

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Pitolisant (Wakix®)

Bioprojet Pharma SARL

Modul 3 A

Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	34
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	34
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	36
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	41
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	41
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	43
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	48
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	50
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	51
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	52
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	54
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	55
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	55
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	65
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	65
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	66
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	78
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	78
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	78

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Tabellarische Übersicht der Schlafstadien.....	13
Tabelle 3-2: Tabellarische Darstellung der Prävalenzrate aus den identifizierten Quellen	29
Tabelle 3-3: Tabellarische Darstellung der Prävalenzrate für Deutschland hochgerechnet	30
Tabelle 3-4: Tabellarische Darstellung der Inzidenzrate aus den identifizierten Quellen	31
Tabelle 3-5: Entwicklung der Prävalenz zur Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie innerhalb der nächsten fünf Jahre bezogen auf GKV-Patienten in Deutschland	32
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	33
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	34
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-10: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
Tabelle 3-12: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für ein Behandlungsjahr	47
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	49
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	50
Tabelle 3-16: Zusammensetzung der Jahrestherapiekosten pro Patient und pro Jahr.....	50
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	51
Tabelle 3-18: Wichtige identifizierte Risiken	66
Tabelle 3-19: Mögliche Risiken	69
Tabelle 3-20: Ungeklärte Fragestellungen	74

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Hypocretinwerte im Nervenwasser bei verschiedenen Erkrankungen (nach Knudsen et al., 2010) [7]	14
Abbildung 3-2: Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 zu G47.4 Narkolepsie und Kataplexie [40] (Quelle: Gesundheitsberichterstattung des Bundes)	26
Abbildung 3-3: Tabellarische Übersicht der Prävalenzrate auf 100.000 Einwohner aus einem aktuellen Review von Partinen et al. [55]	28

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AASM	American Academy of Sleep Medicine
ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom
AMG	Arzneimittelgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AVP	Apothekenverkaufspreis
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
DDD	Defined Daily Dose
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EDS	Excessive Daytime Sleepiness
EEG	Elektroenzephalografie
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESS	Epworth Sleepiness Scale
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GdS	Grad der Schädigung
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HLA	Human Leukocyte Antigen
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICSD-3	International Classification of Sleep Disorders (3rd Version)
IU	International Unit
MSLT	Multipler Schlaflatenztest

MWT	Multipler Wachbleibetest
NGC	National Guideline Clearinghouse
NIH	National Institutes of Health
NORD	National Organization of Rare Diseases
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PSG	Polysomnographie
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
USA	United States of America
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Wakix[®] (Pitolisant) wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie [1].

Bei Pitolisant handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; der Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden.

Die Nutzenbewertung von Pitolisant erfolgt bei erwachsenen Narkolepsiepatienten mit oder ohne Kataplexie auf Basis der die Zulassung begründenden Studien. Es handelt sich um zwei randomisierte kontrollierte Studien (HARMONY I, HARMONY Ibis), mit der Vergleichsintervention Modafinil und der Kontrollintervention Placebo, und zwei unterstützende Studien (HARMONY CTP, HARMONY III). Bei der Studie HARMONY CTP handelt es sich um eine Placebo-kontrollierte Studie und bei der Studie HARMONY III um eine einarmige offene Langzeitstudie.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Pitolisant (Wakix[®]), ein Wirkstoff zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden, hat durch das *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) der *European Medicines Agency* (EMA) am 10. Juli 2007 den Status einer Orphan Drug erhalten [2].

Am 19. November 2015 verabschiedete der Ausschuss für Humanarzneimittel (engl.: *Committee for Medicinal Products for Human Use*, offizielle Abkürzung: CHMP) eine positive Stellungnahme zur Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels Wakix[®] [3].

Der Orphan Drug Status von Pitolisant ist insofern außerordentlich, da bereits mit Natriumoxybat (Xyrem[®]) und Modafinil wirksame Arzneimittel in diesem Anwendungsgebiet zugelassen sind. Um den Status als Orphan Drug zu erlangen, darf gemäß Artikel 3 der

Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 keine zufriedenstellende Methode für die Behandlung des betreffenden Leidens zugelassen worden sein oder das betreffende Arzneimittel – sofern eine solche Methode besteht – muss für diejenigen, die von diesem Leiden betroffen sind, von erheblichen Nutzen sein (Kriterium 1b) [4].

Somit muss Pitolisant einen erheblichen Nutzen für Narkolepsiepatienten mit oder ohne Kataplexie aufweisen, um Kriterium 1b zu erfüllen. Diesen erheblichen Nutzen hat die COMP durch die Vergabe der Orphan Designation bestätigt und argumentiert wie folgt:

“Although satisfactory methods of treatment of the condition have been authorised in the European Union, the assumption that Wakix is of significant benefit to those affected by the orphan condition as defined in the granted therapeutic indication still holds. [...] A major contribution to patient care was seen with Wakix as it is a once a day oral administration compared to sodium oxybate which has a complex dosing schedule involving dose titration, medical monitoring and sleep disruption.” [5]

Der Status von Pitolisant als Orphan Drug wurde zudem am 13.04.2016 mit der Veröffentlichung des EPARs abschließend bestätigt [5].

In Bezug auf die frühe Nutzenbewertung nehmen Orphan Drugs eine Sonderrolle (gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V) ein, da für diese Arzneimittel der Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt gilt, und Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erbracht werden müssen.

Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA für Pitolisant erfolgt für das vorliegende Dossier nicht.

Das pharmazeutische Unternehmen Bioprojet Pharma hat am 18.01.2016 eine Anfrage für ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV gestellt. Dieses Beratungsgespräch fand am 23.03.2016 in den Räumen des G-BA in Berlin statt und wird vom G-BA unter der Vorgangsnummer 2016-B-003 geführt. Gegenstand des Beratungsgesprächs war u. a. die Frage nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Nutzenbewertungsverfahren für den Wirkstoff Pitolisant, falls das Arzneimittel Wakix[®] den Umsatz von 50 Millionen Euro übersteigen sollte. Hierzu hat der G-BA für die Behandlung von Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie folgende zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt:

- Narkolepsie ohne Kataplexie: Modafinil
- Narkolepsie mit Kataplexie: Natriumoxybat

Der G-BA bestimmte die zweckmäßige Vergleichstherapien nach den in seiner Verfahrensordnung festgelegten Kriterien [6]. Der G-BA stuft die beiden Wirkstoffe (Modafinil und Natriumoxybat) für das jeweilige Teilanwendungsgebiet, Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie, als therapeutisch adäquat ein. Der pharmazeutische Unternehmer teilt

diese Einschätzung des G-BA und folgt auch der Begründung für die Festlegung dieser zweckmäßigen Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet A (zur Behandlung von Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das Anwendungsgebiet von Pitolisant wurde der Produktinformation entnommen [1]. Ausführungen zum Orphan Drug Status von Pitolisant im Speziellen stammen aus der *Opinion for Orphan Designation* [2] und aus dem EPAR (*European Public Assessment Report*) [5]. Allgemeine Angaben zu Orphan Drugs wurden der EG-Richtlinie des europäischen Parlaments und SGB V entnommen. Zusätzlich wurde die Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs (2016-B-003) zitiert [7].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bioprojet Pharma (2016): Produktinformation - Wakix[®] 4,5 mg / 18 mg Filmtabletten. Stand:13.04.2016. [Zugriff: 24.06.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002616/WC500204746.pdf.
2. European Medicines Agency (EMA) (2007): EU/3/07/459 Public summary of positive opinion for orphan designation of 1-{3-[3-(4-chlorophenyl)propoxy]propyl}piperidine, hydrochloride for the treatment of narcolepsy. [Zugriff: 07.03.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005295.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA) (2015): Summary of opinion (initial authorisation) Wakix pitolisant [Zugriff: 31.03.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002616/WC500196742.pdf.
4. Europäisches Parlament (2000): Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. [Zugriff: 07.03.2016]. URL: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141/reg_2000_141_de.pdf.
5. European Medicines Agency (EMA) (2016): EMA/COMP position on review of criteria for orphan designation of an orphan medicinal product submitted for marketing authorisation - Wakix EU/3/07/459 (EMA/OD/087/06).
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10.06.2009, zuletzt geändert 18.12.2014, in Kraft getreten 16.04.2015. [Zugriff: 06.01.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2016-B-003 - Pitolisant zur Behandlung von Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Bei dem Anwendungsgebiet von Pitolisant „Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie“ handelt es sich um eine sehr seltene 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 Bewusstseinstörung. Die Lebenserwartung von Patienten mit Narkolepsie ist nicht beeinträchtigt, jedoch führt die Erkrankung zu erheblichen psychosozialen Konsequenzen und einer stark eingeschränkten Lebensqualität [1], die sich im Alltag, Berufsleben und sozialen Umfeld äußert.

3.2.1.1 Grundlagen des Schlafes

Der Schlaf ist ein wiederkehrender Zustand mit fehlendem Wachheitszustand und veränderten Körperfunktionen [2]. Zudem ist der Schlaf ein komplexer, aktiv regulierter und heterogener Zustand. Während des Schlafes werden u. a. die Atmung, der Herzkreislauf, die Körpertemperatur und die hormonelle Sekretion reguliert. Im Schlaf werden verschiedene Stadien bzw. Phasen durchlaufen [3]. Nach den Kriterien der *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) [4] werden 5 Schlafstadien inklusive der Wachphase unterschieden (s. Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Tabellarische Übersicht der Schlafstadien

Stadium	Beschreibung	Anteile der Schlafmenge*
W	Wachstadium: Lidschläge, rasche Augenbewegungen, hoher Muskeltonus	< 5 %
N1	Schlafstadium: langsame, z. T. rollende Augenbewegungen, Abnahme des Muskeltonus, Übergang zwischen Wachen und Schlafen	ca. 5 %
N2	Schlafstadium: keine Augenbewegungen, Verlangsamung der Grundaktivität (überwiegend Theta-Wellen), stabiler Schlaf	ca. 45 – 55 %
N3	Tiefschlafstadium: keine Augenbewegungen, Artefakte in der Elektroenzephalografie (EEG)	ca. 15 – 25 %
REM	Konjugierte, rasche Augenbewegungen (<i>Rapid Eye Movement</i>), gemischtes EEG, Atonie des Muskeltonus	ca. 20 – 25 %
* Mittleres Lebensalter: ca. 30 Jahre Quellen: AASM (2007) [4], Steinberg (2010) [3], Stuck (2013) [5]		

Es wird zwischen Non-REM- und REM-Schlaf unterschieden, die sich während des Schlafes zyklisch abwechseln [2]. REM steht für *Rapid Eye Movement* und beschreibt die Phase des Schlafes, in der sich die Augen schnell hin und her bewegen. Diese Phase wird auch Traumphase genannt und entspricht ca. 20 – 25 % der gesamten Schlafmenge [3]. Nach dem REM-Schlaf ist ein Schlafzyklus abgeschlossen und beginnt wieder mit dem Stadium N1. Jeder Schlafzyklus dauert ca. 90 – 110 Minuten. Nach jedem Zyklus nimmt der Anteil des N3-Stadiums, also des Tiefschlafs, ab [3]. Ein gesunder Mensch durchläuft durchschnittlich 4 – 6 Schlafzyklen pro Nacht [2]. Der Wachanteil der Schlafperiode entspricht in der Regel weniger als 5 % der Gesamtschlafmenge [3].

Neurotransmittersysteme

Der Wach- bzw. Schlafzustand wird über Neurotransmittersysteme des Gehirns beeinflusst. Sie verfügen über Projektionen unterschiedlichen Ausmaßes in andere Hirnareale. Dabei spielen Acetylcholin, Dopamin, GABA, Glutamat, Glycin, Noradrenalin, Serotonin, Adenosin und Hypokretin eine wichtige Rolle [3, 6].

Acetylcholin wird in großen Mengen freigesetzt und induziert die REM-Phase, wodurch gleichzeitig eine Inhibition des Tiefschlafs stattfindet. Das cholinerge und serotonerge System wirkt in der Regulation der Schlafzyklen reziprok [3].

Im posterioren Hypothalamus sind histaminerge Neurone in großer Zahl lokalisiert. Über die pulsartige Ausschüttung von Histamin, mit hohen Konzentrationen am Tag und niedrigen während der Nacht, wird die Aktivität der Neurone im Nucleus suprachiasmaticus, dem sogenannten *pacemaker* (Taktgeber) der zirkadianen Rhythmik, moduliert. Über präsynaptische H3-Hetero- und Auto-Rezeptoren wird die Ausschüttung von Histamin, Noradrenalin, Dopamin, Serotonin, Acetylcholin und verschiedenen Neuropeptiden beeinflusst [3].

Dopaminerge Systeme spielen eine wichtige Rolle zur Aufrechterhaltung des Arousal-Niveaus, d. h. dem Grad der Angeregtheit bzw. Aktivierung des Zentralnervensystems. Dopamin zeigt keine Wirkung auf die zirkadiane Rhythmik, allerdings erreicht es sein Maximum im Wachzustand und sein Minimum während des Schlafes. Je nach Rezeptortyp kann Dopamin z. B. die cholinerge Transmission inhibieren (D₁-Rezeptor) oder durch Aktivierung des D₂-Rezeptors einen dosisabhängigen Effekt auf das Arousal-Niveau haben [3].

Noradrenalin nimmt eine zentrale Rolle in der Regulation des Arousal-Niveaus ein. Über die Aktivierung noradrenerger Bereiche kommt es zu einer Erhöhung des Vigilanzniveaus und Stimulation des sympathischen Nervensystems, u. a. Anstieg des Blutdrucks, der Herzfrequenz, des Stoffwechsels und anderer Organfunktionen. Gleichzeitig wird die Induktion des REM-Schlafes inhibiert [5].

Hypocretin-1 und -2, analog auch Orexin A und B genannt, sind Neuropeptide, die von Bedeutung für die Schlaf-Wach-Regulation sowie des Energiehaushalts sind. Die Ursache des Verlustes bzw. der dauerhaften Funktionsstörung der hypocrineren Neuronen ist noch unklar. Es wird vermutet, dass zu Beginn der Narkolepsie eine Autoimmunreaktion die Hypocretinzellen zerstört. Bei Narkolepsie mit Kataplexien kann anhand einer Untersuchung des Nervenwassers ein Mangel an Hypocretin-1 nachgewiesen werden (s. Abbildung 3-1).

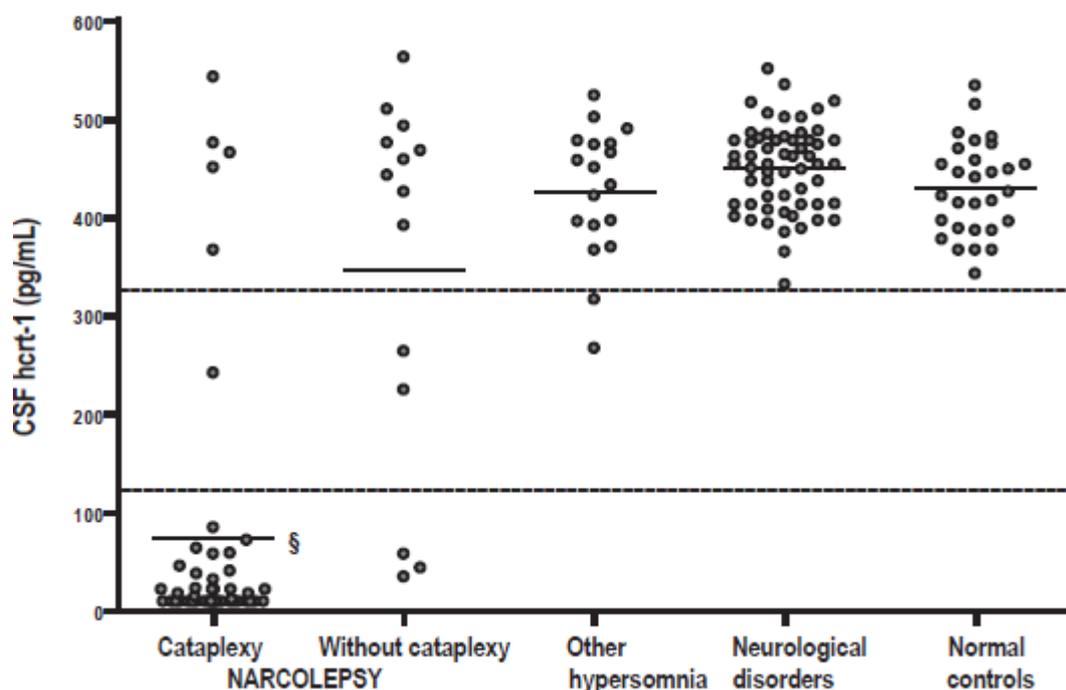


Abbildung 3-1: Hypocretinwerte im Nervenwasser bei verschiedenen Erkrankungen (nach Knudsen et al., 2010) [7]

Narkolepsiepatienten ohne Kataplexie weisen hingegen in der Regel keine Hypocretin-Defizienz auf. Lediglich 10 % bis 20 % der Patienten ohne Kataplexie haben verringerte Hypocretin-1-Werte im Liquor, so dass die Diagnosestellung dieser Patienten deutlich erschwert ist [3, 5].

