit und Wirksamkeit über den Zeitraum von einem Jahr zu untersuchen. Diese Studie schloss therapienaive Patienten ein sowie Patienten, die bereits im Rahmen des ATU-Programms in Frankreich mit Pitolisant behandelt wurden. Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte aus „weitere Untersuchungen“ deskriptiv zusammengefasst und in Tabelle 1-10 und Tabelle 1-11 dargestellt.

Tabelle 1-10: Tabellarische Zusammenfassung zur Wirksamkeit von Pitolisant (weitere Untersuchungen)

Parameter	Gesamt	Therapienaive Patienten	ATU
Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels Epworth Sleepiness Scale (ESS)			
Änderung der Baseline zu Final: MW (SD)	-4,31 (4,80)	-5,25 (4,84)	-1,25 (3,24)
% Änderung	-26 %	-30 %	-9,5 %
Responder-Analyse $ESS \leq 10$ oder $ESS_{BL-F} \geq 3$			
Patienten (%) nach 1 Monat	50 (53,8)	43 (52,4)	7 (63,6)
Patienten (%) nach 12 Monaten	44 (64,7)	36 (69,2)	8 (50,0)
Reduktion der täglichen Kataplexie-Rate			
Tägliche totale Kataplexie-Rate			
Änderung der Baseline zu Final: MW (SD)	-0,25 (1,37)	-0,25 (1,38)	0
% Änderung	-76,0 %	-73,0 %	
Tägliche partielle Kataplexie-Rate			
Änderung der Baseline zu Final: MW (SD)	-0,49 (1,94)	-0,49 (1,96)	-0,53 (-) ^a
% Änderung	-64,0 %	-64,0 %	-48,0 %
Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D^b			
EQ-5D VAS			
Änderung der Baseline zu Final: MW (SD)	6,8 (15,4)	9,2 (15,4)	-0,8 (12,7)
% Änderung	10,0 %	14,0 %	-1,0 %
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung, ESS: Epworth Sleepiness Scale, ATU: Autorisation temporaires d'utilisation; VAS: Visual Analogue Scale.			
^a In der Patientenpopulation ATU (Autorisation temporaires d'utilisation) gab es nur einen Patienten mit Kataplexien.			

Tabelle 1-11: Tabellarische Zusammenfassung zur Sicherheit/Verträglichkeit von Pitolisant (weitere Untersuchungen)

Parameter	Ergebnis
Unerwünschte Ereignisse	Anzahl Patienten (%)
<i>Gesamtrate UEs</i>	59 (57,8)
<i>Therapie-bedingte UEs</i>	56 (54,9)
<i>Therapie-bedingte UEs, die wahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen</i>	43 (42,2)
<i>Schwerwiegende UEs</i>	7 (6,9)
<i>Therapie-bedingte UEs, die zu einem temporären oder endgültigen Studienabbruch führten</i>	18 (17,6)
<i>Therapie-bedingte schwere UEs</i>	15 (14,7)
<i>UEs, die zum Tod führten</i>	0
Elektrokardiogramm (EKG)	
<i>QTc</i>	
<i>Änderung der Baseline zu Final (12 Monate): MW (SD)</i>	6,09 (25,39)
<i>Herzfrequenz</i>	
<i>Änderung der Baseline zu Final (12 Monate): MW (SD)</i>	2,86 (11,98)
<i>Auffällige EKG</i>	
<i>Anzahl Patienten mit Auffälligkeiten zu Baseline: n (%)</i>	0
<i>Anzahl Patienten mit Auffälligkeiten zu Final (12 Monate): n (%)</i>	2 (1,96)
Beck Depression Inventory – Short Form (BDI-SF)	
<i>Änderung der Baseline zu Final (12 Monate): MW (SD)</i>	-0,3 (3,4)
<i>% Änderung</i>	-7,0 %
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung, UE: Unerwünschte Ereignisse, ATU: Autorisation temporaires d'utilisation; VAS: Visual Analogue Scale.	

