

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

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

*Pitolisant (Ozawade®)*

Bioprojet Deutschland GmbH  
als örtlicher Vertreter von Bioprojet Pharma SAS

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 27.10.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	15
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	18
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	20

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	18
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	19

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CGI-C	Clinical Global Impression of Change
CGI-S	Clinical Global Impression of Severity
CPAP	Kontinuierlicher Atemwegsüberdruck (continuous positive airway pressure)
DEA	Drug Enforcement Administration
EDS	Übermäßige Tagesschläfrigkeit (excessive daytime sleepiness)
ESS	Epworth Sleepiness Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
KI	Konfidenzintervall
nCPAP	nasale CPAP
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
PGOE	Patient's Global Opinion of Efficacy
PZN	Pharmazentralnummer
UE	Unerwünschte Ereignisse
UESI	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Bioprojet Deutschland GmbH als örtlicher Vertreter von Bioprojet Pharma SAS
<b>Anschrift:</b>	Bismarckstr. 63 12169 Berlin

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Bioprojet Pharma SAS
<b>Anschrift:</b>	9, rue Rameau 75002 Paris Frankreich

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Pitolisant</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Ozawade</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>N07XX11</b>
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	<b>36727 (Pitolisanhydrochlorid)</b>
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	<b>17550472 (Ozawade 4,5 mg Filmtabletten; 30 Stück) 17550489 (Ozawade 18 mg Filmtabletten, 30 Stück) 17550495 (Ozawade 18 mg Filmtabletten; 90 Stück)</b>
<b>ICD-10-GM-Code</b>	<b>G47.31 Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom</b>
<b>Alpha-ID</b>	<b>I28154 G47.31   Obstruktive Schlafapnoe I28153 G47.31   Obstruktives Schlafapnoesyndrom</b>

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Ozawade wird angewendet, zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), deren übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS – Excessive Daytime Sleepiness) durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Beatmung (CPAP, continuous positive airway pressure), nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte oder wenn eine solche Therapie nicht vertragen wurde.	22.07.2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. CPAP: kontinuierlicher Atemwegsüberdruck; EDS: übermäßige Tagesschläfrigkeit; OSA: obstruktive Schlafapnoe		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	<b>EDS bei Patienten mit OSA<sup>c</sup></b>	Eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden obstruktiven Schlafapnoe
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.</p> <p>c: Die Kurzbezeichnung „EDS bei Patienten mit OSA“ steht für „Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), deren übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS – Excessive Daytime Sleepiness) durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Beatmung (CPAP, continuous positive airway pressure), nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte oder wenn eine solche Therapie nicht vertragen wurde“.</p> <p>CPAP: kontinuierlicher Atemwegsüberdruck; EDS: übermäßige Tagesschläfrigkeit; OSA: obstruktive Schlafapnoe</p>		

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

Im Rahmen eines Beratungsgesprächs gemäß § 8 Abs 1 der Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Pitolisant basierend auf dem damaligen Wortlaut des Anwendungsgebietes „Behandlung exzessiver Tagesschläfrigkeit (EDS) bei Patienten mit Obstruktiver Schlafapnoe (OSA), die trotz einer CPAP-Therapie [kontinuierlicher Atemwegsüberdruck] über EDS klagen, oder bei Patienten mit OSA, die eine CPAP-Therapie verweigern oder nicht vertragen“ bestimmt (Beratungsanforderung 2020-B-187; G-BA 2020):

Eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden obstruktiven Schlafapnoe.

Bioprojekt folgt im vorliegenden Dossier der Festlegung des G-BA.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Für das relevante Anwendungsgebiet sind keine randomisierten, kontrollierten Studien, nicht randomisierten, vergleichenden Studien oder weiteren Unterlagen verfügbar, die für eine Ableitung des Zusatznutzens geeignet sind.

Die prospektiven, doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Parallelgruppenstudien HAROSA I und HAROSA II werden aufgrund der formal zu kurzen Studiendauer (doppelblinder Behandlungszeitraum) von 12 Wochen ergänzend dargestellt. Die Studie HAROSA I wurde bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer OSA, die über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten mit einer nCPAP-Therapie behandelt wurden und an EDS leiden, durchgeführt. HAROSA II umfasst Patienten mit mittelschwerer oder schwerer OSA, die eine nCPAP-Therapie verweigern und an EDS leiden. Die Patienten wurden bezüglich der übermäßigen Tagesschläfrigkeit mit Pitolisant bzw. Placebo behandelt. Sie erhielten außerdem eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden obstruktiven Schlafapnoe.

### **Mortalität**

Die Mortalität wurde anhand der Todesfälle erfasst. In der HAROSA I traten keine Todesfälle auf, in der HAROSA II ereignete sich ein Todesfall in der Pitolisant-Gruppe. Der Prüfarzt schloss einen Zusammenhang zur Behandlung mit Pitolisant aus.