3.2.1.2 Erkrankungsbild Narkolepsie

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 [8, 9]. Die Kernsymptome sind exzessive Tagesschläfrigkeit (engl. excessive daytime sleepiness, EDS) und Kataplexie [2, 6, 10].

Nach Angaben der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) ist Narkolepsie in der Gruppe G47.-Schlafstörungen aufgeführt, die sich folgendermaßen unterteilt:

In der internationalen statistischen Klassifikation wird nicht zwischen Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie unterschieden [11]. Stattdessen gibt es eine spezifische schlafmedizinische Klassifikation, die *International Classification of Sleep Disorders (ICSD)* [12], die es ermöglicht Schweregrade, den Grad der diagnostischen Sicherheit, die zur Ermittlung der Diagnose angewendeten Verfahren, nicht-schlafbezogene Begleiterkrankungen und andere relevante Informationen zu verschlüsseln. Nach ICSD-3 wird die Narkolepsie mit Kataplexie (Narkolepsie Typ 1), die die weitaus größte Gruppe darstellt (ca. 90 % der Fälle) [2, 5, 6], von der ohne Kataplexie (Narkolepsie Typ 2) unterschieden [12].

Narkolepsie kann in jedem Alter auftreten, ein Häufigkeitsgipfel liegt jedoch zwischen dem 15. und 25. Lebensjahr [2, 5, 6]. 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 in der Regel 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. So heißt es in den „Versorgungsmedizinische Grundsätze“ (Nr. 3.2, Teil B) zur Narkolepsie:

„Je nach Häufigkeit, Ausprägung und Kombination der Symptome (Tagesschläfrigkeit, Schlafattacken, Kataplexien, automatisches Verhalten im Rahmen von Ermüdungserscheinungen, Schlaf lähmungen – häufig verbunden mit hypnagogen Halluzinationen) ist im Allgemeinen ein GdS [Grad der Schädigung] von 50 bis 80 anzusetzen.“ [13]

3.2.1.3 Symptomatik

Exzessive Tagesschläfrigkeit (EDS)

Patienten mit Narkolepsie leiden insbesondere unter einer exzessiven Tagesschläfrigkeit und an Kataplexie, dem emotionsbedingten kurzzeitigen Verlust des Muskeltonus ohne Bewusstseinsstrübung [8, 9].

Die Tagesschläfrigkeit ist meistens das Erstsymptom der Narkolepsie und ist gekennzeichnet durch eine Reduktion der zentralnervösen Aktivierung (Wachheit, Daueraufmerksamkeit) und fast permanentem Einschlafdrang. Dieses Symptom ist besonders abhängig von Monotonie. In der Regel kommt es mehrfach täglich zu Episoden ungewollten Einschlafens (Tagesschlafepisoden), die meistens kurz sind und von Sekunden bis zu 30 Minuten andauern können. Diese kurzen Schlafzeiten werden von den Personen als sehr erholsam empfunden, jedoch führen sie aufgrund der fehlenden Planbarkeit und den Unterbrechungen zu Leistungseinschränkungen und großen Problemen im sozialen Umfeld (z. B. während des Essens oder im Gespräch), wodurch wiederum die Lebensqualität stark verringert ist [5, 6, 14].

Kataplexie

Bei den meisten Patienten treten nach einigen Monaten oder Jahren neben der Narkolepsie auch Kataplexien auf. Bei der Kataplexie kommt es bei emotionaler Erregung (Lachen, Freude, Ärger, Erschrecken) zu einem plötzlichen unkontrollierten Verlust des Muskeltonus im Körper, die von „weichen Knien“ über das Herunterklappen des Unterkiefers (partielle Kataplexien, nur einzelne Muskelgruppen sind betroffen) sogar bis zum Zusammensinken oder Sturz (komplette Kataplexien, die gesamte quergestreifte Muskulatur ist betroffen) führen. Dieser Effekt tritt nur im Zusammenhang mit Narkolepsie auf und wird auf eine Überaktivität des REM-schlafsteuernden Systems zurückgeführt, das sich in Situationen einschaltet, in denen es nicht aktiv sein sollte [5]. In der Regel hält eine Kataplexie nur wenige Sekunden oder einige Minuten an. Allerdings kann es bei kompletten Kataplexien zu schweren Verletzungen kommen (z. B. am Kopf). Daher wird meistens empfohlen Betätigungen mit einem hohen Unfallrisiko, z. B. Arbeiten an schweren Maschinen, als Berufskraftfahrer oder bestimmte Sportarten, weitestgehend zu vermeiden [3, 6, 14].

Kataplexien haben die höchste Aussagekraft für die Diagnostik der Narkolepsie Typ 1. Sie sind klinisch bedeutsamer als der Nachweis von zwei verfrühten REM-Schlafphasen oder die Tagesschläfrigkeit [14].

Weitere Symptome der Narkolepsie

Neben der gestörten Schlaf-Wach-Regulation können auch Schlaflähmungen bzw. Schlafparalysen bei den Betroffenen auftreten (ca. 50 %). Hierbei kommt es beim Erwachen, meist nach dem Nachtschlaf (hypnagoge Form), zu einer vorübergehenden vollständigen Bewegungsunfähigkeit bzw. Lähmung des Körpers, da das REM-Schlaf-System die Muskelblockade aufrechterhält, obwohl die Person bereits wach ist [3, 6, 14].

Hypnagogene Halluzinationen können ebenfalls bei Narkolepsiepatienten auftreten (ca. 50 %). Dabei handelt es sich um sehr lebhaftere Vorstellungsbilder, die während des Einschlafens auftreten und meist negativ behaftet sind. Diese unterscheiden sich von üblichen Einschlafträumen durch Einbeziehen des realen Umfeldes und werden als sehr intensiv [3, 5] und in Kombination mit Schlafparalysen als sehr bedrohlich erlebt [3].

Neben der Symptome der Narkolepsie haben viele Patienten auch zusätzliche Komorbiditäten. Häufig wurden bei Narkolepsiepatienten Erkrankungen des Herzkreislaufsystems, des Stoffwechsels und der Atemwege beobachtet. Die genauen Diagnosen lauteten u. a. Hypercholesterinämie, Bluthochdruck, Diabetes, Adipositas, chronische obstruktive Lungenerkrankung, Schlafapnoe und andere Schlafstörungen [15, 16]. Narkolepsie ist ebenfalls sehr häufig mit psychiatrischen Störungen assoziiert. Die häufigsten psychiatrischen Erkrankungen bei Narkolepsiepatienten sind Major Depression, soziale Angststörungen und Fatigue [16-18]. Sie können bereits zum Zeitpunkt der Diagnose Narkolepsie bestehen oder im Laufe der Erkrankung auftreten.

Zusätzlich können bei Narkolepsiepatienten noch weitere Begleitscheinungen wie Kopfschmerzen, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, einschlafbedingte Unfälle, Potenzstörungen und Persönlichkeitsveränderungen auftreten [19]. Durch die stark einschränkende Symptomatik sind die Betroffenen in vielen Fällen erwerbsunfähig und werden vorzeitig verrentet [5, 20].

3.2.1.4 Diagnose der Narkolepsie

Für die Diagnose von Schlafstörungen stehen verschiedene apparative und nicht-apparative Diagnoseinstrumente zur Verfügung, die zum Teil abhängig von Ursache, Schweregrad, Begleiterkrankungen sowie beruflichen und privatem Umfeld ausgewählt werden [6].

In den folgenden Abschnitten werden Diagnoseinstrumente aufgeführt, die bei der Diagnosestellung der Narkolepsie eingesetzt werden.

Patiententagebücher/Patientenfragebögen

Tagebücher dienen für sich alleine oder in Kombination mit anderen Messinstrumenten sowohl der Diagnosefindung als auch Therapiekontrolle und sind für eine sozialmedizinische Beurteilung erforderlich [3, 6]. Das Schlaftagebuch dient u. a. der Verifizierung von Insomnien und Hypersomnien, der Erfassung des subjektiven Schlafvermögens, der Schlafhygiene und schlafstörender Verhaltensweisen. In der S1-Leitlinie zur Narkolepsie der DGN wird die Dokumentation durch Schlafragebögen und Schlaftagebücher als notwendige Untersuchung bei Erstdiagnostik aufgezählt. Darunter fallen auch Abend- und Morgenprotokolle [19]. Die S3-Leitlinie empfiehlt ebenfalls Schlaftagebücher und Protokolle als Instrumente der nicht-apparativen Diagnostik (Empfehlungsgrad A) [6].

Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Die Epworth Sleepiness Scale (ESS) ist ein standardisierter Kurzfragebogen zur Selbsterfassung der Einschlafwahrscheinlichkeit und besteht aus 8 Fragen, die Alltagssituationen beschreiben (z. B. Einschlafneigung, aktive Teilnahme am Straßenverkehr und anderen sozialen Situationen). Jede Frage bzgl. der Wahrscheinlichkeit dabei einzuschlafen oder einzunicken wird mit „keine“ = 0 bis „hoch“ = 3 beantwortet [21, 22]. Die Einzelergebnisse werden aufsummiert und ergeben einen Score zwischen 0 und 24. Ein Score von > 10 in der ESS beschreibt das Vorliegen einer pathologischen Tagesschläfrigkeit [8]. Die deutsche S3-Leitlinie führt die ESS als Instrument der nichtapparativen Diagnostik zur Bestimmung von Tagesschläfrigkeit und Hypersomnie [9]. Die Dokumentation mittels ESS wird als notwendige Untersuchung bei Erstdiagnostik in der S1-Leitlinie der DGN empfohlen [10].

Multipler Schlaflatenztest (MSLT) / Multipler Wachbleibetest (MWT)

Der MSLT ist eine apparative Messmethode zur Bestimmung der physiologischen Tendenz oder Fähigkeit in ruhigen (reizarmen) Situationen einzuschlafen. Im Rahmen eines Diagnoseverfahrens wird der MSLT nach einem standardisierten Verfahren der *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) durchgeführt. Eine mittlere Schlaflatenzzeit unter 8 Minuten wird als Schläfrigkeit definiert, da ca. 90 % der Patienten eine Schlaflatenzzeit unterhalb dieses Schwellenwertes aufweisen [12].

Der MWT ist eine Abwandlung des multiplen Schlaflatenztests (MSLT), der im Gegensatz zum MSLT die Fähigkeit erfasst über einen bestimmten Zeitraum wach zu bleiben. Der Patient wird genau wie bei der Polysomnographie verkabelt und während des Tages in einem dunklen Raum mehrmals im Abstand von 2 Stunden für einen definierten Zeitraum gebeten wach zu bleiben. Dem MWT liegt die Annahme zugrunde, dass bei Hypersomnien nicht die Fähigkeit einzuschlafen sondern die Fähigkeiten wach zu bleiben von Bedeutung ist [3, 6, 22]. Der MSLT und MWT werden in der S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen“ als gängige apparative Testverfahren zur Ermittlung der Tagesschläfrigkeit (Tonische Aktivierung, Wachbleibetest, Wachbleibefähigkeit) aufgeführt und dienen zur Objektivierung der Hypersomnie [6].

Polysomnographie (PSG)

Die Polysomnographie (PSG) ist ein apparatives Messverfahren, das bei der Diagnostik von Schlafstörungen eingesetzt wird. Die PSG erfasst objektiv physiologische Veränderungen im Schlaf, wie z. B. Gliedmaßenbewegungen, Atmung und elektrische Gehirnströme, und wird in ambulanten oder stationären Schlaflaboren unter medizinischer Aufsicht durchgeführt. Die PSG gibt Aufschluss über die verschiedenen Schlafstadien und deren Beschaffenheit, wodurch ein Schlafprofil erstellt werden kann. Die Auswertung der PSG und Zuordnung der Schlafstadien erfolgt standardisiert nach dem Manual der *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) [4].

Die PSG wird als apparative Diagnostik in der S3-Leitlinie sowohl als Grundinstrument als auch Referenzmethode empfohlen und soll nach Vorgaben des AASM-Manual durchgeführt

werden (Evidenzgrad A) [21]. Ebenso empfiehlt die aktuelle S1-Leitlinie zur Narkolepsie die PSG als notwendige Untersuchung bei der Erstdiagnostik [6].

Biomarker: Hypocretin-1-Spiegel im Liquor

In Einzelfällen sollen nach Angaben der S1-Leitlinie zur Differentialdiagnose auch weitere biologische Marker hinzugezogen werden [19], wenn die Anamnese und PSG keine eindeutige Einordnung der Erkrankung ermöglichen [5]. Dabei wird der Nachweis einer Hypocretin-Defizienz als Diagnosekriterium (in Kombination mit EDS) für Narkolepsie Typ 1 betrachtet.

3.2.1.5 Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß der Produktinformation von Pitolisant lautet das Anwendungsgebiet:

„Wakix[®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie (s. auch Abschnitt 5.1).“ [23]

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten, die eine Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie haben (Narkolepsie Typ 1 und Typ 2).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Narkolepsie ist eine seltene und chronische Erkrankung, die durch eine gestörte Schlaf-Wach-Regulation charakterisiert ist. Die Kernsymptome sind exzessive Tagesschläfrigkeit (EDS) und Kataplexie. Die Erkrankung ist nicht heilbar, lediglich die Symptome lassen sich bis zu einem gewissen Grad mit medikamentösen und nicht-medikamentösen Maßnahmen beeinflussen. Es handelt sich um eine stark behindernde Pathologie, die oft zu massiven Einschränkungen im sozialen und beruflichen Leben führen. Die Narkolepsie wird vom Bundesministerium für Arbeit und Soziales als Behinderung und in den meisten Fällen als Schwerbehinderung eingestuft [13]. Viele Betroffene sind erwerbsunfähig und/oder werden durch die stark einschränkende Symptomatik vorzeitig verrentet [9, 20].

Zugelassene Arzneimittel in Deutschland

In Deutschland sind zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie nur wenige Arzneimittel zugelassen. Viele Arzneimittel, insbesondere Arzneimittel zur Behandlung von

depressiven Erkrankungen (SSRI), werden Off-Label eingesetzt und wurden nicht spezifisch für die Erkrankung Narkolepsie entwickelt. Die für Narkolepsie zugelassenen Arzneimittel sind Modafinil, Methylphenidat (Ritalin^{®1}), Natriumoxybat (Xyrem[®]) und Clomipramin (Anafranil[®]). Laut Anwendungsgebiet der entsprechenden Fachinformationen sind nicht alle Arzneimittel für Narkolepsie und Kataplexie zugelassen; d. h. viele Arzneimittel haben keine antikataplektische Wirkung, wodurch sich das therapeutische Spektrum für Narkolepsiepatienten mit Kataplexie (Narkolepsie Typ 1) erheblich einschränkt. Die zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie eingesetzten Arzneimittel sind mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden, die im Folgenden näher erläutert werden und den hohen therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung hervorheben.

Modafinil

Modafinil wird bei der Behandlung der Narkolepsie ohne Kataplexie (Narkolepsie Typ 2) als Therapie der ersten Wahl genannt [6, 19]. Modafinil ist kein antikataplektisches Arzneimittel, sondern wird lediglich zur Behandlung von Erwachsenen mit exzessiver Schläfrigkeit eingesetzt. Wenn zusätzlich Symptome mit Kataplexie auftreten wird Modafinil durch Natriumoxybat ersetzt oder in Kombination ergänzt. Die häufigsten Nebenwirkungen (sehr häufig und häufig) von Modafinil sind Kopfschmerzen, verminderter Appetit, Nervosität, Insomnie, Angst, Depression, Denkstörungen, Verwirrtheit, Reizbarkeit, verschwommenes Sehen, Tachykardie, Palpitationen, Vasodilatation, Bauchschmerzen, Übelkeit, Mundtrockenheit, Diarrhoe, Dyspepsie, Verstopfung, Asthenie und Brustschmerzen [24].

„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.“ [24] Eine weitere Studie bestätigt, dass Modafinil Dopamin-Transporter blockiert und zu einer erhöhten Dopamin-Konzentration im menschlichen Gehirn – einschließlich des Nucleus accumbens – führt [25]. Der Nucleus accumbens ist ein Kerngebiet im Striatum, welches ein wichtiger Teil des Belohnungssystems des Gehirns darstellt und mitverantwortlich ist für die Entstehung von Sucht [23, 26]. Im Gegensatz zu Modafinil führt Pitolisant hierbei aber nicht zu einer erhöhten Ausschüttung von Dopamin im Nucleus accumbens und es liegen somit keine Hinweise auf ein erhöhtes Missbrauchspotential vor [27].

Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass für Modafinil 2008 ein Rote-Hand-Brief aufgrund schwerer Hautreaktionen und psychischen Symptomen, d. h. Psychosen, Manien, Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Suizidgedanken und aggressives Verhalten, veröffentlicht wurde [28]. Eine Sicherheitsbewertung des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hat die Einschränkung des Indikationsgebietes für Modafinil auf Erwachsene mit exzessiver Schläfrigkeit, die mit

¹ Nur zugelassen für Ritalin[®] 10 mg Tabletten, ansonsten Off-Label.

Narkolepsie, mit und ohne Kataplexie, einhergeht, geführt [29] und einen weiteren Rote-Hand-Brief 2011 zur Folge gehabt [30].