Morbidität

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels ESS“ zeigten Patienten unter Pitolisant-Behandlung bereits nach einem Monat eine deutliche Reduktion der Tagesschläfrigkeit. Diese deutliche Abnahme der Tagesschläfrigkeit blieb über den gesamten Studienzeitraum auf einem vergleichbaren Niveau. Die Anzahl der Responder ($ESS \leq 10$ oder $ESS_{BL-F} \geq 3$) erhöhte sich im Laufe der Studie von 54 % (nach 1-monatiger Behandlung) auf 65 % (nach 12-monatiger Behandlung). Pitolisant führt daher zu einem langanhaltendem geringeren Risiko in bestimmten Alltagssituationen einzuschlafen.

Die Anzahl der täglichen totalen und partiellen Kataplexie-Episoden, die mittels eines Patiententagebuchs erhoben wurden, nahm unter Pitolisant-Behandlung von Baseline zu Studienende (nach 12 Monaten) um 76 % bzw. 64 % ab. Diese deutliche Reduktion der täglichen Kataplexie-Episoden stellt eine anhaltende Verbesserung eines der Hauptsymptome der Narkolepsie dar.

Die Auswertung des Gesundheitszustands mit EQ-5D VAS zeigte einen Trend zur Verbesserung in der Teilpopulation der therapienaiven Patienten und blieb in der Teilpopulation von ATU-Patienten während des gesamten 12-monatigen Behandlungszeitraums stabil. Der EQ-5D 3L zeigte im Vergleich zu Baseline, dass die patienteneigene Einschätzung bezüglich der 5 Dimensionen weitestgehend konstant blieb. In der Dimension „alltägliche Tätigkeiten“ zeigte sich sogar eine deutliche Verbesserung. Pitolisant führt somit auch in der Langzeitanwendung zu keiner Verschlechterung des Gesundheitszustandes, sondern tendenziell zu einer Verbesserung.

Sicherheit

Insgesamt erweist sich Pitolisant als wirksames, gut verträgliches und sicheres Arzneimittel in der Langzeittherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie. Anhand der Ergebnisse der Studie HARMONY III ergaben sich keine Sicherheitsbedenken und keine Hinweise auf eine mögliche Toleranzentwicklung hinsichtlich der Wirksamkeit.

Nach den ersten 12 Monaten der Behandlung mit Pitolisant traten bei 56 Patienten (55 %) 150 Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse auf. Bei den am häufigsten (> 5 %) aufgetretenen unerwünschten Ereignissen handelte es sich um Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Angst und Gewichtszunahme, wobei Schlaflosigkeit und Angst auch als Komorbiditäten der Narkolepsie gelten.

Sieben Patienten hatten 10 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Bis auf ein Ereignis wurden Ereignisse als nicht bzw. unwahrscheinlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehendes Ereignis bewertet.

Bei 9 Patienten traten Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse auf, die zu einem Studienabbruch führten. Bei 2 dieser Patienten handelte es sich um Ereignisse, welche als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet wurden.

Es traten keine Todesfälle während der 12-monatigen Behandlungsdauer auf.

Hinsichtlich unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse ergaben sich keine Hinweise auf mögliche kardiovaskuläre Risiken (EKG) oder auf eine Verschlechterung der Schwere von depressiven Symptomen unter Verwendung von Pitolisant. Die Ergebnisse des BDI-SF-Fragebogens lassen über einen längeren Zeitraum sogar eine leichte Verbesserung der Symptome von Patienten mit milden Depressionen vermuten.

Geben Sie in Tabelle 1-12 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Bei den derzeit verfügbaren medikamentösen Therapieoptionen zur Behandlung der Narkolepsie mit (Narkolepsie Typ 1) oder ohne Kataplexie (Narkolepsie Typ 2) handelt es sich um Arzneimittel mit schwerwiegenden Nebenwirkungen und Sicherheitsbedenken, so dass ein hoher ungedeckter Bedarf besteht. Der hohe ungedeckte Bedarf spiegelt sich in dem Orphan Drug Status von Pitolisant wider, der trotz vier weiterer im (Teil-) Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln bestätigt wurde. Pitolisant muss somit einen erheblichen Nutzen für Patienten dieser Erkrankung aufweisen (Kriterium 1b). Auch das bestehende Härtefallprogramm für Pitolisant in Deutschland unterstreicht die bestehende Versorgungslücke, insbesondere für solche Patienten mit Intoleranzen und Resistenzen gegenüber zugelassenen Therapiemöglichkeiten. Gemäß des Härtefallprogramms wird ein nicht zugelassenes oder ein nicht genehmigtes Arzneimittel, das grundsätzlich der Pflicht zur Zulassung oder Genehmigung unterliegt, aus humanitären Erwägungen einer Gruppe von Patienten zur Verfügung gestellt, die an einer Erkrankung leiden, die zu einer schweren Behinderung führen würde oder als lebensbedrohend gilt und die mit einem zugelassenen oder genehmigten Arzneimittel nicht zufriedenstellend behandelt werden können. Durch eine in den meisten Fällen zu einer Schwerbehinderung führenden Pathologie der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie, für die es keine sichere Behandlungsalternativen gibt, sind die