### **Morbidität**

Im Endpunkt „**Epworth Sleepiness Scale**“ (ESS) zeigte sich in der Hauptanalyse, dem Anteil der Patienten mit einem ESS-Ansprechen, für beide verwendeten Definitionen des Ansprechens ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pitolisant für den Mittelwert der ESS-Scores aus Woche 7 und Woche 12. In der HAROSA I ergab sich für die Definition des Ansprechens als ESS-Score  $\leq 10$  oder Verbesserung im ESS-Score  $\geq 3$  ein relatives Risiko von 1,31 (95%-KI: [1,02; 1,68]) und für die Definition des Ansprechens als ESS-Score  $\leq 10$  ein relatives Risiko von 1,39 (95%-KI: [1,02; 1,90]). In der HAROSA II betrug bei der Definition des Ansprechens als ESS-Score  $\leq 10$  oder Verbesserung im ESS-Score  $\geq 3$  das relative Risiko 1,49 (95%-KI:

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

[1,18; 1,89]) und bei der Definition des Ansprechens als ESS-Score  $\leq 10$  ein relatives Risiko von 1,49 (95%-KI: [1,14; 1,96]).

Im Morbiditätsendpunkt „**Clinical Global Impression of Change**“ (CGI-C) zeigte sich in der Hauptanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pitolisant im Anteil der Patienten mit einer CGI-C-Verbesserung zu Woche 12 gegenüber dem CGI-S (Clinical Global Impression of Severity) zu Baseline, mit einem relativen Risiko von 1,45 (95%-KI: [1,12; 1,89]) in der HAROSA I und einem relativen Risiko von 1,48 (95%-KI: [1,17; 1,87]) in der HAROSA II.

Für den Morbiditätsendpunkt „**Patient’s Global Opinion of Efficacy**“ (PGOE) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pitolisant im Anteil der Patienten mit einer PGOE-Verbesserung zu Woche 12, mit einem relativen Risiko von 1,34 (95%-KI: [1,05; 1,72]) in der HAROSA I und einem relativen Risiko von 1,40 (95%-KI: [1,13; 1,74]) in der HAROSA II.

In den weiteren analysierten Morbiditätsendpunkten (Oxford Sleep Resistance Test, Pichot Fatigue Scale, visuelle Analogskala des EuroQol-5 Dimensions, Schlaftagebuch, Trail Making Test, Leeds Sleep Evaluation Questionnaire und Beck Depression Inventory) ergaben sich jeweils keine signifikanten Vor- oder Nachteile für Pitolisant.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

In den Studien HAROSA I und HAROSA II wurden jeweils keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

**Verträglichkeit**

In der Domäne Verträglichkeit zeigten sich weder für jegliche unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE, schwere UE oder UE, die zum Therapieabbruch führten, noch für UE von speziellem Interesse (UESI) statistisch signifikante Vor- oder Nachteile für Pitolisant.

**Fazit**

In der Gesamtschau zeigen sich in den ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II in der Morbidität deutliche positive Effekte zugunsten von Pitolisant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden obstruktiven Schlafapnoe. Dem stehen keine signifikanten Nachteile in der Sicherheit entgegen.

*Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	EDS bei Patienten mit OSA <sup>c</sup>	ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Angabe „ja“ oder „nein“.  c: Die Kurzbezeichnung „EDS bei Patienten mit OSA“ steht für „Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), deren übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS – Excessive Daytime Sleepiness) durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Beatmung (CPAP, continuous positive airway pressure), nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte oder wenn eine solche Therapie nicht vertragen wurde“.  CPAP: kontinuierlicher Atemwegsüberdruck; EDS: übermäßige Tagesschläfrigkeit; OSA: obstruktive Schlafapnoe</p>		

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

Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist aufgrund der formalen Vorgaben der Nutzenbewertung an die vorzulegende Evidenz nicht darstellbar, da keine geeigneten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens vorliegen. Die ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II, auf deren Basis die Zulassung erteilt wurde, umfassen jeweils eine Behandlungsdauer von 12 Wochen. Damit ist eine Beurteilbarkeit der Langzeiteffekte von Pitolisant bei EDS im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht gewährleistet. Nichtsdestotrotz deuten die Ergebnisse der ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II darauf hin, dass ein Zusatznutzen von Pitolisant im relevanten Anwendungsgebiet auch auf lange Sicht besteht.