Natriumoxybat (Xyrem®)

Natriumoxybat gilt als erstes Mittel der Wahl zur Behandlung der Narkolepsie mit Kataplexie [6, 31, 32], wodurch eine signifikante Abnahme der Kataplexie, Besserung der Tagesschläfrigkeit und Lebensqualität erreicht wird [6]. Die Anwendung bzw. Einnahme von Natriumoxybat ist für den Patienten eine zusätzliche Belastung, denn das Arzneimittel „sollte beim Zubettgehen und dann 2,5 bis 4 Stunden später nochmals eingenommen werden.“ [33] Das bedeutet, dass die Patienten sich in der Regel einen Wecker stellen müssen und ihren Schlaf unterbrechen, um dann die zweite Dosis einzunehmen. Somit sind die Patienten gezwungen zusätzlich ihren nächtlichen Schlaf zu unterbrechen.

Natriumoxybat ist ein Betäubungsmittel und birgt somit ein Sucht- und Missbrauchspotential. In der Partyszene ist Natriumoxybat auch als illegale Partydroge unter dem Namen „Liquid Ecstasy“ bekannt und wird außerdem als „K.o.-Tropfen“ eingesetzt. In der Fachinformation wird besonders unter Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“, auch optisch durch einen Kasten betont, das Risiko des Auftretens einer Atemdepression hervorgehoben. Weiterhin wird auf die mögliche Dämpfung des Zentralnervensystems (ZNS) und auf das Missbrauchspotential hingewiesen: „Natriumoxybat, das Natriumsalz der Gammahydroxybuttersäure (GHB), ist ein Wirkstoff, der dämpfend auf das ZNS wirkt und ein bekanntes Missbrauchspotential hat.“ [33] In der Vergangenheit wurde GHB aufgrund seiner dämpfenden Wirkung weit verbreitet als Narkotikum verwendet, jedoch wird es heute kaum noch eingesetzt. Darüber hinaus wurde über das Auftreten schwerer psychotischer Symptome (z. B. hypnagoge Halluzinationen, Depressionen) durch die Behandlung mit Xyrem® berichtet [34].

Zwar wird durch die Gabe von Natriumoxybat die Häufigkeit von Kataplexien deutlich reduziert, aber häufig muss eine Kombination mit Modafinil verabreicht werden, damit beide Symptome, Kataplexie und Tagesschläfrigkeit, behandelt werden können. Dies bedeutet für den Patienten eine häufige Einnahme von Arzneimitteln über den gesamten Tagesverlauf: Modafinil 2x tagsüber, Natriumoxybat 2x nachts. Weiterhin wird „die Bioverfügbarkeit von Natriumoxybat [...] durch Nahrung signifikant reduziert. Deshalb sollten die Patienten ihre Mahlzeiten mindestens einige (2 bis 3) Stunden vor Einnahme der ersten Xyrem-Dosis, die direkt vor dem Zubettgehen eingenommen werden muss, zu sich nehmen.“ [33] Hierdurch wird der Patient zum einen zusätzlich in seinem alltäglichen Leben eingeschränkt und zum anderen bei nicht genauer Einhaltung die therapeutische Wirkung drastisch reduziert.

Neben dem hohen Risiko möglicher Nebenwirkungen besteht bei Natriumoxybat die Gefahr der Falschdosierung durch den Patienten. Natriumoxybat ist nicht als Tablette verfügbar, sondern in einer hochkonzentrierten Lösung, die der Patient vor dem Zubettgehen eigenständig in Wasser verdünnen muss [33]. Hierbei kann es zu Fehlern in der Berechnung der Dosis kommen, was in der Vergangenheit bereits zu einem Rote-Hand-Brief geführt hat [35]. Dies birgt insofern eine große Gefahr, da Natriumoxybat nur einen sehr geringen

sicheren Dosisbereich hat. Überdosierungen können zu Bewusstlosigkeit und Koma führen [33].

Methylphenidat (Ritalin® 10 mg Tabletten)

Methylphenidat, das zwar zur Behandlung der Narkolepsie mit Kataplexie in der S3-Leitlinie aufgeführt wird, ist jedoch nur als Ritalin® 10 mg Tabletten in Deutschland zugelassen. Durch die Verabreichung von Methylphenidat können kardiovaskuläre Nebenwirkungen auftreten, wodurch Methylphenidat nur als Mittel der dritten Wahl empfohlen wird [6]. 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-Kreislaufkrankungen kontraindiziert [36]. „Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten, deren Gesundheitszustand durch Erhöhung des Blutdrucks oder der Herzfrequenz beeinträchtigt werden könnte“ [36].

Des Weiteren sind die häufigsten Nebenwirkungen (sehr häufig und häufig) von Methylphenidat sind Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Nervosität, Abnormes Verhalten, Aggression, Affektlabilität, Erregung, Ängstlichkeit, Depression, Reizbarkeit, Ruhelosigkeit, Schlafstörungen, Libidoabnahme, Panikattacken, Stress, Konzentrationsmangel und Geräuschempfindlichkeit (bei Erwachsenen mit Narkolepsie), Tremor, Somnolenz, Schwindelgefühl, Dyskinesie, psychomotorische Hyperaktivität, Kopfschmerzen, Tachykardie, Palpitationen, Arrhythmien, Hypertonie, periphere Kälte, Übelkeit, Mundtrockenheit, Bauchschmerzen, Magenbeschwerden, Erbrechen, Dyspepsie, Zahnschmerzen, Diarrhö, Obstipation, Schwitzen (bei Erwachsenen mit Narkolepsie), Hyperhidrose, Alopezie, Pruritus, Rash, Urtikaria, Arthralgien, Husten, Rachen- und Kehlkopfschmerzen, Dyspnoe, Nasopharyngitis, Fieber, Gefühl der inneren Unruhe, Müdigkeit, Durst, Änderung des Blutdrucks und der Herzfrequenz (üblicherweise eine Erhöhung) und Gewichtsverlust [36].

Der Wirkmechanismus von Methylphenidat ist beim Menschen nicht vollständig geklärt, allerdings gehört die Erhöhung der extrazellulären Dopaminkonzentrationen zu den vorrangigen Wirkungen von Ritalin. Methylphenidat kann dosisabhängig, d. h. mit steigender Konzentration im Zentralnervensystem, auch Dopamin freisetzen und hemmt dessen Wiederaufnahme [36]. Pitolisant (Wakix®) führt hierbei aber im Gegensatz zu Methylphenidat nicht zu einer erhöhten Ausschüttung von Dopamin im Nucleus accumbens [27], einem Kerngebiet im Striatum, welches ein wichtiger Teil des Belohnungssystems des Gehirns darstellt und mitverantwortlich ist für die Entstehung von Sucht [23, 26].

Methylphenidat kann als weitere Therapiealternative bei Narkolepsie mit Kataplexie eingesetzt werden. Allerdings gilt es nach Angaben der S3-Leitlinie nur als drittes Mittel der Wahl, aufgrund seiner möglichen kardiovaskulären Nebenwirkungen. Darüber hinaus ist die Wirksamkeit bei Narkolepsiepatienten nur durch einen sehr geringen Evidenzgrad beschrieben; durch Fallserien/Kohorten- und Fall-Kontrollstudien mäßiger Qualität [6].

Clomipramin (Anafranil®)

Clomipramin wird ebenfalls als Therapiealternative zur Behandlung der Narkolepsie mit Kataplexie empfohlen, allerdings werden in diesem Zusammenhang Toleranzentwicklung und Absetzeffekte beschrieben [6]. Clomipramin ist laut Angaben der Fachinformation zum Anwendungsgebiet nicht zur Behandlung der Narkolepsie ohne Kataplexie geeignet, sondern nur zur Behandlung von hypnagogen Halluzinationen bei Narkolepsie und bei plötzlichem Verlust der Muskelspannung (Kataplexie) [37]. Clomipramin gilt demnach als antikataleptisches Arzneimittel und hat keinerlei Auswirkungen auf die exzessive Tagesschläfrigkeit, das andere Kernsymptom der Narkolepsie. Unter dem Abschnitt 8 „Nebenwirkungen“ werden sogar Schlafstörungen als häufige Nebenwirkungen aufgeführt [3, 6, 14]. Des Weiteren sind die häufigsten Nebenwirkungen (sehr häufig und häufig) von Clomipramin Gewichtszunahme, sexuelle Funktionsstörungen (Störung von Libido und Potenz), Benommenheit, Müdigkeit, innere Unruhe, Appetitsteigerung, Schwindel, Tremor, Kopfschmerzen, Myoklonien, Mundtrockenheit, Schwitzen, Obstipation, visuelle Akkommodationsstörungen, verschwommenes Sehen, Miktionsstörungen und Übelkeit [37].

Clomipramin kann als weitere Therapiealternative bei Narkolepsie mit Kataplexie eingesetzt werden. Allerdings ist die Wirksamkeit bei Narkolepsiepatienten mit Kataplexie nur durch einen geringen Evidenzgrad (durch Fall- Kontrollstudien) beschrieben Qualität [6].

Abgabe von Pitolisant (Wakix®) im Sinne des Compassionate Use Härtefallprogramm in Deutschland

In Deutschland wurde Pitolisant im Rahmen eines Härtefallprogramms (*compassionate use program*) an Narkolepsiepatienten mit oder ohne Kataplexie verabreicht. Gemäß des „Compassionate Use“ 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 [38].

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) stimmt dem Inverkehrbringen von Arzneimitteln ohne Genehmigung oder ohne Zulassung in Härtefällen unter bestimmten Voraussetzungen zu. § 21 Abs. 2 AMG sieht unter Nr. 6 vor:

„6. unter den in Artikel 83 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 genannten Voraussetzungen kostenlos für eine Anwendung bei Patienten zur Verfügung gestellt werden, die an einer zu einer schweren Behinderung führenden Erkrankung leiden oder deren Krankheit lebensbedrohend ist, und die mit einem zugelassenen Arzneimittel nicht zufriedenstellend behandelt werden können; dies gilt auch für die nicht den Kategorien des Artikels 3 Absatz 1 oder 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zugehörigen Arzneimitteln; Verfahrensregelungen werden in einer Rechtsverordnung nach § 80 bestimmt. [...]“

Im Zuge des Härtefallprogramms wurde Pitolisant bei Patienten in Fällen des Therapieversagens, der Kontraindikation oder Unverträglichkeit anderer pharmakologischer Behandlungen eingesetzt. Das Härtefallprogramm wurde am 06. Februar 2015 initiiert und am 19. Januar 2016 um ein weiteres Jahr verlängert. Derzeit sind 78 Patienten im Härtefallprogramm (Stand: 11.07.2016). Sowohl die Initiierung als auch Verlängerung des Härtefallprogramms unterstreicht die Bedeutung der bestehenden Versorgungslücke, insbesondere für solche Patienten mit Intoleranzen und Resistenzen gegenüber zugelassenen Therapiemöglichkeiten. Sie zeigt weiterhin, dass die behandelnden Ärzte den therapeutischen Nutzen von Pitolisant erkannt haben, nämlich dass Pitolisant in der Lage ist, den Bedarf an zusätzlichen Therapieoptionen zu erfüllen.

Therapeutischer Stellenwert von Pitolisant

Pitolisant wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie [23] (Narkolepsie Typ 1 und Typ 2) und wurde spezifisch für die Behandlung der Narkolepsie und der Kataplexie entwickelt. Der Wirkmechanismus ist im Vergleich zu den anderen in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln für die Behandlung der Narkolepsie experimentell belegt und publiziert [39].

Innerhalb des Anwendungsgebietes Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie deckt Pitolisant einen hohen therapeutischen Bedarf vollständig ab und ist weiterhin durch ein deutlich verbessertes Risiko-Nutzen-Verhältnis gegenüber den bisher in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln, insbesondere gegenüber Natriumoxybat (Xyrem[®]) und Methylphenidat (Ritalin[®]), charakterisiert:

1. Pitolisant ist sowohl bei Narkolepsiepatienten mit als auch ohne Kataplexie (Narkolepsie Typ 1 und Typ 2) wirksam. Modafinil hingegen wird in erster Linie zur Behandlung der Tagesschläfrigkeit eingesetzt. Angesichts der Entwicklung des Krankheitsverlaufs können Narkolepsiepatienten, die nach einigen Monaten oder Jahren zusätzlich Kataplexie als weiteres Symptom entwickeln, bei ihrer medikamentösen Monotherapie mit Pitolisant bleiben.
2. Pitolisant ist wirksam gegen beide Leitsymptome der Narkolepsie, exzessive Tagesschläfrigkeit und Kataplexie, wodurch im Gegensatz zu einer Kombinationsbehandlung mit mehreren Arzneimitteln bei einer Monotherapie mit Pitolisant ein Risiko von additiven Nebenwirkungen nicht besteht.
3. Pitolisant ist kein Betäubungsmittel und birgt somit im Vergleich zu Natriumoxybat kein Missbrauch- und Suchtpotential.
4. Pitolisant ist im Vergleich zu Natriumoxybat nicht kontraindiziert bei Patienten mit schweren Depressionen, oder die mit Opioiden behandelt werden. Weiterhin ist Pitolisant im Vergleich zu Methylphenidat nicht kontraindiziert bei Patienten mit schweren Depressionen oder Herz-Kreislaufkrankungen (u.a. Herzinsuffizienz, Kardiomyopathien, Myokardinfarkt).

5. Pitolisant stellt für einige Patienten, insbesondere für solche Patienten mit Intoleranzen und Resistenzen gegenüber zugelassenen Therapiemöglichkeiten, die einzige Therapieoption dar (siehe Härtefallprogramm).
6. 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.
7. 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. Natriumoxybat hat zudem im Gegensatz zu Pitolisant einen sehr geringen sicheren Dosisbereich. Überdosierungen können bis zu Bewusstlosigkeit und Koma führen.
8. Pitolisant wirkt im Vergleich zu Natriumoxybat nicht als Sedativum auf das Zentralnervensystem, wodurch die Patienten weniger benommen sind.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Vorüberlegungen

Die Narkolepsie ist eine seltene chronische Erkrankung, die in der Regel keinen Einfluss auf die Mortalität hat [15, 19]. Somit ist davon auszugehen, dass die Anzahl an neuerkrankten und verstorbenen Narkolepsiepatienten ungefähr gleichbleibend ist. Die Leitsymptome der Narkolepsie sind exzessive Tagesschläfrigkeit (EDS) und Kataplexie [2, 6, 10]. Die meisten Narkolepsiepatienten (70 – 90 %) entwickeln neben der exzessiven Tagesschläfrigkeit auch Kataplexien [5].

Die Jahresprävalenz gibt an, wie viele Patienten in einem Jahr insgesamt an Narkolepsie erkrankt sind, wogegen die Inzidenz die Anzahl an Neuerkrankungen in einem Jahr wiedergibt.

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass laut Anwendungsgebiet nur erwachsene Patienten, also Patienten, die das 18. Lebensjahr vollendet haben, der Zielpopulation entsprechen.

Angaben aus der Krankenhausstatistik

Die aktuellste Krankenhausstatistik wird aus der Fachserie 12 Reihe 6.2.1 des statistischen Bundesamtes entnommen. Sie bezieht sich auf die Meldungen zur Diagnosestatistik, die alle im Laufe des Berichtsjahres entlassenen vollstationären Patienten enthält. Die Krankenhausfallstatistik erfasst nur Hauptdiagnosen bei Entlassungen (inkl. Versterben) aus dem Krankenhaus. Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes (www.gbe-bund.de) greift auf die Krankenhausstatistik des statistischen Bundesamtes zu und gibt für die Jahre 2000 – 2014 insgesamt 618 – 889 Krankenhausfälle mit der ICD-10-Kodierung G47.4 Narkolepsie und Kataplexie an (s. Abbildung 3-2).

Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Fälle, Berechnungs- und Belegungstage, durchschnittliche Verweildauer). Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungsort, Alter, Geschlecht, Verweildauer

Diese Tabelle bezieht sich auf:

Behandlungsort: Deutschland, Alter: Alle Altersgruppen, Geschlecht: Beide Geschlechter, Verweildauer: alle Fälle, Sachverhalt: Fälle [Info](#)

ICD10	Jahr (aufsteigend)														
	2014 <small>AT</small>	2013 <small>AT</small>	2012 <small>AT</small>	2011 <small>AT</small>	2010 <small>AT</small>	2009 <small>AT</small>	2008 <small>AT</small>	2007 <small>AT</small>	2006 <small>AT</small>	2005 <small>AT</small>	2004 <small>AT</small>	2003 <small>AT</small>	2002 <small>AT</small>	2001 <small>AT</small>	2000 <small>AT</small>
G40-G47 Episodische und paroxysmale Krankheiten des Nervensystems	447.776	433.059	435.594	432.871	417.765	419.297	416.018	407.095	406.879	432.547	437.404	413.267	410.583	397.553	371.028
G47 Schlafstörungen	121.986	118.010	127.247	129.345	125.385	124.760	126.183	131.115	139.648	154.560	165.355	155.105	157.533	145.671	132.187
G47.0 Ein- und Durchschlafstörungen	3.401	3.025	3.030	3.167	3.016	3.066	3.009	2.976	3.060	2.727	2.628	2.577	2.891	2.252	1.499
G47.1 Krankhaft gesteigertes Schlafbedürfnis	1.400	1.458	1.498	1.621	1.560	1.502	1.472	1.507	1.627	1.533	1.616	2.145	1.470	1.241	526
G47.2 Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus	288	277	333	321	316	335	338	357	368	365	416	414	453	406	323
G47.3 Schlafapnoe	114.262	110.611	119.564	121.570	118.144	117.116	117.936	124.043	132.661	148.144	156.036	147.757	150.490	135.699	123.731
G47.4 Narkolepsie und Kataplexie	889	931	912	991	879	809	790	892	785	718	764	749	709	731	618
G47.8 Sonstige Schlafstörungen	1.383	1.414	1.514	1.332	1.101	821	814	755	807	717	781	810	596	605	558
G47.9 Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	363	294	396	343	369	1.111	1.824	585	340	356	3.114	653	924	4.737	4.932

Die Tabelle wurde am 09.06.2016 14:38 Uhr unter www.gbe-bund.de erstellt.