Bedingungen des Härtefallprogramms erfüllt.

Aussagen zu den Ergebnissen der klinischen Studien

Die vorliegenden Studien zeigen, dass Pitolisant zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung der zwei Leitsymptome der Narkolepsie, exzessive Tagesschläfrigkeit und Kataplexie, gegenüber Placebo führt. Die Ergebnisse der Langzeitstudie HARMONY III bestätigen zudem die Langzeitwirkung sowie die Langzeitsicherheit von Pitolisant. In keiner der Studien ergaben sich Hinweise auf ein mögliches Suchtpotential von Pitolisant oder auf einen Einfluss von Pitolisant auf die Schwere von depressiven Symptomen. Die Ergebnisse aus der Studie HARMONY III lassen über einen längeren Zeitraum sogar eine leichte Verbesserung der Symptome von Patienten mit milden Depressionen vermuten. Es wurden außerdem keine kardialen Nebenwirkungen oder Veränderungen unter der Verwendung von Pitolisant beobachtet. Es ergaben sich mit Pitolisant somit keine der zu Modafinil oder Natriumoxybat bekannten oder andere Sicherheitsbedenken oder schwere Nebenwirkungen.

Zusatznutzen von Pitolisant im Vergleich zu Modafinil und Natriumoxybat

Die vorliegenden Studien mit Pitolisant zeigen deutlich den Nutzen von Pitolisant hinsichtlich der beiden Leitsymptome der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie. Der Zusatznutzen von Pitolisant liegt jedoch insbesondere in der Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen und Sicherheitsbedenken, die mit Modafinil (u. a. schwere Hautreaktionen, psychische Symptome wie Psychosen, Manien, Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Suizidgedanken, aggressives Verhalten, Sucht- und Missbrauchspotential) und Natriumoxybat (u. a. das Risiko des Auftretens einer Atemdepression, die Dämpfung des Zentralnervensystems, das Sucht- und Missbrauchspotential) in Verbindung gebracht werden.

Die Ergebnisse der Langzeitstudie HARMONY III zeigen, dass während einer einjährigen Behandlungsphase keine der genannten schwerwiegenden Nebenwirkungen von Modafinil oder Natriumoxybat unter Verwendung von Pitolisant vermehrt auftraten. Pitolisant erweist sich insgesamt als sehr sicheres Arzneimittel mit kontrollierbaren Nebenwirkungen von leichter bis moderater Intensität.

Ein weiterer Vorteil von Pitolisant gegenüber Natriumoxybat liegt nicht nur im günstigeren Risiko-Nutzen-Verhältnis, sondern auch in der einfacheren Anwendung. Während Pitolisant nur einmal täglich als Tablette eingenommen wird, muss Natriumoxybat zweimal täglich eingenommen werden und zwar beim Zubettgehen und dann 2,5 bis 4 Stunden später nochmals. Das bedeutet, dass die Patienten sich in der Regel einen Wecker stellen und ihren Schlaf unterbrechen müssen, um dann die zweite Dosis einzunehmen, was eine zusätzliche Belastung darstellt. Zudem zeigte sich in der Vergangenheit, dass bei Natriumoxybat die Gefahr der Falschdosierung durch den Patienten besteht (Rote-Hand Brief), da es sich um eine hochkonzentrierte Lösung handelt, die vor der Einnahme verdünnt werden muss. Dies birgt insofern eine große Gefahr, da Natriumoxybat nur einen sehr geringen sicheren Dosisbereich hat und Überdosierungen zu Bewusstlosigkeit und Koma führen können.