Mit Pitolisant-Behandlung erreicht ein großer Anteil der Patienten ein ESS-Ansprechen, eine Verbesserung des CGI-C gegenüber dem CGI-S zu Baseline, sowie eine Verbesserung im PGOE. Pitolisant bietet einen signifikanten Vorteil gegenüber der Therapie der zugrundeliegenden OSA ohne explizite EDS-Behandlung (Placebo-Arm). Dem stehen keine signifikanten Nachteile in der Sicherheit entgegen, die den Zusatznutzen einschränken würden. Mittels ESS schätzt der Patient seine Tagesschläfrigkeit anhand mehrerer Kriterien ein, mittels CGI und PGOE bewerten Patient und Prüfarzt die wahrgenommene Verbesserung der Tagesschläfrigkeit insgesamt. Die erfolgreiche Behandlung der Tagesschläfrigkeit ist das

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

primäre Therapieziel im Anwendungsgebiet von Pitolisant und patientenrelevant, da es sich um ein belastendes Symptom handelt, das die betroffenen Patienten in ihrem Alltag und Berufsleben einschränkt und die Lebensqualität der Patienten verringert. Mit Pitolisant wurde innerhalb von 12 Wochen eine für den Patienten spürbare, signifikante, relevante und deutliche Linderung dieses schwerwiegenden Symptomes erreicht. In den Open-Label-Zeiträumen der Studien HAROSA I und HAROSA II wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Pitolisant über den Zeitraum von 12 Wochen hinaus bestätigt.

Die Bedeutung von Pitolisant im relevanten Anwendungsgebiet besteht in der wirksamen und anhaltenden Verringerung der Tagesschläfrigkeit bei einem handhabbaren Nebenwirkungsprofil sowie einem geringen Sucht- und Missbrauchspotenzial. Zusammenfassend kann mit Pitolisant ein relevanter therapeutischer Bedarf bei erwachsenen Patienten mit OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. CPAP, nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte oder die diese nicht vertragen haben, gedeckt werden.

Insgesamt ergibt sich daher ein Zusatznutzen, der jedoch nicht quantifiziert werden kann, weil die limitierte wissenschaftliche Datenbasis dies nicht zulässt. Somit wird ein Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** beansprucht.

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

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

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

Das Anwendungsgebiet von Pitolisant, die EDS bei OSA, gehört zu den Hauptbeschwerden von OSA-Patienten. Bei OSA handelt es sich um eine schlafbezogene Atmungsstörung mit vollständiger oder teilweiser Obstruktion der oberen Atemwege während des Schlafes. Schlaffragmentierung gilt als Hauptursache für die EDS in OSA-Patienten und resultiert aus Mikroarousals, welche durch den erhöhten Atemaufwand und die passagere Hypoxämie hervorgerufen werden. EDS ist das häufigste Symptom unter dem OSA-Patienten leiden. Sie beeinträchtigt die Wachsamkeit und Aufmerksamkeit und führt zu reduzierter Konzentrationsfähigkeit, reduzierter Leistungsfähigkeit, Verlust der Arbeitsproduktivität, Verschlechterung der Lebensqualität und einem erhöhten Risiko von Arbeits- und Verkehrsunfällen.

Bei den im vorliegenden Nutzendossier dargestellten Populationen handelt es sich um erwachsene Patienten mit OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Beatmung, nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte oder die eine solche Therapie nicht vertragen haben.

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

Sichere und nach dem allgemeinen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse empfohlene medikamentöse Therapieoptionen zur gezielten Linderung der EDS bei OSA waren im letzten Jahrzehnt nicht verfügbar.

Die primäre OSA-Therapie, wie z. B. die CPAP-Therapie, wird zur Verringerung der respiratorischen Ereignisse während des Schlafes eingesetzt. Sie kann zwar positive Auswirkungen auf die EDS haben, stellt aber keine gezielte Behandlung dieses Symptoms dar.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Residuale EDS kann selbst dann auftreten, wenn eine Verringerung der respiratorischen Ereignisse während des Schlafes erreicht wird.

Zur gezielten Behandlung der EDS bei OSA-Patienten wurde im Januar 2020 das Arzneimittel Solriamfetol zugelassen. Solriamfetol (Sunosi®) ist indiziert für die Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Beatmung, nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte. Seit dem 30.06.2021 ist Solriamfetol erstattungsfähig. Als Psychostimulans wird Solriamfetol der Klasse der zentral wirkenden Sympathomimetika (ATC-Code N06BA) zugeordnet. Der Bedarf der Behandlung mit Solriamfetol ist regelmäßig zu prüfen; Verordnungseinschränkungen und Kontraindikationen bestehen bei Patienten mit einem höheren Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse.

Für OSA-Patienten, die unter CPAP-Therapie an residualer EDS leiden, kann Modafinil erwogen werden, wenn andere Ursachen ausgeschlossen wurden. Modafinil stellt jedoch für diese Indikation eine „off-label“-Behandlung dar, da die Zulassung für die Behandlung von Patienten mit OSA aufgrund des negativen Nutzen-Risiko-Verhältnisses zurückgezogen wurde. Sicherheitsbedenken bestehen insbesondere hinsichtlich Hautreaktionen, Hypersensitivität, sowie neuropsychiatrischen und kardiovaskulären Ereignissen.