(Siehe auch Informationen zu [Datenquelle\(n\)/Ansprechpartner](#), [Anmerkung\(en\)](#), [Aktualität der Daten](#)) [Zu den interaktiven Grafiken](#)

Abbildung 3-2: Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 zu G47.4 Narkolepsie und Kataplexie [40] (Quelle: Gesundheitsberichterstattung des Bundes)

Bei der Erhebung der Daten werden die versicherten Patienten nicht zwischen privater und gesetzlicher Krankenversicherung unterschieden. Aufgrund des Krankheitsverlaufs ist nicht zu erwarten, dass Patienten im Anwendungsgebiet Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie regelhaft stationär behandelt werden. Andererseits ist es möglich, dass Narkolepsiepatienten, z. B. zum Zeitpunkt der Diagnosestellung oder Therapieeinstellung, mehrmals im Jahr stationär aufgenommen werden, wodurch es zu einer Überschätzung der Patientenzahl kommen kann. Die Diagnosedaten der Krankenhäuser für das Anwendungsgebiet Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie sind mit einer sehr hohen Unsicherheit behaftet und werden für die Bestimmung der Prävalenz und der Inzidenz daher nicht herangezogen.

Weitere amtliche Quellen zur Prävalenz der Narkolepsie

Darüber hinaus hat Bioprojet auch nach weiteren öffentlichen Datenquellen bzw. Datenbanken gesucht, die einen Hinweis zur Epidemiologie geben könnten. Das Onlineportal orpha.net (www.orpha.net), das von der EU-Kommission geführt wird und Angaben zu seltenen Erkrankungen veröffentlicht, nennt für die Narkolepsie mit Kataplexie eine Prävalenzrate von 1 – 5 Fälle pro 10 000 Einwohner [41]. Dies entspricht einer Prävalenzrate von 10 – 50 Fällen pro 100.000 Einwohner. In dem aktuellem orpha.net Report von 2015 wird eine Prävalenz von 25 Fällen von Narkolepsie mit Kataplexie pro 100.000 Einwohner angegeben [42].

Die EMA bewilligte am 12.02.2015 (EU/3/15/1444) [43] und am 09.10.2015 (EU/3/15/1547) [44] die Orphan Designation für Mazindol zur Behandlung der Narkolepsie und gab eine

Prävalenzrate von 4 Fällen auf 10.000 EU-Einwohnern an, das einer Prävalenzrate von 40 Fällen auf 100.000 EU-Einwohnern entspricht. Im EPAR von Pitolisant gibt die EMA für Narkolepsie eine Prävalenzrate von 25 – 50 Fällen pro 100.000 Einwohner an [45].

Narkolepsie ist auf der Liste der seltenen Krankheiten des *NIH Genetic and Rare Disease Information Center* aufgeführt [46]. Zusätzlich ist unter dem Eintrag eine Verlinkung zum *NIH National Institute of Neurological Disorders and Stroke* hinterlegt, das eine Prävalenzrate von 1 Erkrankungsfall auf 3.000 US-Amerikaner angibt [47]. Dies entspräche einer Prävalenzrate von 33 Fällen auf 100.000 US-Amerikanern.

Die US-amerikanische *National Organization of Rare Diseases* (NORD) nennt ebenfalls Narkolepsie als seltene Erkrankung [48]. Für die Erkrankung werden verschiedene Prävalenzraten angegeben und darauf hingewiesen, dass die tatsächliche Rate nur schwierig zu ermitteln ist, da die Narkolepsie häufig unterschätzt oder falsch diagnostiziert wird. Für die allgemeine amerikanische Bevölkerung wird eine Rate von 1 Erkrankungsfall auf 2.000 Einwohner benannt. Das würde eine Prävalenzrate von 50 Fällen pro 100.000 US-Einwohner ergeben. Diese Prävalenzrate wird auch von der amerikanischen *Food and Drug Administration* für Narkolepsie angegeben [49].

Angaben aus den Leitlinien und der Literatur zur Prävalenz der Narkolepsie

Sowohl die deutsche S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen“ der DGSM [6] als auch die aktuelle S1-Leitlinie „Narkolepsie“ der DGN [19] zitieren Hublin et al. [50] als untere Grenze für die Prävalenzrate der Narkolepsie mit 26 Fälle auf 100.000 Einwohner. Diese Zahl beruht auf einer großen Kohorten-Studie mit finnischen Zwillingen zur Identifizierung von Narkoleptikern und zur Validierung eines krankheitsspezifischen Fragebogens. Weiterhin beziehen sich die beide deutschen Leitlinien auf die Publikation von Silber et al. aus dem Jahr 2002 [51], in der für den 01.01.1985 eine Prävalenzrate von 56,3 Fälle mit Narkolepsie pro 100.000 Einwohner benannt wird. Weiterhin wird eine separate Prävalenzrate für Narkolepsie mit Kataplexie von 35,8 Fällen auf 100.000 Einwohner aufgeführt [51]. Die europäische Leitlinie der *European Federation of Neurological Society* (EFNS) nennt für Narkolepsie 25 – 40 Fälle pro 100.000 Kaukasier, wobei die zugrundeliegende Quelle nicht genannt wird [32].

Zur Bestimmung der Prävalenz der Narkolepsie interviewten Ohayon et al. [52] 18.980 Personen aus 5 verschiedenen Ländern (Großbritannien, Deutschland, Italien, Portugal, Spanien) per Telefon. Dabei betraf die Anzahl der Erkrankungen 47 Fälle auf 100.000 Einwohner.

Longstreth et al. [53] betrachteten verschiedene Publikation zur Epidemiologie der Narkolepsie. Viele Umfragen basieren auf Eigenangaben der Befragten, wodurch es zu einer möglichen Überschätzung kommen kann. Ungeachtet dessen geben die Autoren eine Prävalenzrate zwischen 25 und 50 Erkrankungsfälle mit Narkolepsie pro 100.000 Einwohner an.

Wing et al. [54] haben die Prävalenz der Narkolepsie unter Chinesen in Hongkong in einer allgemeinen Bevölkerungsstudie mit Hilfe einer Telefonbefragung bestimmt. Die Prävalenzrate wurde auf 34 Fälle pro 100.000 Einwohner geschätzt, wobei in der Studie nur 3 Narkoleptiker nachweislich identifiziert werden konnten.

In einem aktuellen Review aus 2014 von Partinen et al. [55] wurde eine mittlere Prävalenzrate anhand einer Auswahl von den aussagekräftigsten epidemiologischen Studien geschätzt. Daraus ergaben sich 30 Fälle mit Narkolepsie auf 100.000 Einwohner. Unter den herangezogenen Studien waren vier Studien aus Europa: Hublin et al. (1994), Ohayon et al. (1996), Ohayon et al. (2002) und Ondzé et al. (1998) (s. Abbildung 3-3).

	Number, (age range), population	Methods	Prevalence per 100 000 (95% CI)
Honda (1979) ²⁴	12 469 (12–16) Japan	Population sample of children, questionnaire, personal interview	160 (9–230)
Wilner et al (1988) ²⁵	1800 (30–57) Israeli Jewish population	Hospital patient sample, PSG, HLA typing	0.23 (NA)
al Rajeh et al (1993) ²⁶	23 227 (all ages) Saudi Arabia	Population sample, personal interview, clinical examination	4 (0–13)
Hublin et al (1994) ²⁷	11 354 (33–60) Finland	Population sample, questionnaire, UNS, phone interview, exam, PSG, HLA typing	26 (0–56) with cataplexy
Ohayon et al (1996) ²⁸	4972 (15–100) United Kingdom	Population sample, telephone survey	40 (0–96)
Ondzé et al (1998) ²⁹	13 058 (15+) France	Patients consulting their physicians, questionnaire, phone interview	21 (4–62)
Silber et al (2002) ³⁰	Census data of Minnesota, USA	Patients medical records; incidence 1.4 (0.95–1.9)/100 000 people/year	56 (42–73); 36 (25–50) with cataplexy
Wing et al (2002) ³¹	9851 China Hong Kong	Population sample, phone interview, UNS, examination, PSG, HLA typing	34 (10–117) with cataplexy
Ohayon et al (2002) ³²	18 980, UK, Germany, Italy, Portugal, Spain	Population samples, telephone surveys	47 (22–90) [§]
Shin et al (2008) ³³	20 407 (14–19), South Korea	Student population, questionnaire, phone interview, UNS, PSG, HLA typing	15 (0–31) with cataplexy
Heier et al (2009) ³⁴	8992 (20–60) Norway	Population sample, phone interview, UNS, examination, PSG, HLA typing	22 (3–80)* with cataplexy

Exam=clinical examination. NA=not applicable, not given, or cannot be calculated. PSG=polysomnographic sleep studies. UNS=Ullanlinna Narcolepsy Score. * The CI was not originally given and we have computed the binomial CI from the publication.

Table 1: Reported prevalence rates of narcolepsy

Abbildung 3-3: Tabellarische Übersicht der Prävalenzrate auf 100.000 Einwohner aus einem aktuellen Review von Partinen et al. [55]

Tabelle 3-2: Tabellarische Darstellung der Prävalenzrate aus den identifizierten Quellen

Land/Region	Autor (Quelle)	Prävalenzrate Narkolepsie
Deutschland	DGN [19]	26 – 50 pro 100.000 Einwohner ¹
	DGSM [6]	26 – 50 pro 100.000 Einwohner ¹
Europa	Hublin et al. [50]	26 – 50 pro 100.000 Einwohner
	EMA [45]	25 – 50 pro 100.000 Einwohner
	EMA [43, 44]	40 pro 100.000 Einwohnern
	NGC [32]	25 – 40 pro 100.000 Kaukasier
	orpha.net [41]	25 pro 100.000 Einwohner (mit Kataplexie) ²
	Ohayon et al [52]	47 pro 100.000 Einwohner
Europa, USA	Partinen et al. [55]	30 pro 100.000 Einwohner
USA	Longstreth et al. [53]	25 – 50 pro 100.000 US-Einwohner
	Silber et al. [51]	56,3 pro 100.000 Einwohner 35,8 pro 100.000 Einwohner (mit Kataplexie)
	NIH National Institute of Neurological Disorders and Stroke [47]	33 pro 100.000 US-Einwohnern
	NORD [48]	50 pro 100.000 Einwohnern
	FDA [49]	50 pro 100.000 US-Einwohner
	Spanne für Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie	25 – 50 pro 100.000 Einwohner
¹ Hublin et al. (1994)		
² Für Narkolepsie ohne Kataplexie sind bei orpha.net keine Daten bekannt.		

Fazit der Prävalenz der Erkrankung in Deutschland

Die aktuellsten Kennzahlen und Faustformeln des Bundesversicherungsamtes geben 70.728.000 GKV-Versicherte für Deutschland an [56]. Anhand der identifizierten Literaturquellen aus Tabelle 3-2 kann eine einheitliche Spanne für Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie von 25 – 50 Fällen pro 100.000 Einwohnern erhoben werden, sodass sich 17.682 – 35.364 GKV-Patienten für Narkolepsie ergeben.

Im Jahr 2015 waren insgesamt 70.728.000 Personen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert (Stand: März 2016) [56]. Um die Anzahl der erwachsenen Personen im Alter von ≥ 18 Jahre zu berechnen, ist die Altersgruppe der GKV-Versicherten unter 15 Jahre (8.901.313 Personen) sowie der Anteil von 60 % (3/5) aus der Altersgruppe der 15- bis unter 20-Jährigen der Versicherten (60 % von 3.577.453 = 2.146.471 Personen) von der Gesamtzahl der GKV-Versicherten abzuziehen [57]. Insgesamt umfasst die für die weitere Berechnung der relevanten GKV-Population somit 59.680.215 erwachsene Versicherte ≥ 18 Jahre.

Basierend auf den genannten Quellen aus Tabelle 3-2 ist es jedoch nicht möglich Narkolepsiepatienten mit oder ohne Kataplexie zu unterscheiden. Zum einen handelt es sich teilweise um Befragungen und keine gesicherten Diagnosen und zum anderen ist es teilweise nicht ersichtlich, ob die Symptome differenziert erfragt wurden. Somit kann anhand der Literaturquellen aus Tabelle 3-2 nur eine Spanne für Narkolepsie angegeben werden und nicht zwischen mit oder ohne Kataplexie differenziert werden. Allerdings gibt es Schätzungen, dass 70 % bis 90 % der Patienten im Laufe ihrer Erkrankung an Kataplexie leiden [5]. Überträgt man diese Spanne auf die Erwachsenen in der GKV mit Narkolepsie so ergibt sich eine Spanne von 10.444 – 26.856 Narkolepsiepatienten mit Kataplexie und 2.984 – 4.476 Patienten ohne Kataplexie. Insgesamt sind die Spannen mit einer sehr hohen Unsicherheit behaftet.

Tabelle 3-3: Tabellarische Darstellung der Prävalenzrate für Deutschland hochgerechnet

	GKV-Versicherte in Deutschland
Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie 25 – 50 pro 100.000	17.682 – 35.364 ²
davon Erwachsene in der GKV mit Narkolepsie 59.680.215 [57]	14.920 – 29.840 ³
davon mit Kataplexie 70% – 90% [5]	10.444 – 26.856
davon ohne Kataplexie 10 % – 30 % [5]	2.984 – 4.476

Angaben aus den Leitlinien und der Literatur zur Inzidenz der Narkolepsie

Informationen über die Inzidenz zur Narkolepsie sind sehr stark begrenzt. In einer Studie von Silber et al. [51] wurde die Inzidenz bei Narkolepsiepatienten mit oder ohne Kataplexie erhoben. Hierbei wurden 1,37 Fälle auf 100.000 Einwohner für Narkolepsie ohne Kataplexie und 0,74 Fälle auf 100.000 Einwohner für Narkolepsie mit Kataplexie anhand einer Umfrage des Rochester Epidemiology Project berechnet. Das Rochester Epidemiology Project ist eine Zusammenarbeit von Kliniken, Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen im Südosten Minnesota.

Im Jahr 2009 breitete sich in Nordamerika die sogenannte Schweingrippe aus, verursacht durch Influenza-A-Virus H1N1 (A/H1N1). H1N1 ist ein Subtyp des Influenzavirus, der sowohl bei Enten, Menschen und Schweinen vorkommt, als auch bei zahlreichen anderen Säugetierarten sowie Truthähnen. Infolge der H1N1-Pandemie fand auf Empfehlung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine umfangreiche Impfung in der Bevölkerung statt

² Hochgerechnet auf 70.728.000 GKV-Versicherte entnommen aus den Kennzahlen und Faustformeln des Bundesversicherungsamtes (Stand: Juni 2015) [56]

³ Hochgerechnet auf 59.680.215 erwachsene GKV-Versicherte \geq 18 Jahre anhand der Statistik über Versicherte gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stichtag jeweils zum 1. Juli des Jahres) [57]

[58]. Nach der H1N1-Pandemie aus dem Jahr 2009 wurde 2010 in mehreren europäischen Ländern eine Erhöhung der Inzidenz von Narkolepsie, vor allem bei jungen Menschen (< 18 Jahre), berichtet. Anfang 2010 wurde bei einer außergewöhnlich hohen Anzahl von finnischen Kindern vermehrt exzessive Tagesschläfrigkeit (EDS) und Kataplexie beobachtet [59]. Dabei stieg die jährliche, durchschnittliche Inzidenz bei Patienten unter 18 Jahren von 0,31 Fälle auf 5,3 Fälle pro 100.000 Einwohner an, wobei die Inzidenzrate bei Erwachsenen aus 2010 ähnlich der zwischen den Jahren 2002-2009 (0,87 Fälle pro 100.000 Einwohner) war [60].

In einer deutschen retrospektiven Studie wurden Daten von insgesamt 1.198 Patienten mit der ICD-10-Kodierung G47.4 (Narkolepsie und Kataplexie) aus 233 Schlafzentren in unterschiedlichen Zeiträumen der Pandemie ausgewertet: vor der Pandemie (1. Januar 2007 – 30. März 2007), in der pandemischen Phase vor der Impfung (1. April 2009 – 31. Oktober 2009), in der pandemischen Phase während der Massenimpfung (1. November 2009 – 30. Juni 2010) und nach der Pandemie (01. Juli 2010 – 31. Dezember 2011). Bei Kindern und Jugendlichen (0 – 17 Jahre) stieg die Anzahl von diagnostizierten Fällen vor der Pandemie von 10 auf 41 Fälle nach der Pandemie an. Dies entspricht einem Anstieg der Inzidenzrate von 0,07 auf 0,31 pro 100.000 Einwohner pro Jahr [61]. Es ist zu berücksichtigen, dass die H1N1-Impfungsrate in der deutschen Bevölkerung relativ gering war und nur 8,1 % entsprach. In der Altersgruppe 14 – 17 Jahre betrug die Impfungsrate sogar nur 4,0 % [61]. Zudem ist unklar, ob Narkolepsiepatienten sowohl mit als auch ohne Kataplexie in die Betrachtung eingeschlossen wurden.