Zusammenfassende Beschreibung des Zusatznutzens von Pitolisant

Pitolisant erweist sich in allen Studien als sehr sichere und wirksame Behandlungsalternative zu den bestehenden Therapieoptionen. Schwerwiegende Nebenwirkungen und Sicherheitsbedenken, wie sie bei Modafinil und Natriumoxybat berichtet werden, traten unter Pitolisant auch nach einjähriger Behandlungsphase nicht auf. Es gab außerdem keine Hinweise auf ein Sucht- und Missbrauchspotential von Pitolisant. Generell wurden die unter Verwendung von Pitolisant beobachteten Nebenwirkungen von leicht bis moderater Intensität und als leicht kontrollierbar eingestuft. Durch die relevante Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen und der bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen ergibt sich für Pitolisant somit ein beträchtlicher Zusatznutzen. Unter Zusammenführung aller betrachteten Aspekte liegt somit ein Zusatznutzen für Pitolisant vor, der jedoch aufgrund der wissenschaftlichen Datengrundlage nicht quantifizierbar ist, das Ausmaß entsprechend § 5 Abs. 7 Nr. 2 der AM-NutzenV ist jedoch mindestens beträchtlich.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Pitolisant ist zugelassen für Erwachsene mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie (Narkolepsie Typ 1 und Typ 2). Narkolepsie, im Volksmund auch „Schlafkrankheit“ oder „Schlafsucht“ genannt, ist eine seltene organische, neurologische und chronische Erkrankung, die durch eine gestörte Schlaf-Wach-Regulation gekennzeichnet ist. Die Leitsymptome, unter denen die Patienten mit Narkolepsie leiden, sind exzessive Tagesschläfrigkeit und Kataplexie, dem emotionsbedingten kurzzeitigen Verlust des Muskeltonus ohne Bewusstseinsstrübung. Die Narkolepsie mit Kataplexie (Narkolepsie Typ 1) stellt dabei die weitaus größte Gruppe dar (ca. 70 - 90 % der Fälle).

Die Erkrankung ist nicht heilbar, lediglich die Symptome lassen sich bis zu einem gewissen Grad mit medikamentösen und nicht-medikamentösen Maßnahmen beeinflussen. Die Lebenserwartung von Patienten mit Narkolepsie ist nicht beeinträchtigt, jedoch führt die Erkrankung zu erheblichen psychosozialen Konsequenzen und einer stark eingeschränkten Lebensqualität, die sich im Alltag, Berufsleben und sozialen Umfeld äußert. Narkolepsie wird vom Bundesministerium für Arbeit und Soziales als Behinderung und in den meisten Fällen als Schwerbehinderung eingestuft.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Es gibt derzeit keine zufriedenstellende Therapie mit einem sicheren Nebenwirkungsprofil für erwachsene Narkolepsiepatienten mit oder ohne Kataplexie. Pitolisant weist im Vergleich zu bestehenden Therapien ein deutlich günstigeres Risiko-Nutzen-Verhältnis auf und deckt einen hohen therapeutischen Bedarf ab:

- 1) Pitolisant ist sowohl für Narkolepsiepatienten mit als auch ohne Kataplexie (Narkolepsie Typ 1 und Typ 2) zugelassen und wirksam gegen beide Leitsymptome der Narkolepsie, Tagesschläfrigkeit und Kataplexie. Kataplexie entwickelt sich in der Regel erst nach einigen Monaten und Jahren, so dass das Mittel erster Wahl Modafinil ist. Modafinil wirkt jedoch nicht gegen Kataplexie, so dass Patienten im Krankheitsverlauf zusätzliche anti-kataplektische Medikamente mit Modafinil kombinieren müssen. Pitolisant wirkt gegen beide Leitsymptome, so dass Patienten bei ihrer medikamentösen Monotherapie mit Pitolisant bleiben können und somit das Risiko für additive Nebenwirkungen bei einer Kombinationsbehandlung entfällt. Natriumoxybat und Clomipramin gelten hingegen als antikataplektische Arzneimittel und haben keine Auswirkungen auf die Tagesschläfrigkeit, so dass auch hier der Einsatz eines weiteren Arzneimittels erforderlich ist.
- 2) Alle der im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel zeigen im Gegensatz zu Pitolisant schwerwiegende Nebenwirkungen:
 - Für Modafinil gab es zwei Rote-Hand-Briefe aufgrund schwerer Hautreaktionen und psychischen Symptomen, was zu einer Einschränkung des Indikationsgebietes für Modafinil auf Erwachsene mit Narkolepsie mit und ohne Kataplexie geführt hat. Im Gegensatz zu Pitolisant führt Modafinil zu einer erhöhten Konzentration von Dopamin im Nukleus accumbens, dem Belohnungssystems des Gehirns, was auf ein potientes Abhängigkeitspotential deutet.
 - Natriumoxybat ist als illegale Partydroge unter dem Namen „Liquid Ecstasy“ bekannt und wird außerdem als „K.o.-Tropfen“ eingesetzt. Unter Verwendung von Natriumoxybat besteht ein erhöhtes Risiko einer Atemdepression sowie für schwere psychotische Symptome. Natriumoxybat ist ein Betäubungsmittel und birgt im Gegensatz zu Pitolisant ein Missbrauch- und Suchtpotential. Natriumoxybat ist kontraindiziert bei Patienten mit schweren Depressionen, einem häufigen Symptom bei Narkolepsiepatienten, so dass Pitolisant eine Behandlungsalternative für diese Patienten bietet.
 - Methylphenidat kann als weitere Therapiealternative eingesetzt werden, allerdings ist eine sorgfältige laufende Überwachung aufgrund der möglichen kardiovaskulären Nebenwirkungen erforderlich. Zusätzlich ist Methylphenidat bei bestimmten vorbestehenden Herz-Kreislauferkrankungen kontraindiziert. Methylphenidat ist ein Betäubungsmittel und birgt im Gegensatz zu Pitolisant ein Missbrauch- und Suchtpotential. Methylphenidat ist kontraindiziert bei Patienten mit schweren Depressionen, einem häufigen Symptom bei Narkolepsiepatienten, so dass Pitolisant eine Behandlungsalternative für diese Patienten bietet.
 - Clomipramin ist als Therapiealternative zur Behandlung der Narkolepsie mit Kataplexie indiziert, allerdings werden in diesem Zusammenhang Toleranzentwicklung und Absetzeffekte beschrieben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- 3) Der Einnahmemodus wird durch Pitolisant erleichtert. Pitolisant muss nur einmal täglich zum Frühstück eingenommen werden, wodurch eine Unterbrechung des nächtlichen Schlafs, im Vergleich zu Natriumoxybat, nicht erforderlich ist. Eine Kombination von Natriumoxybat mit Modafinil ergäbe sogar eine viermalige Medikamenteneinnahme pro Tag. Pitolisant hat durch die einmal tägliche Einnahme der Tablette(n) ein deutlich geringeres Risiko für Fehldosierungen im Vergleich zu der hochkonzentrierten Lösung zum Einnehmen mit Natriumoxybat, welches der Patient vor dem Zubettgehen eigenständig in Wasser verdünnen muss. In der Vergangenheit kam es hierbei zu Fehlern in der Berechnung der Dosis (Rote-Hand-Brief).

Härtefallprogramm

In Deutschland wurde Pitolisant im Rahmen eines Härtefallprogramms bereits zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie in Fällen von Therapieversagen, der Kontraindikation oder Unverträglichkeit anderer pharmakologischer Behandlungen eingesetzt. Dieses Programm wurde bereits im Februar 2015 initiiert und ein Jahr später verlängert. Gemäß des Härtefallprogramms wird ein nicht zugelassenes oder ein nicht genehmigtes Arzneimittel, das grundsätzlich der Pflicht zur Zulassung oder Genehmigung unterliegt, aus humanitären Erwägungen einer Gruppe von Patienten zur Verfügung gestellt, die an einer Erkrankung leiden, die zu einer schweren Behinderung führen würde oder als lebensbedrohend gilt und die mit einem zugelassenen oder genehmigten Arzneimittel nicht zufriedenstellend behandelt werden können.