Im Gegensatz zu Solriamfetol oder Modafinil führt die Einnahme von Pitolisant zu keiner erhöhten Dopamin-Ausschüttung im Striatum am Nucleus accumbens, welcher eine zentrale Rolle im Belohnungs- und Suchtverhalten einnimmt. Daher kann das Sucht- und Missbrauchspotenzial von Pitolisant als äußerst gering eingestuft werden. Dies spiegelt sich auch in der DEA-Bewertung als „non-scheduled drug“ und der unabhängigen ATC-Klassifizierung unter „Andere Mittel für das Nervensystem“ (N07X), im Gegensatz zu „Psychostimulanzien, Mittel zur Behandlung der ADHS und Nootropika“ (N06B), wider. Somit steht mit Pitolisant eine sichere Therapieoption zur gezielten Behandlung der EDS bei erwachsenen Patienten mit OSA zur Verfügung, die den therapeutischen Bedarf decken kann.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	EDS bei Patienten mit OSA <sup>b</sup>	1.292.761 – 2.563.655

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Die Kurzbezeichnung „EDS bei Patienten mit OSA“ steht für „Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), deren übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS – Excessive Daytime Sleepiness) durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Beatmung (CPAP, continuous positive airway pressure), nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte oder wenn eine solche Therapie nicht vertragen wurde“.  
CPAP: kontinuierlicher Atemwegsüberdruck; EDS: übermäßige Tagesschläfrigkeit; OSA: obstruktive Schlafapnoe

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	EDS bei Patienten mit OSA <sup>b</sup>	Erwachsene Patienten mit OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Beatmung, nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte oder die eine solche Therapie nicht vertragen haben	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	1.292.761 – 2.563.655

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Die Kurzbezeichnung „EDS bei Patienten mit OSA“ steht für „Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), deren übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS – Excessive Daytime Sleepiness) durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Beatmung (CPAP, continuous positive airway pressure), nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte oder wenn eine solche Therapie nicht vertragen wurde“.  
CPAP: kontinuierlicher Atemwegsüberdruck; EDS: übermäßige Tagesschläfrigkeit; OSA: obstruktive Schlafapnoe

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

*Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	EDS bei Patienten mit OSA <sup>b</sup>	4.806,20 – 9.762,78
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Kurzbezeichnung „EDS bei Patienten mit OSA“ steht für „Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), deren übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS – Excessive Daytime Sleepiness) durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Beatmung (CPAP, continuous positive airway pressure), nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte oder wenn eine solche Therapie nicht vertragen wurde“.</p> <p>CPAP: kontinuierlicher Atemwegsüberdruck; EDS: übermäßige Tagesschläfrigkeit; OSA: obstruktive Schlafapnoe</p>		

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	EDS bei Patienten mit OSA <sup>b</sup>	Eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden obstruktiven Schlafapnoe	Erwachsene Patienten mit OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Beatmung, nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte oder die eine solche Therapie nicht vertragen haben	Patientenindividuell unterschiedlich

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Die Kurzbezeichnung „EDS bei Patienten mit OSA“ steht für „Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), deren übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS – Excessive Daytime Sleepiness) durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Beatmung (CPAP, continuous positive airway pressure), nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte oder wenn eine solche Therapie nicht vertragen wurde“.

CPAP: kontinuierlicher Atemwegsüberdruck; EDS: übermäßige Tagesschläfrigkeit; OSA: obstruktive Schlafapnoe

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind ausführlich in der Fachinformation und im Risikomanagementplan für Pitolisant (Ozawade®) beschrieben.

### **Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung von OSA und kardiovaskulärem Risiko hat. Die OSA-Erkrankung sollte jährlich neu beurteilt werden.

Pitolisant ist keine Therapie für die zugrunde liegende Atemwegsobstruktion bei Patienten mit OSA. Die primäre OSA-Therapie sollte beibehalten werden, oder bei Patienten, die die primäre OSA-Therapie nicht vertragen, regelmäßig erneut reexponiert werden.

Pitolisant 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 18 mg/Tag sollte nicht überschritten werden:

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

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 18 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 der Fachinformation), sollte der Arzt regelmäßig überprüfen, ob die Behandlung weiterhin wirksam ist.

***Besondere Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen, Gegenanzeigen***

Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthält besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung in Bezug auf Psychiatrische Erkrankungen, Leberfunktionsstörung, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Ernährungsstörungen, Herzerkrankungen, Epilepsie, Frauen im gebärfähigen Alter, Arzneimittelwechselwirkungen, Drogenmissbrauch und Rebound-Effekt.

Gegenanzeigen sind Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile, schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) und Stillzeit.