Tabelle 3-4: Tabellarische Darstellung der Inzidenzrate aus den identifizierten Quellen

Land/Region	Autor (Quelle)	Prävalenzrate Narkolepsie
Deutschland	Oberle et al. 2015 [61]	0,07 – 0,31 pro 100.000 Einwohner (< 18 Jahre)
Europa	Partinen et al. 2012 [60]	0,31 – 5,3 pro 100.000 Einwohner (< 18 Jahre) 0,87 pro 100.000 Einwohner (Erwachsene)
USA	Silber et al. [51]	1,37 pro 100.000 Einwohner (ohne Kataplexie) 0,74 pro 100.000 Einwohner (mit Kataplexie)
Spanne für Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie		0,07 – 5,3 pro 100.000 Einwohner (< 18 Jahre)

Fazit der Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Zur Inzidenz der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie können keine genauen Angaben gemacht werden. Zum einen ist abzuwarten, ob noch weitere Erkrankungen aufgrund der H1N1-Impfung auftreten und dauerhaft bestehen bleiben, zum anderen handelt es sich bei der Pandemie um eine Ausnahmesituation, die nicht dem üblichen Krankheitsbild entspricht.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu

erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Änderung der Prävalenz/Inzidenz

Aufgrund der hohen Unsicherheit können keine Angaben zu der Änderung der Prävalenz und Inzidenz der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre gemacht werden.

Im weiteren Vorgehen wird davon ausgegangen, dass die Narkolepsie eine chronische und seltene Erkrankung ist und die Prävalenz und Inzidenz über lange Sicht gleich bleibt. Zudem wurde in der errechneten Spanne der Prävalenzrate zur Narkolepsie bereits eine Unsicherheit berücksichtigt.

Es wird davon abgesehen zu diskutieren unter welchen Voraussetzungen die Literaturdaten, die aus verschiedenen Jahren erhoben wurden, auf den aktuellen Versorgungskontext in Deutschland übertragbar sind, weil die Schätzungen mit einer großen Unsicherheit behaftet sind und die Prävalenz mit einer sehr großen Spanne angegeben ist.

Tabelle 3-5: Entwicklung der Prävalenz zur Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie innerhalb der nächsten fünf Jahre bezogen auf GKV-Patienten in Deutschland

Jahr	2016	2017	2018	2019	2020
Prävalenz	25 – 50 pro 100.000				
GKV-Patienten ⁴ mit Narkolepsie	14.920 – 29.840	14.920 – 29.840	14.920 – 29.840	14.920 – 29.840	14.920 – 29.840
<i>mit Kataplexie</i>	10.444 – 26.856	10.444 – 26.856	10.444 – 26.856	10.444 – 26.856	10.444 – 26.856
<i>ohne Kataplexie</i>	2.984 – 4.476	2.984 – 4.476	2.984 – 4.476	2.984 – 4.476	2.984 – 4.476

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln –

⁴ Unter der Annahme, dass die Anzahl der erwachsenen GKV-Versicherten (59.680.215) konstant bleibt [56, 57].

(http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Wakix [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie.	17.025 – 34.050 ⁵	14.920 – 29.840 ⁶
<i>Narkolepsie mit Kataplexie</i>	11.917 – 30.645 ⁵	10.444 – 26.856
<i>Narkolepsie ohne Kataplexie</i>	3.405 – 5.107 ⁵	2.984 – 4.476

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Prävalenz und Inzidenz der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie wurden wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben hergeleitet und auf die Patienten in der GKV hochgerechnet.

Es ergibt sich eine Spanne für die Gesamtpopulation von 14.920 – 29.840 GKV-Patienten in dem Anwendungsgebiet Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie.

Die Zielpopulation von Pitolisant umfasst zwei verschiedenen Patientenpopulationen: zum einen Erwachsene mit Narkolepsie ohne Kataplexie (Narkolepsie Typ 2) und zum anderen Erwachsene mit Narkolepsie mit Kataplexie (Narkolepsie Typ 1). Der Anteil der Narkolepsiepatienten mit Kataplexie beträgt ca. 70 – 90 % [5], wodurch sich zwei unterschiedliche Spannen für beide Teilpopulationen in Tabelle 3-6 ergeben.

Insgesamt sind die Spannen mit einer sehr hohen Unsicherheit behaftet, da die Dunkelziffer aufgrund von Fehldiagnosen oder nicht-diagnostizierte Fällen bei Narkolepsie sehr hoch ist

⁵ Nach Angaben des Zensus 2011 stellen die unter 18-Jährigen 16,4 % der Bevölkerung in Deutschland dar [46]. Zieht man diesen Anteil von der Gesamtbevölkerung (81.459.000 Millionen Personen am 30.06.2015[62]) ab, umfasst die Gruppe der Erwachsenen 68.099.724 Millionen Personen.

⁶ Hochgerechnet auf 59.680.215 erwachsene GKV-Versicherte (≥ 18 Jahre) [56, 57].

[19]. Des Weiteren sind die Prävalenzraten aus der Literatur teilweise sehr ungenau, da nicht immer nachvollziehbar ist, ob Patienten mit oder ohne Kataplexie in den telefonischen Interviews berücksichtigt wurden und welche Altersgruppe, z. B. Patienten unter 18 Jahre, ebenfalls kontaktiert wurden.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Wakix®	Erwachsene mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie	Nicht quantifizierbar, aber mindestens mit einem beträchtlichen Zusatznutzen	14.920 – 29.840

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ergibt sich aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet und ist der Produktinformation entnommen [23].

Die Anzahl der GKV-Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, ist identisch mit der in Tabelle 3-6 angegebene Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw.

Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Beschreibung der Erkrankung und die Ursachen der Erkrankungen erfolgt anhand medizinischer Fachbücher, der deutschen S3- und S1-Leitlinie und der *International Classification of Sleep Disorders 3 (ICSD-3)*.

Die Zielpopulation für die Anwendung von Pitolisant wurde anhand der relevanten Angaben in der Produktinformation von Wakix[®] charakterisiert.

Den epidemiologischen Daten liegen unterschiedliche Quellen zugrunde. Zum einen wurden aus den relevanten Leitlinien zitiert und die dort genannten Quellen nach dem Schneeballprinzip entsprechend ergänzt. Zum anderen wurden öffentliche Quellen der nationalen (z. B. Gesundheitsberichterstattung des Bundes) und internationalen (z. B. EMA, FDA) Behörden herangezogen (Suchbegriffe: „Narkolepsie“, „narcolepsy“, „Kataplexie“, „cataplexy“). Die verwendeten Quellen wurden in dem Zeitraum vom 06. – 10. Juni 2016 identifiziert. Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

Für die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurden die als relevant identifizierten Publikationen verwendet. Zusätzlich wurde für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV die vom G-BA vorgegebene Quelle berücksichtigt.

Für die Herleitung des therapeutischen Bedarfs wurden die relevanten Fachinformationen hinzugezogen. Zusätzlich wurde auf relevante Publikationen Bezug genommen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Daniels E, King MA, Smith IE, Shneerson JM (2001): Health-related quality of life in narcolepsy. *Journal of sleep research*; 10(1):75-81.
2. Grossmann A (Editorial Director Medicine) (2013): Eintrag aus: *Psyhyrembel - Klinisches Wörterbuch 2013 - Narkolepsie*. Berlin, Boston: Walter de Gruyter GmbH.
3. Steinberg R, Weeß HG, Landwehr R (2010): *Schlafmedizin - Grundlagen und Praxis* (2. Auflage). UNI-MED Verlag AG Bremen - London - Boston. S. 85-89.
4. American Academy of Sleep Medicine (2007): *Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events*. [Zugriff: 21.01.2016]. URL: http://www.nswo.nl/userfiles/files/AASM%20-%20Manual%20for%20the%20Scoring%20of%20Sleep%20and%20Associated%20Events%20-%202005-2007_2.pdf.
5. Stuck BA, Maurer JT, Schredl M, Weeß HG (2013): *Praxis der Schlafmedizin* (2. Auflage). Springer Verlag Berlin Heidelberg. S. 182-191.
6. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) (2009): *S3-Leitlinie - Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen*. [Zugriff: 17.05.2016]. URL: http://www.dgsm.de/downloads/akkreditierung_ergebnisqualitaet/S3-Leitlinie_Nicht_erholsamer_Schlaf-Schlafstoerungen.pdf.
7. Knudsen S, Jennum PJ, Alving J, Sheikh SP, Gammeltoft S (2010): Validation of the ICSD-2 criteria for CSF hypocretin-1 measurements in the diagnosis of narcolepsy in the Danish population. *Sleep*; 33(2):169-76.
8. Overeem S, Mignot E, van Dijk JG, Lammers GJ (2001): Narcolepsy: clinical features, new pathophysiologic insights, and future perspectives. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*; 18(2):78-105.
9. Thorpy MJ, Dauvilliers Y (2015): Clinical and practical considerations in the pharmacologic management of narcolepsy. *Sleep medicine*; 16(1):9-18.
10. Deutsche Narkolepsie-Gesellschaft e. V. (DNG) (2007): *Narkolepsie - Eine Information für Patienten, Angehörige und Ärzte*. [Zugriff: 24.05.2016]. URL: <http://www.dng-ev.de/fileadmin/PDF/narkolepsie.pdf>.
11. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (2015): *ICD-10-GM Version 2016 - Systematisches Verzeichnis*. [Zugriff: 17.12.2015]. URL: http://www.dimdi.de/static/de/klassi/aktuelles/news_0388.html_319159480.html.
12. American Academy of Sleep Medicine (2014): *International Classification of Sleep Disorders – Third Edition (ICSD-3)*
13. Bundesministerium für Arbeit und Soziales (2009): *Versorgungsmedizin-Verordnung - Versorgungsmedizinische Grundsätze*. Stand: September 2015. [Zugriff: 17.12.2015]. URL: <http://www.bmas.de/SharedDocs/Downloads/DE/PDF-Publikationen/k710-versorgungsmid-verordnung.pdf?blob=publicationFile&v=3>.
14. Mayer G, Kotterba S (2001): *Narkolepsie - Diagnose und Therapie*. [Zugriff: 08.01.2015]. URL: <https://www.aerzteblatt.de/pdf/98/5/a249.pdf>.

15. Jennum P, Ibsen R, Knudsen S, Kjellberg J (2013): Comorbidity and mortality of narcolepsy: a controlled retro- and prospective national study. *Sleep*; 36(6):835-40.
16. Ohayon M (2013): Narcolepsy is complicated by high medical and psychiatric comorbidities: a comparison with the general population. *Sleep medicine*; 14(6):488-92.
17. Inocente CO, Gustin MP, Lavault S, Guignard-Perret A, Raoux A, Christol N, et al. (2014): Depressive feelings in children with narcolepsy. *Sleep medicine*; 15(3):309-14.
18. Fortuyn HA, Mulders PC, Renier WO, Buitelaar JK, Overeem S (2011): Narcolepsy and psychiatry: an evolving association of increasing interest. *Sleep medicine*; 12(7):714-9.
19. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) (2012): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Kapitel Schlafstörungen - Narkolepsie (Entwicklungsstufe: S1, Stand: 21.08.2015). [Zugriff: 09.12.2015]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-056l_S1_Narkolepsie_2012_verlaengert.pdf.
20. Dodel R, Peter H, Walbert T, Spottke A, Noelker C, Berger K, et al. (2004): The socioeconomic impact of narcolepsy. *Sleep*; 27(6):1123-8.
21. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) (2007): Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale). [Zugriff: 26.01.2016]. URL: <http://www.dgsm.de/downloads/fachinformationen/frageboegen/ess.pdf>.
22. Schlafzentrum Ruhrgebiet (2016): Behandlungsspektrum - Testverfahren. [Zugriff: 04.01.2016]. URL: <http://www.schlafzentrum-ruhrgebiet.de/behandlungsspektrum/testverfahren.php#Multipler-Wachheitstest>.
23. Bioprojet Pharma (2016): Produktinformation - Wakix[®] 4,5 mg / 18 mg Filmtabletten. Stand: 13.04.2016. [Zugriff: 24.06.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002616/WC500204746.pdf.
24. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH (2012): Modafinil-neuraxpharm 100, 200 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2014 [Zugriff: 15.12.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. Volkow ND, Fowler JS, Logan J, Alexoff D, Zhu W, Telang F, et al. (2009): Effects of modafinil on dopamine and dopamine transporters in the male human brain: clinical implications. *Jama*; 301(11):1148-54.
26. Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ, Arnulf I, Mayer G, Rodenbeck A, et al. (2013): Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *The Lancet Neurology*; 12(11):1068-75.
27. Uguen M, Perrin D, Belliard S, Ligneau X, Beardsley PM, Lecomte JM, et al. (2013): Preclinical evaluation of the abuse potential of Pitolisant, a histamine H(3) receptor inverse agonist/antagonist compared with Modafinil. *British journal of pharmacology*; 169(3):632-44.
28. Cephalon (2008): Roter-Hand-Brief: Mitteilung an die Angehörigen der Heilberufe zum Zusammenhang von Vigil[®] (Modafinil) mit schwerem Hautausschlag und psychischen Symptomen. [Zugriff: 05.01.2016]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2008/info-vigil.pdf?__blob=publicationFile&v=2.
29. European Medicines Agency (EMA) (2010): Press Release - European Medicines Agency recommends restricting the use of modafinil. [Zugriff: 19.05.2016]. URL:

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/07/WC500094976.pdf.
30. Cephalon (2011): Roter-Hand-Brief: Mitteilung an die Angehörigen der Heilberufe zur Einschränkung der Anwendungsgebiete für Modafinil. [Zugriff: 05.01.2016]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2011/rhb-vigil.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
 31. Morgenthaler TI, Kapur VK, Brown T, Swick TJ, Alessi C, Aurora RN, et al. (2007): Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep*; 30(12):1705-11.
 32. European Federation of Neurological Society (EFNS) (2011): Management of narcolepsy in adults. [Zugriff: 23.05.2016]. URL: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=34901&search=narcolepsy>.
 33. UCB Pharma GmbH (2005): Xyrem® 500 mg/ml Lösung zum Einnehmen; Fachinformation. Stand: September 2015 [Zugriff: 15.12.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 34. Sarkanen T, Niemela V, Landtblom AM, Partinen M (2014): Psychosis in patients with narcolepsy as an adverse effect of sodium oxybate. *Frontiers in neurology*; 5:Article 136.
 35. UCB Pharma GmbH (2010): Rote-Hand-Brief: Risiko von Dosierungsfehlern mit Xyrem® (Natriumoxybat) aufgrund einer Verwechslungsmöglichkeit zwischen Gramm (g) und Milliliter (ml). [Zugriff: 05.01.2016]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2010/rhb-xyrem.pdf?__blob=publicationFile&v=5.
 36. Novartis Pharma GmbH (1997): Ritalin® 10 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: Oktober 2104 [Zugriff: 15.12.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 37. Dolorgiet GmbH & Co.KG (1984): Anafranil® 10 mg, überzogene Tabletten, Anafranil® 25 mg, überzogene Tabletten, Anafranil® 75 mg retard, Retardtabletten; Fachinformation. Stand: Februar 2015 [Zugriff: 23.05.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 38. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2014): Leitfaden zur Anzeige eines Arzneimittel-Härtefallprogramms nach Arzneimittel-Härtefall-Verordnung (AMHV), Version 1.2 vom 25. März 2014. [Zugriff: 14.03.2016]. URL: http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/klin-pr/compUse/BfArM-LeitfadenZuArzneimittel-Haertefallprogrammen.pdf;jsessionid=BBA0764C3FE21E4D2E48B4A1ABC91B07.1_cid350?__blob=publicationFile&v=4.
 39. Schwartz JC (2011): The histamine H3 receptor: from discovery to clinical trials with pitolisant. *British journal of pharmacology*; 163(4):713-21.
 40. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (gbe-Bund) (2016): Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Fälle, Berechnungs- und Belegungstage, durchschnittliche Verweildauer). Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungsort, Alter, Geschlecht, Verweildauer. [Zugriff: 09.06.2016]. URL: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/XWD_PROC?XWD_210/2/XWD_CUBE.DRI_LL/XWD_238/D.000/3722.
 41. orpha.net (2016): ORPHA2073: Narcolepsy-cataplexy. [Zugriff: 14.01.2016]. URL: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3637&Disease_Disease_Search_diseaseGr

- [oup=narcolepsy&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease%28s%29/group%20of%20diseases=Narcolepsy-cataplexy&title=Narcolepsy-cataplexy&search=Disease_Search_Simple.](#)
42. orpha.net (2016): Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. [Zugriff: 04.05.2016]. URL: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf.
 43. European Medicines Agency (EMA) (2015): EU/3/15/1444 Public summary of opinion on orphan designation - Mazindol for the treatment of narcolepsy. [Zugriff: 18.01.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2015/04/WC500185235.pdf.
 44. European Medicines Agency (EMA) (2015): EU/3/15/1547 Public summary of opinion on orphan designation - Mazindol for the treatment of narcolepsy. [Zugriff: 18.01.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2015/11/WC500196608.pdf.
 45. European Medicines Agency (EMA) (2015): Assessment report - Wakix (International non-proprietary name: pitolisant) Procedure No. EMEA/H/C/002616/0000. [Zugriff: 17.05.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002616/WC500204749.pdf.
 46. NIH Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) (2015): Narcolepsy - Overview. [Zugriff: 15.01.2016]. URL: <https://rarediseases.info.nih.gov/gard/7162/narcolepsy/resources/1>.
 47. NIH National Institute of Neurological Disorders and Stroke (2016): Narcolepsy Fact Sheet. [Zugriff: 15.04.2016]. URL: http://www.ninds.nih.gov/disorders/narcolepsy/detail_narcolepsy.htm.
 48. National Organization for Rare Disorders (NORD) (2012): Narcolepsy. [Zugriff: 15.01.2016]. URL: <http://rarediseases.org/rare-diseases/narcolepsy/>.
 49. Food and Drug Administration (FDA) (2014): The Voice of the Patient - Narcolepsy. [Zugriff: 15.01.2016]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/forindustry/userfees/prescriptiondruguserfee/ucm402907.pdf>.
 50. Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M, Heikkila K (1994): The Ullanlinna Narcolepsy Scale: validation of a measure of symptoms in the narcoleptic syndrome. *Journal of sleep research*; 3(1):52-9.
 51. Silber MH, Krahn LE, Olson EJ, Pankratz VS (2002): The epidemiology of narcolepsy in Olmsted County, Minnesota: a population-based study. *Sleep*; 25(2):197-202.
 52. Ohayon MM, Priest RG, Zulley J, Smirne S, Paiva T (2002): Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. *Neurology*; 58(12):1826-33.
 53. Longstreth Jr. WT, Koepsell TD, Ton TG, Hendrickson AF, van Belle G (2007): The epidemiology of narcolepsy. *Sleep*; 30(1):13-26.
 54. Wing YK, Li RH, Lam CW, Ho CK, Fong SY, Leung T (2002): The prevalence of narcolepsy among Chinese in Hong Kong. *Annals of neurology*; 51(5):578-84.

