Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pitolisant (Ozawade®)

Bioprojet Deutschland GmbH
als örtlicher Vertreter von Bioprojet Pharma SAS

Modul 3 A

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

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

Stand: 27.10.2021

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 7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie 8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung 19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland 27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 41
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 49
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 49
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 51
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 59
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer 59
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie 62
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 63
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 65
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten 68
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen 69
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 71
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 72
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 72
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation 72
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen 80
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels 81
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan 81
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 85
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 85
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 85
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V 86
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 88

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Diagnosekriterien für obstruktive Schlafapnoe bei Erwachsenen gemäß ICSD-3 (Rodenbeck *et al.* 2015; Zucconi und Ferri 2014) 12

Tabelle 3-2: Empfohlene Funktionsuntersuchungen mittels kardiorespiratorischer Polysomnographie (DGSM 2017) 15

Tabelle 3-3: Angaben zur Prävalenz der OSA und der OSA mit EDS in der Literatur 30

Tabelle 3-4: Angaben zur Prävalenz der OSA und der OSA mit EDS nach Altersgruppe in der Literatur 33

Tabelle 3-5: Angaben zur Prävalenz der OSA und der OSA mit EDS nach Geschlecht in der Literatur 34

Tabelle 3-6: Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz der OSA und der OSA mit EDS für die Jahre 2021 – 2026 41

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 42

Tabelle 3-8: Berechnung der Patienten mit OSA und EDS, die längerfristig eine CPAP-Therapie erhalten 46

Tabelle 3-9: Angaben zur EDS-Ansprechen unter CPAP-Therapie in der Literatur 46

Tabelle 3-10: Zusammenfassung der Berechnung der Zielpopulation von Pitolisant 48

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 49

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 60

Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 61

Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 62

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 64

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 66

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 67

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) 67

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) 68

Tabelle 3-20: Routinemaßnahmen zur Risikominimierung 82

Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 86

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Algorithmus zum diagnostischen Vorgehen bei Patienten mit Verdacht auf Obstruktion der oberen Atemwege (DGSM 2020) 16

Abbildung 3-2: Algorithmus zum diagnostischen Vorgehen bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen und schlafbezogenen Atmungsstörungen (DGSM 2017) 17

Abbildung 3-3: Therapieoptionen zur Behandlung der Grunderkrankung OSA (DGSM 2020) 25

Abbildung 3-4: OSA-Prävalenz pro Altersgruppe in 10-Jahres-Schritten, nach Geschlecht und OSA-Schweregrad (Abbildung modifiziert nach Fietze *et al.* 2019) 39

Abbildung 3-5: Herleitung der Zielpopulation von Pitolisant 43

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AASM	American Academy of Sleep Medicine
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
APAP	Automatischer Atemwegsüberdruck (automatic positive airway pressure)
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
AUC	Fläche unter der Kurve
BMI	Body-Mass-Index
BPAP	Bilevel-Atemwegsüberdruck (bilevel positive airway pressure)
C_{max}	Höchstkonzentration
CPAP	Kontinuierlicher Atemwegsüberdruck (continuous positive airway pressure)
CYP	Cytochrom P450
DASS	Divided Attention Steering Simulator
EDS	Übermäßige Tagesschläfrigkeit (excessive daytime sleepiness)
EEG	Elektroenzephalographie
EMG	Elektromyographie
EOG	Elektrookulographie
EPAR	European Public Assessment Report
ESS	Epworth Sleepiness Scale
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
ICD-10-CM	International Classification of Diseases, Tenth Revision, Clinical Modification
ICSD	Internationale Klassifikation der Schlafstörungen
IU	International Unit
LPAR1	Gen des Lysophosphatidinsäure-Rezeptors
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen
MSLT	Multiple Schlaflatenztest

MWT	Multiple Wachbleibetest
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
OCST	Out of Center Sleep Testing
OCT1	organische-Kationen-Transporter 1
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
PAP	Atemwegsüberdruck (positive airway pressure)
PK	Pharmakokinetik
PSG	Polysomnographie
PTGER3	Gen des Prostaglandin-E2-Rezeptors EP3-Subtyp
PVT	Psychomotor Vigilanztest
RERA	Respiratory Effort Related Arousal
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
TE-UPPP	Tonsillektomie mit Uvulopalatopharyngoplastik
TNF-α	Gen des Tumornekrosefaktors-α
UGT	Uridindiphosphat-Glucuronosyl-Transferase
UK	Vereinigtes Königreich
UPPP	Uvulopalatopharyngoplastik
UPS	Unterkieferprotrusionsschienen
USA	Vereinigte Staaten von Amerika

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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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.

Pitolisant ist indiziert 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 (Bioprojet Pharma 2021).

Im Rahmen eines Beratungsgesprächs gemäß § 8 Abs 1 der Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) wurden vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Pitolisant basierend auf dem damaligen Wortlaut des Anwendungsgebietes bestimmt (Beratungsanforderung 2020-B-187; G-BA 2020):

Eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden obstruktiven Schlafapnoe.