Sowohl die Initiierung als auch Verlängerung des Härtefallprogramms unterstreicht die Bedeutung der bestehenden Versorgungslücke.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-13 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie	14.920 – 29.840
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-14 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie	Erwachsene mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie	Nicht quantifizierbar, aber mindestens mit einem beträchtlichen Zusatznutzen	14.920 – 29.840
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie	6.868,94 € - 13.737,87 €	102.484.585 € - 409.938.041 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
102.484.585 € - 409.938.041 €

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie	Erwachsene mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie	6.868,94 € - 13.737,87 €	102.484.585 € - 409.938.041 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-18 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-17.

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
102.484.585 € - 409.938.041 €

Geben Sie in Tabelle 1-19 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
Nicht zutreffend, da es sich bei Pitolisant um ein Orphan Drug handelt.					
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Behandlung mit Pitolisant sollte von einem Arzt, der Erfahrung in der Behandlung von Schlafstörungen hat, eingeleitet werden, der auch regelmäßig die Wirksamkeit überprüfen soll.

Zur Anwendung bei älteren Patienten liegen nur begrenzte Daten vor. Daher sollte die Dosis entsprechend der Nieren- und Leberfunktion des Patienten angepasst werden. Bei Patienten mit Nierenfunktions- und mittelschweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) darf eine Höchstdosis von 18 mg nicht überschritten werden. Pitolisant ist für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) kontraindiziert.

Pitolisant sollte bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen, wie z. B. schweren Angststörungen oder schweren Depressionen mit Suizidneigung, mit Vorsicht angewendet werden. Weiterhin wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Pitolisant über Magenerkrankungen berichtet; daher sollte das Arzneimittel bei Patienten mit säurebedingten Magenerkrankungen oder bei gleichzeitiger Anwendung von magenreizenden Arzneimitteln wie Kortikosteroiden oder NSAR mit Vorsicht angewendet werden.

Pitolisant sollte bei Patienten mit schwerer Adipositas oder schwerer Anorexie mit Vorsicht angewendet werden. Im Falle einer signifikanten Veränderung des Körpergewichts sollte die Behandlung durch den Arzt erneut beurteilt werden.

Es ist darauf hinzuweisen, dass in zwei eigens für die Untersuchung der QT-Zeit durchgeführten Studien Pitolisant-Dosen über der therapeutischen Dosierung (das 3- bis 6-Fache der therapeutischen Dosierung, d. h. 108 mg bis 216 mg) zu einer leichten bis mäßigen Verlängerung des QTc-Intervalls (10-13 ms) führten. In klinischen Studien konnte bei therapeutischen Dosierungen von Pitolisant (5 – 40 mg) kein spezifisches Signal zur kardialen Sicherheit ermittelt werden. Trotzdem sollten Patienten mit Erkrankungen des Herzens, die gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, welche die QT-Zeit verlängern oder die bekanntermaßen das Risiko für Repolarisationsstörungen erhöhen, oder Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, welche die C_{max} und die AUC von Pitolisant signifikant erhöhen, sorgfältig überwacht werden.

Bei hohen Dosierungen wurde in Tiermodellen über Konvulsionen berichtet. In klinischen Studien wurde bei einem epileptischen Patienten eine Verschlimmerung der Epilepsie berichtet, daher ist bei Patienten mit schwerer Epilepsie Vorsicht geboten.

Basierend auf der Halbwertszeit von Pitolisant und dessen Metaboliten müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung und mindestens bis zu 21 Tagen danach eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Pitolisant kann die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva reduzieren, daher muss eine alternative Verhütungsmethode angewendet werden. In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass Pitolisant / seine Metabolite in die Muttermilch ausgeschieden werden, daher darf während der Behandlung mit Pitolisant nicht gestillt werden.

Tri- oder tetrazyklische Antidepressiva können die Wirksamkeit von Pitolisant beeinträchtigen, da sie eine Histamin-H1-rezeptorantagonistische Wirkung aufweisen und möglicherweise die Wirkung von endogenem Histamin, das aufgrund der Behandlung im Gehirn ausgeschüttet wird, aufheben. Antihistaminika (H1-Rezeptor-Antagonisten), die die Blut-Hirn-Schranke überwinden, können die Wirksamkeit von Pitolisant ebenfalls beeinträchtigen. Die Kombination von Pitolisant und Substraten von CYP3A4 mit einer geringen therapeutischen Breite sollte vermieden werden.