55. Partinen M, Kornum BR, Plazzi G, Jennum P, Julkunen I, Vaarala O (2014): Narcolepsy as an autoimmune disease: the role of H1N1 infection and vaccination. *The Lancet Neurology*; 13(6):600-13.
56. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2016): Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln (Stand: März 2016). [Zugriff: 31.03.2016]. URL: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Maerz_2016.pdf.
57. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2015): Statistik über Versicherte gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stichtag jeweils zum 1. Juli des Jahres). [Zugriff: 12.02.2016]. URL: <http://www.bmg.bund.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.
58. World Health Organisation (WHO) (2013): Evolution of a pandemic A(H1N1) 2009. [Zugriff: 19.01.2016]. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/78414/1/9789241503051_eng.pdf.
59. Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, Vaarala O, Kirjavainen T, Sundman J, et al. (2012): AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. *PloS one*; 7(3):e33536.
60. Partinen M, Saarenpaa-Heikkila O, Ilveskoski I, Hublin C, Linna M, Olsen P, et al. (2012): Increased incidence and clinical picture of childhood narcolepsy following the 2009 H1N1 pandemic vaccination campaign in Finland. *PloS one*; 7(3):e33723.
61. Oberle D, Drechsel-Bauerle U, Schmidtman I, Mayer G, Keller-Stanislawski B (2015): Incidence of Narcolepsy in Germany. *Sleep*; 38(10):1619-28.
62. Statistisches Bundesamt (2016): Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 (Stand: 30.06.2015). [Zugriff: 31.03.2016]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pitolisant (Wakix [®])	Erwachsene mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie	1x täglich	kontinuierlich (365)	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend	-	-	-	-
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zur Behandlungsdauer basieren auf der Produktinformation von Pitolisant [1].

Da in der Produktinformation zu Pitolisant keine maximale Therapiedauer angegeben ist und es sich bei der Behandlung mit Pitolisant um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen. Folglich ergeben sich 365 Behandlungstage pro Patient pro Jahr. Als Behandlungsmodus schreibt die Produktinformation zu Pitolisant vor, die Tagesgesamtosis als Einzeldosis am Morgen während des Frühstücks einzunehmen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pitolisant (Wakix®)	Erwachsene mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie	1x täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend	-	-	-
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pitolisant (Wakix®)	Erwachsene mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie	365	1 Filmtablette à 4,5 mg – 2 Filmtabletten à 18 mg (4,5 – 36 mg)	365 à 4,5 mg – 730 Filmtabletten à 18 mg (1.642,5 – 13.140 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend	-	-	-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Laut Produktinformation [1] sollte Pitolisant in Abhängigkeit vom individuellen Ansprechen des Patienten und der individuellen Verträglichkeit in der niedrigsten wirksamen Dosis angewendet werden. Nachfolgend wurden die in der Produktinformation empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wurde verzichtet, da es sich bei der Therapie mit Pitolisant um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt.

Gemäß Produktinformation kann die Dosis jederzeit nach Ermessen des Arztes und gemäß dem Ansprechen des Patienten verringert (bis auf 4,5 mg pro Tag) oder erhöht (auf bis zu 36 mg pro Tag) werden. Folglich ergibt sich eine Verbrauchsspanne von 4,5 mg bis 36 mg täglich. Dies entspricht 365 Tabletten à 4,5 mg bis 730 Tabletten à 18 mg pro Jahr (= 1 Tablette à 4,5 mg x 365 Tage bis 2 Tabletten à 18 mg x 365 Tage) mit insgesamt 1.642,5 – 13.140 mg (= 4,5 mg x 365 Tage bis 36 mg x 365 Tage).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Pitolisant (Wakix®)	Wakix®, 4,5 mg, 30 Filmtabletten, PZN= 11617117 AVP: 598,89 €	564,57 €
	Wakix®, 18 mg, 30 Filmtabletten, PZN= 11617123 AVP: 598,89 €	564,57 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nicht zutreffend	-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der vom pU festgelegte Abgabepreis (ApU) beträgt zur Markteinführung 465,00 € für eine Packung mit 30 Filmtabletten mit jeweils 4,5 mg oder 18 mg Wirkstärke. Nach Berechnung des Großhandelszuschlags (3,15 % vom ApU bis auf maximal 37,80 € und mit einem Festzuschlag von 0,70 €) sowie des Apothekenzuschlags (3 % vom Apothekeneinkaufspreis und mit einem Festzuschlag von 8,51 €) beträgt der resultierende Apothekenverkaufspreis inkl. Mehrwertsteuer von 19 % für eine Packung 598,89 € auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung [2]. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden zur

Ermittlung der tatsächlichen Kosten von dem jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Herstellerrabatt nach §130a Abs. 1 SGB V (aktuell 7 % aufgrund des Unterlagenschutz nach §24b Abs. 1 Satz 3 AMG für neu zugelassene Anwendungsgebiete)
- Apothekenabschlag nach §130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate).

Somit ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 564,57 € (= 598,89 € - 32,55 € - 1,77 €).

Tabelle 3-12: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für ein Behandlungsjahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)	AM-Kosten pro Patient pro Jahr ⁷
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pitolisant (Wakix®)	Erwachsene mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie	Wakix®, 4,5 mg, 30 Filmtabletten, PZN= 11617117 AVP: 598,89 €	564,57 €	365 à 4,5 mg – 730 Filmtabletten à 18 mg (12,17 – 24,33 Packungen)	6.868,94 € - 13.737,87 €
		Wakix®, 18 mg, 30 Filmtabletten, PZN= 11617123 AVP: 598,89 €	564,57 €		
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht zutreffend	-	-	-	-	-

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten in Tabelle 3-12 wurde zunächst anhand des Verbrauchs die Anzahl an Packungen ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

⁷ Berechnung erfolgt mit der ungerundeten Packungsanzahl.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pitolisant (Wakix®)	Erwachsene mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend	-	-	-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Da es sich bei Pitolisant um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß §35a Abs. 1 Satz 10 SGB V handelt, gilt der Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt und muss nicht gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie erbracht werden. Somit können per Definition keine im Sinne der Modulvorlage des G-BA regelhaften Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. In der Folge sind für Pitolisant keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Darüber hinaus sind gemäß G-BA-Vorgaben lediglich direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen) und ärztliche Honorarleistungen [3]. Laut Produktinformation von Pitolisant fallen keine zusätzlichen Leistungen zu Lasten der GKV gemäß dieser Definition an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben entfallen entsprechend der oben genannten Begründung.

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-6 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-7 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pitolisant (Wakix [®])	Erwachsene mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend	-	-	-	-

Die nachfolgende Tabelle 3-16 gibt einen Überblick über die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr und die durch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehenden Zusatzkosten.

Tabelle 3-16: Zusammensetzung der Jahrestherapiekosten pro Patient und pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pitolisant (Wakix [®])	Erwachsene mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie	6.868,94 € - 13.737,87 €	-	6.868,94 € - 13.737,87 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend	-	-	-	-

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen

nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pitolisant (Wakix [®])	Erwachsene mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie	6.868,94 € - 13.737,87 €	102.484.585 € - 409.938.041 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
nicht zutreffend ^b	-	-	-
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>^b Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.</p>			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Pitolisant ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie. Bei Pitolisant handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, für das es bisher keine zufriedenstellende Behandlung gibt.

Im Rahmen des Härtefallprogramms in Deutschland wird Pitolisant derzeit bei 78 Patienten (Stand: 11.07.2016) in Fällen des Therapieversagens, der Kontraindikation oder Unverträglichkeit anderer pharmakologischer Behandlungen eingesetzt und bildet somit die

unterste Grenze des Versorgungsanteils. Nach dem Inverkehrbringen von Pitolisant in Deutschland werden auch, entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebietes, Narkolepsiepatienten, die nicht den Kriterien des Härtefallprogramms entsprachen, die neue Therapiemöglichkeit in Anspruch nehmen. Weiterhin sind neben Pitolisant in Teilen des Anwendungsgebietes noch vier weitere Arzneimittel zugelassen, die gegebenenfalls in Teilen des Anwendungsgebietes eine Therapiealternative in der Behandlung darstellen können und weiterhin einen gewissen Marktanteil einnehmen werden.

Aufgrund der nicht zufriedenstellenden Therapieoptionen in der Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie gibt es zudem eine Vielzahl von Arzneimitteln, die außerhalb des Anwendungsgebietes Off-Label eingesetzt werden [4, 5]. Eine Abgrenzung der zugrundeliegenden Erkrankung anhand von Verwaltungsdaten ist dadurch problematisch. Erschwerend kommt hinzu, dass viele Komorbiditäten, insbesondere psychische Erkrankungen, zur Narkolepsie auftreten und es somit Überschneidungen in den Therapien gibt.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zum derzeitigen Zeitpunkt können noch keine validen Angaben über die Entwicklungen zu den Versorgungsanteilen von Pitolisant im Anwendungsgebiet Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie gemacht werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an

die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt diente dem Ziel, Quellen zu Behandlungsmodus und –dauer, Verbrauch und Preisen der zu bewertenden Therapie sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu identifizieren, um eine realistische Einschätzung der zu erwartenden Jahrestherapiekosten zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung zu gewährleisten. Für die Annahme einer maximalen Behandlungsdauer von 365 Tagen beim zu bewertenden Arzneimittel wurde den formalen Vorgaben der Modulvorlage des G-BA gefolgt.

Angaben zu Behandlungsdauer, Verbrauch und Kosten

Alle Angaben zu Pitolisant wurden der entsprechenden Produktinformation entnommen.

Für die Ermittlung des Apothekenabgabepreises für Pitolisant und die Berechnung der Kosten für die GKV wurde die Arzneimittelpreisverordnung und gesetzlich vorgeschriebene Rabatte nach § 130 Abs. 1 SGB V und nach § 130a Abs. 1 SGB V herangezogen. Für die Angaben des Behandlungsmodus und des Verbrauchs wurde die Produktinformation von Pitolisant verwendet.

Angaben zu Versorgungsanteilen

Die Zielpopulation für die Anwendung von Pitolisant (Wakix[®]) wurde anhand der relevanten Angaben in der Produktinformation [1].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bioprojet Pharma (2016): Produktinformation - Wakix[®] 4,5 mg / 18 mg Filmtabletten. Stand:13.04.2016. [Zugriff: 24.06.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002616/WC500204746.pdf.
2. Bundesregierung (1980): Arzneimittelpreisverordnung (AMPreis V) vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), zuletzt geändert durch Art. 2b 14.SGB V ÄnderungsG vom 27.3.2014 (BGBl. I S. 261). [Zugriff: 20.04.2016]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/BJNR021470980.html>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nintedanib. [Zugriff: 20.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2322/2015-09-03_AM-RL-XII_Nintedanib_nAWG_2015-03-15-D-156_BAnz.pdf.
4. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) (2012): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Kapitel Schlafstörungen - Narkolepsie (Entwicklungsstufe: S1, Stand: 21.08.2015). [Zugriff: 09.12.2015]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-056l_S1_Narkolepsie_2012_verlaengert.pdf.
5. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) (2009): S3-Leitlinie - Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. [Zugriff: 17.05.2016]. URL: http://www.dgsm.de/downloads/akkreditierung_ergebnisqualitaet/S3-Leitlinie_Nicht_erholsamer_Schlaf-Schlafstoerungen.pdf.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden aus der Produktinformation des zu bewertenden Arzneimittels Pitolisant (Wakix[®]) entnommen [1]. Alle in dem vorliegenden Abschnitt angegebenen Abschnittsverweise entsprechen den Original-Vorgaben aus dieser Produktinformation.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung von Schlafstörungen hat.

Dosierung

Wakix sollte in Abhängigkeit vom individuellen Ansprechen des Patienten und der individuellen Verträglichkeit in der niedrigsten wirksamen Dosis, gemäß nachstehendem Dosissteigerungsschema angewendet werden. Eine Dosis von 36 mg/Tag sollte nicht überschritten werden:

- Woche 1: Anfangsdosis von 9 mg (zwei 4,5 mg Tabletten) pro Tag.
- Woche 2: Die Dosis kann auf 18 mg (eine 18 mg Tablette) pro Tag erhöht oder auf 4,5 mg (eine 4,5 mg Tablette) pro Tag verringert werden.
- Woche 3: Die Dosis kann auf 36 mg (zwei 18 mg Tabletten) pro Tag erhöht werden.

Die Dosis kann jederzeit nach Ermessen des Arztes und gemäß dem Ansprechen des Patienten verringert (bis auf 4,5 mg pro Tag) oder erhöht (auf bis zu 36 mg pro Tag) werden.

Die Tagesgesamtdosis sollte als Einzeldosis am Morgen während des Frühstücks eingenommen werden.

Aufrechterhaltung der Wirksamkeit

Da nur begrenzt Daten zur Langzeit-Wirksamkeit vorliegen (siehe Abschnitt 5.1), sollte der Arzt regelmäßig überprüfen, ob die Behandlung weiterhin wirksam ist.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Zur Anwendung bei älteren Patienten liegen nur begrenzte Daten vor. Daher sollte die Dosis entsprechend der Nieren- und Leberfunktion des Patienten angepasst werden.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung sollte die Tageshöchstdosis 18 mg betragen.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) kann die Tagesdosis zwei Wochen nach Beginn der Therapie erhöht werden. Eine Höchstdosis von 18 mg darf nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 5.2).

Pitolisant darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pitolisant bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C).

Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Psychiatrische Erkrankungen

Pitolisant sollte bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen, wie z. B. schweren Angststörungen oder schweren Depressionen mit Suizidneigung, mit Vorsicht angewendet werden.

Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Pitolisant sollte bei Patienten, die entweder an einer Nierenfunktionsstörung oder an einer mittelschweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) leiden, mit Vorsicht angewendet werden. Das Dosisschema sollte gemäß Abschnitt 4.2 angepasst werden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Pitolisant wurde über Magenerkrankungen berichtet; daher sollte das Arzneimittel bei Patienten mit säurebedingten Magenerkrankungen (siehe Abschnitt 4.8) oder bei gleichzeitiger Anwendung von magenreizenden Arzneimitteln wie Kortikosteroiden oder NSAR mit Vorsicht angewendet werden.

Ernährungsstörungen

Pitolisant sollte bei Patienten mit schwerer Adipositas oder schwerer Anorexie mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8). Im Falle einer signifikanten Veränderung des Körpergewichts sollte die Behandlung durch den Arzt erneut beurteilt werden.

Herzerkrankungen

In zwei eigens für die Untersuchung der QT-Zeit durchgeführten Studien führten 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). In klinischen Studien konnte bei therapeutischen Dosierungen von Pitolisant 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 (siehe Abschnitt 4.5), sowie Patienten mit schweren Nieren- bzw. mittelschweren Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4) sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Epilepsie

Bei hohen Dosierungen wurde in Tiermodellen über Konvulsionen berichtet (siehe Abschnitt 5.3). In klinischen Studien wurde bei einem epileptischen Patienten eine Verschlimmerung der Epilepsie berichtet. Bei Patienten mit schwerer Epilepsie ist Vorsicht geboten.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und mindestens bis zu 21 Tagen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (basierend auf der Halbwertszeit von Pitolisant und dessen Metaboliten). Pitolisant kann die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva reduzieren. Daher muss eine alternative Verhütungsmethode angewendet werden, wenn die Patientin hormonelle Kontrazeptiva anwendet (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).

Arzneimittelwechselwirkungen

Die Kombination von Pitolisant und Substraten von CYP3A4 mit einer geringen therapeutischen Breite sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Rebound-Effekt

In klinischen Studien wurde über keinen Rebound-Effekt berichtet. Trotzdem sollte beim Absetzen der Behandlung eine Überwachung erfolgen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen

Antidepressiva

Tri- oder tetrazyklische Antidepressiva (z. B. Imipramin, Clomipramin, Mirtazapin) 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

Antihistaminika (H1-Rezeptor-Antagonisten), die die Blut-Hirn-Schranke überwinden (z. B. Pheniraminmaleat, Chlorpheniramin, Diphenhydramin, Promethazin, Mepyramin), können die Wirksamkeit von Pitolisant beeinträchtigen.

Die QT-Zeit verlängernde Stoffe oder Stoffe, die bekanntermaßen das Risiko für Repolarisationsstörungen erhöhen

Die Kombination mit Pitolisant sollte nur unter sorgfältiger Überwachung stattfinden (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Arzneimittel, die den Metabolismus von Pitolisant beeinträchtigen

- Enzyminduktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Pitolisant und Rifampicin in mehrfachen Dosierungen führt zu einer signifikanten Verringerung der mittleren C_{max} und der AUC von Pitolisant von ca. 39 % bzw. 50 %. Daher ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Pitolisant mit starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin) Vorsicht

geboten. Bei der Anwendung von Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) ist aufgrund dessen starker CYP3A4-induzierender Wirkung bei gleichzeitiger Anwendung mit Pitolisant Vorsicht geboten. Wenn beide Wirkstoffe kombiniert werden, sollte eine klinische Überwachung erfolgen und schließlich während der kombinierten Anwendung und eine Woche nach der Behandlung mit dem Induktor eine Dosisanpassung vorgenommen werden.

– CYP2D6-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Pitolisant und Paroxetin führt zu einer signifikanten Erhöhung der mittleren C_{max} und der AUC_{0–72h} von Pitolisant von ca. 47 % bzw. 105 %. Angesichts der 2-fachen Erhöhung der Pitolisant-Exposition ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Pitolisant und CYP2D6-Inhibitoren (z. B. Paroxetin, Fluoxetin, Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion, Chinidin, Terbinafin, Cinacalcet) Vorsicht geboten. Während der kombinierten Anwendung ist unter Umständen eine Dosisanpassung in Erwägung zu ziehen.

Arzneimittel, deren Metabolismus möglicherweise durch Pitolisant beeinträchtigt wird

– Substrate von CYP3A4 und CYP2B6

In-vitro-Daten legen nahe, dass Pitolisant und seine Hauptmetabolite in therapeutischen Konzentrationen möglicherweise CYP3A4 und CYP2B6 und, basierend auf extrapolierten Daten, CYP2C, UGTs und P-gp induziert. Zum Ausmaß dieser Wechselwirkung sind keine klinischen Daten vorhanden. Daher sollte die Kombination von Pitolisant mit CYP3A4-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite (z. B. Immunsuppressiva, Docetaxel, Kinase-Inhibitoren, Cisaprid, Pimozid, Halofantrin) vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei anderen Substraten von CYP3A4, CYP2B6 (z. B. Efavirenz, Bupropion), CYP2C (z. B. Repaglinid, Phenytoin, Warfarin), P-gp (z. B. Dabigatran, Digoxin) und UGT (z. B. Morphin, Paracetamol, Irinotecan) ist Vorsicht und eine klinische Überwachung der jeweiligen Wirksamkeit geboten.

Bei oralen Kontrazeptiva sollte die Kombination mit Pitolisant vermieden und eine zusätzliche zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode angewendet werden.

– Substrate von OCT1

Pitolisant weist bei einer Konzentration von 1,33 µM eine Hemmung gegenüber OCT1 (organischen Kationentransportern 1) von mehr als 50 % auf; die extrapolierte IC₅₀ von Pitolisant beträgt 0,795 µM.

Auch wenn die klinische Relevanz dieses Effekts noch nicht erwiesen ist, ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Pitolisant und einem Substrat von OCT1 (z. B. Metformin [Biguanide]) Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und mindestens bis zu 21 Tagen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (basierend auf der Halbwertszeit von Pitolisant und dessen Metaboliten). Pitolisant und seine Metabolite können die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva reduzieren. Daher muss eine alternative Verhütungsmethode angewendet werden, wenn die Patientin hormonelle Kontrazeptiva anwendet (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Pitolisant bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität, einschließlich einer Teratogenität, gezeigt. Bei Ratten wurde gezeigt, dass Pitolisant bzw. seine Metabolite plazentagängig sind (siehe Abschnitt 5.3).

Pitolisant sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass der mögliche Nutzen gegenüber dem potenziellen Risiko für den Fötus überwiegt.

Stillzeit

In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass Pitolisant / seine Metabolite in die Muttermilch ausgeschieden werden. Daher darf während der Behandlung mit Pitolisant nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

In tierexperimentellen Studien wurden Auswirkungen auf die Samenparameter gezeigt, ohne dass dies eine signifikante Auswirkung auf die Reproduktionsleistung der männlichen Tiere hatte oder eine Reduzierung des prozentualen Anteils der lebenden Föten behandelte weiblicher Tiere bewirkte (siehe Abschnitt 5.3).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pitolisant hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Patienten mit einem abnormen Schläfrigkeitsgrad, die Pitolisant einnehmen, sollten darauf hingewiesen werden, dass sich ihr Wachheitsgrad möglicherweise nicht wieder normalisiert. Bei Patienten mit exzessiver Tagesschläfrigkeit, einschließlich Patienten, die Pitolisant einnehmen, sollte der Schläfrigkeitsgrad häufig neu bewertet werden und gegebenenfalls sollte diesen Patienten geraten werden, das Führen von Fahrzeugen und andere potenziell gefährliche Aktivitäten zu vermeiden.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten im Zusammenhang mit Pitolisant gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) sind Schlaflosigkeit (8,4 %), Kopfschmerzen (7,7 %), Übelkeit (4,8 %), Angst (2,1 %), Reizbarkeit (1,8 %), Schwindelgefühl (1,4 %), Depressionen (1,3 %), Tremor (1,2 %), Schlafstörungen (1,1 %), Ermüdung (1,1 %), Erbrechen (1,0 %), Vertigo (1,0 %), Dyspepsie (1,0 %), Gewichtszunahme (0,9 %) und Schmerzen im Oberbauch (0,9 %). Die schwerwiegendsten UAW sind abnormaler Gewichtsverlust (0,09 %) und Spontanabort (0,09 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit Pitolisant in klinischen Studien gemeldet, in die mehr als 1094 Patienten mit Narkolepsie und mit anderen Indikationen aufgenommen wurden, und sind nachstehend als bevorzugte MedDRA-Bezeichnung nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet; die Häufigkeiten des Auftretens sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$); innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben:

	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Schwitzen	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit Gesteigerter Appetit Flüssigkeitsretention	Anorexie Hyperphagie Appetitstörung
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit Angst Reizbarkeit Depression Schlafstörung	Agitiertheit optische/ akustische Halluzination, Affektlabilität Abnorme Träume Dyssomnie Durchschlafstörung Einschlafstörung Vorzeitiges Erwachen Nervosität Anspannung Apathie Alpträume Ruhelosigkeit Panikattacke verminderte Libido	Anormales Verhalten Verwirrheitszustand Depressive Verstimmung Erregbarkeit Zwangsgedanken Dysphorie Hypnopompe Halluzination Depressivsymptom Hypnagoge Halluzination Geistige Beeinträchtigung

	Häufig	Gelegentlich	Selten
		gesteigerte Libido	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Schwindelgefühl Tremor	Dyskinesie Gleichgewichtsstörung Kataplexie Aufmerksamkeitsstörungen Dystonie On-Off-Phänomen Hypersomnie Migräne Psychomotorische Hyperaktivität Syndrom der ruhelosen Beine Somnolenz Epilepsie Bradykinesie Parästhesie	Verlust des Bewusstseins Spannungskopfschmerz eingeschränktes Erinnerungsvermögen Schlechte Schlafqualität
Augenerkrankungen		verminderte Sehschärfe Blepharospasmus	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo	Tinnitus	
Herzerkrankungen		Extrasystolen Bradykardie	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie Hypotonie Hitzewallung	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Gähnen	

	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Erbrechen Dyspepsie	Mundtrockenheit Abdominalschmerz Diarrhö Abdominale Beschwerden Oberbauchschmerzen Obstipation Gastroösophageale Refluxerkrankung Gastritis Gastrointestinale Schmerzen Hyperazidität orale Parästhesie Magenbeschwerden	aufgeblähter Bauch Dysphagie Flatulenz Schmerzhafes Schlucken Enterokolitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Erythem Pruritus Ausschlag Hyperhidrose	Toxischer Hautausschlag Photosensitivität
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie Rückenschmerzen Muskelrigidität Muskelschwäche Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems Myalgie Schmerz in einer Extremität	Nackenschmerzen Muskel- und Skelettsystem bedingter Brustschmerz
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Pollakisurie	
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen			Spontanabort
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Metrorrhagie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung	Asthenie Brustschmerz sich anormal fühlen Unwohlsein Ödem Peripheres Ödem	Schmerzen Nächtliche Schweißausbrüche Beklemmungsgefühl
Untersuchungen		Gewichtszunahme Gewichtsabnahme Leberenzyme erhöht	Kreatinphosphokinase erhöht

	Häufig	Gelegentlich	Selten
		EKG: verlängertes QT Intervall erhöhte Herzfrequenz erhöhte Gamma- Glutamyltransferase Werte	anormaler Allgemeinzustand EKG: Unregelmäßigkeiten bei der Repolarisation EKG: Umkehrung der T- Welle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit

In klinischen Studien wurden Episoden von Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit berichtet (7,7 % bis 8,4 %). Die meisten dieser Nebenwirkungen waren leicht bis mäßig. Wenn die Symptome anhalten, sollte die Gabe einer reduzierten täglichen Dosis oder das Absetzen des Arzneimittels in Erwägung gezogen werden.

Magenerkrankungen

Durch eine Übersäuerung verursachte Magenerkrankungen wurden in klinischen Studien bei 3,5 % der mit Pitolisant behandelten Patienten berichtet. Diese Nebenwirkungen waren meist leichter bis mäßiger Natur. Wenn sie andauern, kann eine korrigierende Behandlung mit Protonenpumpenhemmern eingeleitet werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Symptome

Zu den Symptomen einer Überdosierung von Wakix gehören unter anderem Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Übelkeit und Abdominalschmerzen.

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung wird die Einweisung ins Krankenhaus und die Überwachung der Vitalfunktionen empfohlen. Es existiert kein eindeutig identifiziertes Antidot.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex I Ib (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß Annex I Ib (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des EPARs unterliegt Pitolisant der Verschreibungspflicht.[2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der European Assessment Reports (EPAR) von Pitolisant (Wakix[®]) enthält keinen Anhang IV [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zur Risikominimierung beziehen sich auf die Inhalte des Abschnitts 2.7 des EU-Risk-Management-Plans, der im EPAR veröffentlicht wurde [2].

Tabelle 3-18: Wichtige identifizierte Risiken

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagenen routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Schlaflosigkeit (Insomnie)	<p>Produktinformation Abschnitt 4.8</p> <p>Die häufigsten im Zusammenhang mit Pitolisant gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) sind Schlaflosigkeit (8,4 %).</p> <p><i>Schlaflosigkeit:</i></p> <p>In klinischen Studien wurden Episoden von Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit berichtet (7,7 % bis 8,4 %). Die meisten dieser Nebenwirkungen waren leicht bis mäßig. Wenn die Symptome anhalten, sollte die Gabe einer reduzierten täglichen Dosis oder das Absetzen des Arzneimittels in Erwägung gezogen werden.</p>	Keine
Magenerkrankungen mit Übersäuerung	<p>Produktinformation Abschnitt 4.8</p> <p>Die häufigsten im Zusammenhang mit Pitolisant gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) sind Dyspepsie (1,0 %) und Schmerzen im Oberbauch (0,9 %).</p> <p>Durch eine Übersäuerung verursachte Magenerkrankungen wurden in klinischen Studien bei 3,5 % der mit Pitolisant behandelten Patienten berichtet. Diese Nebenwirkungen waren meist leichter bis mäßiger Natur. Wenn sie andauern, kann eine korrigierende Behandlung mit Protonenpumpenhemmern eingeleitet werden.</p> <p>Produktinformation Abschnitt 4.4</p> <p>Im Zusammenhang mit der Anwendung von Pitolisant wurde über Magenerkrankungen berichtet; daher sollte das Arzneimittel bei Patienten mit säurebedingten Magenerkrankungen (siehe Abschnitt 4.8) oder bei gleichzeitiger Anwendung von magenreizenden Arzneimitteln wie Kortikosteroiden oder NSAR mit Vorsicht angewendet werden.</p>	Keine
Angst	<p>Produktinformation Abschnitt 4.8</p> <p>Die häufigsten im Zusammenhang mit Pitolisant</p>	Keine

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagenen routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p>gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) sind Angst (2,1 %).</p> <p>Produktinformation Abschnitt 4.4 Pitolisant sollte bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen wie z. B. schweren Angststörungen oder schweren Depressionen mit Suizidneigung mit Vorsicht angewendet werden.</p>	
Depression	<p>Produktinformation Abschnitt 4.4 Pitolisant sollte bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen wie z. B. schweren Angststörungen oder schweren Depressionen mit Suizidneigung mit Vorsicht angewendet werden.</p> <p>Produktinformation Abschnitt 4.8 Depression wird als allgemeines unerwünschtes Ereignis aufgeführt (1,3 %).</p>	Keine
Ernährungsstörungen	<p>Produktinformation Abschnitt 4.4 Pitolisant sollte bei Patienten mit schwerer Adipositas oder schwerer Anorexie mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8). Im Falle einer signifikanten Veränderung des Körpergewichts sollte die Behandlung durch den Arzt erneut beurteilt werden.</p> <p>Produktinformation Abschnitt 4.8 Gewichtszunahme wird als eine der häufigsten unerwünschten Ereignisse bezeichnet (0,9 %).</p>	Keine
<p>Unerwünschte Wirkungen als Folge einer erhöhten Exposition bei Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leberfunktionsstörungen • Nierenfunktionsstörungen • gleichzeitiger Verabreichung von CYP2D6-Inhibitoren 	<p>Produktinformation Abschnitt 4.2 Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) kann die Tagesdosis zwei Wochen nach Beginn der Therapie erhöht werden. Eine Höchstdosis von 18 mg darf nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 5.2).</p> <p>Pitolisant darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).</p> <p>Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung sollte die Tageshöchstdosis 18 mg betragen.</p> <p>Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.</p> <p>Produktinformation Abschnitt 4.3 Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) ist kontraindiziert.</p> <p>Produktinformation Abschnitt 4.4 Pitolisant sollte bei Patienten, die entweder an einer Nierenfunktionsstörung oder an einer</p>	Keine

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagenen routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p>mittelschweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) leiden, mit Vorsicht angewendet werden. Das Dosisschema sollte gemäß Abschnitt 4.2 angepasst werden.</p> <p>Produktinformation Abschnitt 4.5 Die gleichzeitige Anwendung von Pitolisant und Paroxetin führt zu einer signifikanten Erhöhung der mittleren C_{max} und der AUC_{0-72h} von Pitolisant von ca. 47 % bzw. 105 %. Angesichts der 2-fachen Erhöhung der Pitolisant-Exposition ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Pitolisant und CYP2D6-Inhibitoren (z. B. Paroxetin, Fluoxetin, Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion, Chinidin, Terbinafin, Cinacalcet) Vorsicht geboten. Während der kombinierten Anwendung ist unter Umständen eine Dosisanpassung in Erwägung zu ziehen.</p> <p>Produktinformation Abschnitt 5.2 Bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion (Stadien 2 bis 4 gemäß der internationalen Klassifizierung der chronischen Nierenerkrankung, d. h. Kreatinin-Clearance zwischen 15 ml/min und 89 ml/min) waren C_{max} und AUC tendenziell um den Faktor 2,5 erhöht, ohne Auswirkungen auf die Halbwertszeit (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) waren im Vergleich zu gesunden Probanden keine signifikanten Veränderungen der Pharmakokinetik festzustellen. Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) erhöhte sich die AUC um den Faktor 2,4, und die Halbwertszeit verdoppelte sich (siehe Abschnitt 4.2). Die Pharmakokinetik von Pitolisant nach wiederholter Gabe bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurde noch nicht untersucht.</p>	

Tabelle 3-19: Mögliche Risiken

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagenen routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Prokonvulsives Potential	<p>Produktinformation Abschnitt 4.4</p> <p>Bei hohen Dosierungen wurde in Tiermodellen über Konvulsionen berichtet (siehe Abschnitt 5.3). In klinischen Studien wurde bei einem epileptischen Patienten eine Verschlimmerung der Epilepsie berichtet. Bei Patienten mit schwerer Epilepsie ist Vorsicht geboten.</p> <p>Produktinformation Abschnitt 5.3</p> <p>Nach 1 Monat bei Mäusen, 6 Monaten bei Ratten und 9 Monaten bei Affen betrug der NOAEL (<i>no observed adverse effect level</i>; höchste Dosis eines Stoffs, die auch bei andauernder Aufnahme keine erkennbaren und messbaren Schädigungen hinterlässt) 75 mg/kg/Tag, 30 mg/kg/Tag bzw. 12 mg/kg/Tag per os, womit sich im Vergleich zu der Arzneimittelexposition bei therapeutischen Dosen beim Menschen eine Sicherheitsspanne von 9, 1 bzw. 0,4 ergibt. Bei Ratten traten vorübergehende, reversible Episoden von Konvulsionen bei T_{max} auf, die möglicherweise auf einen Metaboliten zurückzuführen sind, der bei dieser Art in hohen Konzentrationen vorkommt, nicht jedoch beim Menschen. Beim Affen wurden bei den höchsten Dosierungen vorübergehende, mit dem ZNS in Zusammenhang stehende klinische Anzeichen gemeldet, einschließlich Erbrechen, Tremor und Konvulsionen. Bei den höchsten Dosierungen wurden bei Affen keine histopathologischen Veränderungen beobachtet, und Ratten wiesen in einigen Organen (Leber, Duodenum, Thymus, Nebenniere und Lunge) im begrenzten Ausmaß gewisse histopathologische Veränderungen auf.</p>	Keine
Arzneimittelmissbrauch	<p>Produktinformation Abschnitt 4.2</p> <p>Die Behandlung sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung von Schlafstörungen hat.</p> <p>Produktinformation Abschnitt 5.3</p> <p>In präklinischen Studien wurden die Arzneimittelabhängigkeit und das Suchtpotenzial an Mäusen, Affen und Ratten untersucht. Hier war jedoch basierend auf den Studien zur Verträglichkeit, Abhängigkeit und Eigenverabreichung keine endgültige Schlussfolgerung möglich.</p>	Keine
Arzneimittelabhängigkeit	<p>Produktinformation Abschnitt 4.2</p> <p>Die Behandlung sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung von Schlafstörungen hat.</p>	Keine

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagenen routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p>Produktinformation Abschnitt 5.3</p> <p>In präklinischen Studien wurden die Arzneimittelabhängigkeit und das Suchtpotenzial an Mäusen, Affen und Ratten untersucht. Hier war jedoch basierend auf den Studien zur Verträglichkeit, Abhängigkeit und Eigenverabreichung keine endgültige Schlussfolgerung möglich.</p>	
Rebound-Effekt	<p>Produktinformation Abschnitt 4.2</p> <p>Die Behandlung sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung von Schlafstörungen hat.</p> <p>Produktinformation Abschnitt 4.4</p> <p>In klinischen Studien wurde über keinen Rebound-Effekt berichtet. Durch die geringe Patientenzahl in den Studien kann jedoch keine abschließende Schlussfolgerung</p>	Keine
Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit	<p>Produktinformation Abschnitt 4.3</p> <p>Stillen ist kontraindiziert.</p> <p>Produktinformation Abschnitt 4.6</p> <p><i>Frauen im gebärfähigen Alter</i></p> <p>Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und mindestens bis zu 21 Tagen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (basierend auf der Halbwertszeit von Pitolisant und dessen Metaboliten). Pitolisant und seine Metabolite können die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva reduzieren. Daher muss eine alternative Verhütungsmethode angewendet werden, wenn die Patientin hormonelle Kontrazeptiva anwendet (siehe Abschnitt 4.5).</p> <p><i>Schwangerschaft</i></p> <p>Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Pitolisant bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität, einschließlich einer Teratogenität, gezeigt. Bei Ratten wurde gezeigt, dass Pitolisant bzw. seine Metabolite plazentagängig sind (siehe Abschnitt 5.3).</p> <p>Pitolisant sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass der mögliche Nutzen gegenüber dem potenziellen Risiko für den Fötus überwiegt.</p>	Keine

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagenen routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p><i>Stillzeit</i></p> <p>In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass Pitolisant / seine Metabolite in die Muttermilch ausgeschieden werden. Daher darf während der Behandlung mit Pitolisant nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 4.3).</p> <p><i>Fertilität</i></p> <p>In tierexperimentellen Studien wurden Auswirkungen auf die Samenparameter gezeigt, ohne dass dies eine signifikante Auswirkung auf die Reproduktionsleistung der männlichen Tiere hatte oder eine Reduzierung des prozentualen Anteils der lebenden Föten behandelte weiblicher Tiere bewirkte (siehe Abschnitt 5.3).</p> <p>Produktinformation Abschnitt 5.3</p> <p>Bei einer Exposition des Muttertiers gegenüber toxischen Dosen wurde eine teratogene Wirkung beobachtet (Sicherheitsspannen für die Teratogenität < 1 bei Ratten und Kaninchen). Bei hohen Dosierungen führte Pitolisant zu morphologischen Anomalien der Spermien und verringerte deren Motilität, jedoch ohne signifikante Auswirkungen auf die Fertilitätsindizes männlicher Ratten; außerdem führte es zu einer Reduzierung des prozentualen Anteils an Empfängnissen lebender Embryonen und zu einer Erhöhung der Anzahl der Abgänge nach der Einnistung bei weiblichen Ratten (Sicherheitsspanne von 1). Pitolisant führte zu einer Verzögerung der postnatalen Entwicklung (Sicherheitsspanne von 1).</p> <p>Es wurde gezeigt, dass Pitolisant / seine Metabolite bei Tieren plazentagängig sind.</p>	
Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die Histamin-H1-Rezeptor-Antagonisten-Aktivität zeigen	<p>Produktinformation Abschnitt 4.5</p> <p><i>Antidepressiva</i></p> <p>Tri- oder tetrazyklische Antidepressiva (z. B. Imipramin, Clomipramin, Mirtazapin) 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.</p> <p><i>Antihistaminika</i></p> <p>Antihistaminika (H1-Rezeptor-Antagonisten), die die Blut-Hirn-Schranke überwinden (z. B. Pheniraminmaleat, Chlorpheniramin, Diphenhydramin, Promethazin, Mepyramin),</p>	Keine

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagenen routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	können die Wirksamkeit von Pitolisant beeinträchtigen.	
Verlängerung des QT-Intervalls	<p>Produktinformation Abschnitt 4.4 In zwei eigens für die Untersuchung der QT-Zeit durchgeführten Studien führten 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). In klinischen Studien konnte bei therapeutischen Dosierungen von Pitolisant 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 (siehe Abschnitt 4.5), sowie Patienten mit schweren Nieren- bzw. mittelschweren Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4) sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).</p> <p>Produktinformation Abschnitt 4.5 Die QT-Zeit verlängernde Stoffe oder Stoffe, die bekanntermaßen das Risiko für Repolarisationsstörungen erhöhen: Die Kombination mit Pitolisant sollte nur unter sorgfältiger Überwachung stattfinden (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Produktinformation Abschnitt 4.5 Pitolisant blockierte den hERG-Kanal mit einer IC₅₀ über den therapeutischen Konzentrationen und führte zu einer leichten Verlängerung der QTc-Zeit bei Hunden.</p>	Keine
CYP2D6 genetischer Polymorphismus	<p>Produktinformation Abschnitt 5.2 Die Metabolisierung von Pitolisant beim Menschen ist nicht vollständig beschrieben. Die verfügbaren Daten zeigen, dass es sich bei den wichtigsten nicht konjugierten Metaboliten um hydroxylierte Derivate an mehreren Positionen handelt. Die 5-Aminovaleriansäure ist der wichtigste inaktive Phase-I-Metabolit und ist im Urin und im Serum zu finden. Er wird unter der Wirkung von CYP3A4 und CYP2D6 gebildet.</p> <p><i>Andere routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung</i></p>	Keine

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagenen routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p>Eine offene Studie mit wiederholter Einfachgabe von Pitolisant zur Untersuchung der Massenbilanz, des Stoffwechsel-Profiles und der Identifizierung des [14C]-Pitolisant-Metaboliten unter konstanten Bedingungen in gesunden Probanden mit dem CYP2D6-Phänotyp.</p> <p><u>Zielsetzung und Begründung:</u> Zur Beantwortung der Fragen der Aufsichtsbehörde in Bezug auf die Absorptions- und Eliminationswege und der zirkulierenden Metaboliten von Pitolisant nach wiederholten Dosen bei gesunden Probanden und bei schwach CYP2D6-metabolisierenden Patienten.</p>	

Tabelle 3-20: Ungeklärte Fragestellungen

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagenen routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Langzeitsicherheit	<p>Produktinformation Abschnitt 4.8</p> <p>Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.</p>	Keine
Pharmakokinetische Wechselwirkungen	<p>Produktinformation Abschnitt 4.4</p> <p>Die Kombination von Pitolisant und Substraten von CYP3A4 mit einer geringen therapeutischen Breite sollte vermieden werden.</p> <p>Produktinformation Abschnitt 4.5</p> <p><i>Enzyminduktoren</i></p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Pitolisant und Rifampicin in mehrfachen Dosierungen führt zu einer signifikanten Verringerung der mittleren C_{max} und der AUC von Pitolisant von ca. 39 % bzw. 50 %. Daher ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Pitolisant mit starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin) Vorsicht geboten. Bei der Anwendung von Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) ist aufgrund dessen starker CYP3A4-induzierender Wirkung bei gleichzeitiger Anwendung mit Pitolisant Vorsicht geboten. Wenn beide Wirkstoffe kombiniert werden, sollte eine klinische Überwachung erfolgen und schließlich während der kombinierten Anwendung und eine Woche nach der Behandlung mit dem Induktor eine Dosisanpassung vorgenommen werden.</p> <p><i>CYP2D6-Inhibitoren</i></p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Pitolisant und Paroxetin führt zu einer signifikanten Erhöhung der mittleren C_{max} und der AUC_{0–72h} von Pitolisant von ca. 47 % bzw. 105 %. Angesichts der 2-fachen Erhöhung der Pitolisant-Exposition ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Pitolisant und CYP2D6-Inhibitoren (z. B. Paroxetin, Fluoxetin, Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion, Chinidin, Terbinafin, Cinacalcet) Vorsicht geboten. Während der kombinierten Anwendung ist unter Umständen eine Dosisanpassung in Erwägung zu ziehen.</p>	Keine

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagenen routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p><i>Arzneimittel, deren Metabolismus möglicherweise durch Pitolisant beeinträchtigt wird</i></p> <p><i>Substrate von CYP3A4 und CYP2B6</i></p> <p><i>In-vitro-Daten legen nahe, dass Pitolisant und seine Hauptmetabolite in therapeutischen Konzentrationen möglicherweise CYP3A4 und CYP2B6 und, basierend auf extrapolierten Daten, CYP2C, UGTs und P-gp induziert. Zum Ausmaß dieser Wechselwirkung sind keine klinischen Daten vorhanden. Daher sollte die Kombination von Pitolisant mit CYP3A4-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite (z. B. Immunsuppressiva, Docetaxel, Kinase-Inhibitoren, Cisaprid, Pimozid, Halofantrin) vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei anderen Substraten von CYP3A4, CYP2B6 (z. B. Efavirenz, Bupropion), CYP2C (z. B. Repaglinid, Phenytoin, Warfarin), P-gp (z. B. Dabigatran, Digoxin) und UGT (z. B. Morphin, Paracetamol, Irinotecan) ist Vorsicht und eine klinische Überwachung der jeweiligen Wirksamkeit geboten.</i></p> <p><i>Substrate von OCT1</i></p> <p>Pitolisant weist bei einer Konzentration von 1,33 µM eine Hemmung gegenüber OCT1 (organischen Kationentransportern 1) von mehr als 50 % auf; die extrapolierte IC₅₀ von Pitolisant beträgt 0,795 µM.</p> <p>Auch wenn die klinische Relevanz dieses Effekts noch nicht erwiesen ist, ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Pitolisant und einem Substrat von OCT1 (z. B. Metformin [Biguanide]) Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).</p> <p>Produktinformation Abschnitt 5.2</p> <p>Die verfügbaren Daten zeigen, dass es sich bei den wichtigsten nicht konjugierten Metaboliten um hydroxylierte Derivate an mehreren Positionen handelt. Die 5-Aminovaleriansäure ist der wichtigste inaktive Phase-I-Metabolit und ist im Urin und im Serum zu finden. Er wird unter der Wirkung von CYP3A4 und CYP2D6 gebildet.</p> <p>Auf Lebermikrosomen bewirkt Pitolisant bis zu einer Konzentration von 13,3 µM, einer Konzentration, die deutlich höher ist als die Spiegel, die bei einer therapeutischen Dosis erreicht werden, keine signifikante Hemmung der Wirkung von CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1 oder CYP3A4 und</p>	

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagenen routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p>der Isoformen der Uridindiphosphat-Glucuronosyl-Transferasen UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 und UGT2B7. Pitolisant ist ein mittelstarker Inhibitor ($IC_{50} = 2,6 \mu M$) von CYP2D6.</p> <p>Pitolisant induziert CYP3A4, CYP1A2 und CYP2B6 <i>in vitro</i>. Es sind klinisch relevante Wechselwirkungen mit Substraten von CYP3A4 und CYP2B6 sowie, basierend auf extrapolierten Daten, Substraten von UGTs, CYP2C und P-gp zu erwarten.</p> <p>Pitolisant induziert keine Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase Isoformen, UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 und UGT2B7, in therapeutischen Konzentrationen.</p> <p><i>In-vitro</i>-Studien lassen vermuten, dass Pitolisant weder ein Substrat noch ein Inhibitor von humanem P-Glykoprotein und Brustkrebsresistenzprotein (BCRP) ist. Pitolisant ist kein Substrat von OATP1B1 und OATP1B3. Pitolisant ist in der geprüften Konzentration kein signifikanter Inhibitor von OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 oder MATE2K. Pitolisant weist bei einer Konzentration von $1,33 \mu M$ eine Hemmung gegenüber OCT1 (organischen Kationentransportern 1) von mehr als 50 % auf; die extrapolierte IC_{50} von Pitolisant beträgt $0,795 \mu M$ (siehe Abschnitt 4.5).</p>	
Kinder und Jugendliche	<p>Produktinformation Abschnitt 4.2</p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pitolisant bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</p> <p>Produktinformation Abschnitt 4.5</p> <p>Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.</p>	Keine
Patienten mit zugrundeliegenden schweren kardiovaskulären Erkrankungen	<p>Produktinformation Abschnitt 4.4</p> <p>In zwei eigens für die Untersuchung der QT-Zeit durchgeführten Studien führten 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). In klinischen Studien konnte bei therapeutischen Dosierungen von Pitolisant 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,</p>	Keine

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagenen routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	oder Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, welche die C _{max} und die AUC von Pitolisant signifikant erhöhen (siehe Abschnitt 4.5), sowie Patienten mit schweren Nieren- bzw. mittelschweren Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4) sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).	
Psychiatrische Erkrankungen	Produktinformation Abschnitt 4.4 Pitolisant sollte bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen, wie z. B. schweren Angststörungen oder schweren Depressionen mit Suizidneigung, mit Vorsicht angewendet werden.	Keine
Patienten mit schweren Leberfunktionsstörung	Produktinformation Abschnitt 4.3 Kontraindikation für schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C).	Keine
Patienten mit Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min)	Produktinformation Abschnitt 4.2 Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung sollte die Tageshöchstdosis 18 mg betragen. Produktinformation Abschnitt 4.4 Pitolisant sollte bei Patienten, die an einer Nierenfunktionsstörung leiden, mit Vorsicht angewendet werden. Das Dosisschema sollte gemäß Abschnitt 4.2 angepasst werden. Produktinformation Abschnitt 5.2 Zur Anwendung bei älteren Patienten liegen nur begrenzte Daten vor. Daher sollte die Dosis gemäß der Nieren- und Leberfunktion des Patienten angepasst werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion (Stadien 2 bis 4 gemäß der internationalen Klassifizierung der chronischen Nierenerkrankung, d. h. Kreatinin-Clearance zwischen 15 ml/min und 89 ml/min) waren C _{max} und AUC tendenziell um den Faktor 2,5 erhöht, ohne Auswirkungen auf die Halbwertszeit (siehe Abschnitt 4.2).	Keine

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gegenwärtig ergeben sich keine weiteren von den unter Abschnitt 3.4.1 - 3.4.4 genannten abweichenden Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Modul 3, Abschnitt 3.4 beziehen sich auf die Produktinformation [1] und den EPAR [2] des zu bewertenden Arzneimittels Pitolisant (Wakix[®]).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bioprojet Pharma (2016): Produktinformation - Wakix[®] 4,5 mg / 18 mg Filmtabletten. Stand:13.04.2016. [Zugriff: 24.06.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002616/WC500204746.pdf.
2. European Medicines Agency (EMA) (2015): Assessment report - Wakix (International non-proprietary name: pitolisant) Procedure No. EMEA/H/C/002616/0000. [Zugriff: 17.05.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002616/WC500204749.pdf.