Es wird davon ausgegangen, dass die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie auf den Wortlaut des Anwendungsgebietes gemäß Fachinformation übertragbar ist.

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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

In einem Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 der AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2020-B-187) hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie für Pitolisant so festgelegt, wie in Abschnitt 3.1.1 dargestellt. Bioprojet folgt der Entscheidung des G-BA zur Festsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Festsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie beruht auf folgendem Wortlaut für das Anwendungsgebiet von Pitolisant:

„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."

Das Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation von Pitolisant (Bioprojet Pharma 2021) ist inhaltlich identisch:

„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"

Es wird davon ausgegangen, dass die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie auf den Wortlaut des Anwendungsgebietes gemäß Fachinformation übertragbar ist.

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 4. 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 Fachinformation von Pitolisant (Ozawade®) entnommen. Die Angaben zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA stammen aus der Niederschrift zum Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2020-B-187).

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 (2021). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Ozawade 4,5 mg/18 mg Filmtabletten. Stand Juli 2021.
2. G-BA (2020). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-187.

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.

Überblick

Das Anwendungsgebiet von Pitolisant, die übermäßige Tagesschläfrigkeit (excessive daytime sleepiness, EDS) bei obstruktiver Schlafapnoe (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 Atmungsaufwand 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 (Rosenzweig *et al.* 2015; Bucks *et al.* 2017). Die American Academy of Sleep Medicine (AASM) definiert EDS als die Unfähigkeit, die Wachsamkeit während der normalen Wachphasen des Tages aufrechtzuerhalten, wobei der Schlaf unbeabsichtigt oder zu ungeeigneten Zeiten fast täglich über mindestens drei Monate stattfindet (Garbarino *et al.* 2018).

Pathogenese

Kennzeichnend für die OSA ist eine sich wiederholende Obstruktion der oberen Atemwege während des Schlafs. Daraus resultieren Atempausen (Apnoen) und Phasen verminderten Atemflusses (Hypopnoen). Ursächlich kann eine anatomisch bedingte Verengung der oberen Atemwege oder eine Imbalance von dilatierend und obstruierend wirkenden Muskeln im Rachen sein. Mögliche Gründe dafür sind die Anatomie der Atemwege, kraniofaziale Strukturen oder Fetteinlagerungen bei Adipositas. Wenn während des Schlafes die oberen muskulären Atemwegsdilatatoren erschlaffen, resultiert daraus eine zunehmende Verengung bis hin zum Kollaps der oberen Atemwege. Weitere Faktoren, die zur Entstehung der OSA beitragen können, sind eine instabile Atemkontrolle, eine niedrige respiratorische

Erregungsschwelle, eine Dysfunktion der oberen muskulären Atemwegsdilatatoren und ein vermindertes Lungenvolumen (Jordan *et al.* 2014). Die Folgen der Apnoen und Hypopnoen sind erniedrigter Sauerstoff- (Hypoxämie) und erhöhter Kohlenstoffdioxidgehalt (Hyperkapnie) im Blut, Schwankungen des intrathorakalen Drucks und erhöhte Sympathikus-Aktivität, woraus die Schlaffragmentierung und die Symptome der OSA, insbesondere die EDS, sowie letztendlich kardiovaskuläre Komplikationen resultieren (Epstein *et al.* 2009).

Klinisches Bild

Die Tagesschläfrigkeit ist das häufigste Symptom der OSA und ist charakterisiert durch eine Monotonie-Intoleranz und unfreiwilliges Einschlafen der Betroffenen. Bedingt durch die Tagesschläfrigkeit sind die Betroffenen unter anderem in ihrer kognitiven und physischen Leistungsfähigkeit, ihrem Sozialleben und ihrer Lebensqualität beeinträchtigt. Sie können an Fatigue, verringerter Aufmerksamkeit und Gedächtnisleistung, Impotenz, Persönlichkeitsveränderungen und depressiven Störungen als mögliche Begleitsymptome leiden und automatisches Verhalten (Fortführung von Handlungen ohne bewusste Kontrolle) zeigen (DGSM 2017). Es gibt jedoch auch OSA-Patienten, bei denen die Tagesschläfrigkeit nicht auftritt oder nicht wahrgenommen wird (Ye *et al.* 2014; DGSM 2017; Garbarino *et al.* 2018; Zinchuk und Yaggi 2020).

Während der Nacht kann es außerdem zum Aufschrecken mit kurzzeitiger Atemnot, Schnarchen (bei 95 % der Betroffenen), zu insomnischen Beschwerden mit häufigem Erwachen, Palpitationen, Nykturie, Nachtschweiß oder Einnässen kommen. Als weitere Symptome können morgendliche Schlaftrunkenheit und nächtliche bzw. morgendliche Kopfschmerzen auftreten. Fremdanamnestisch werden zuweilen Atempausen im Schlaf bei OSA berichtet (DGSM 2017).

Diagnose

Die Tagesschläfrigkeit dient als ein Kriterium zur Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen gemäß der internationalen Klassifikation der Schlafstörungen ICSD-3 (DGSM 2017). Nach ICSD-3 ist Voraussetzung für die Diagnose der OSA, dass mindestens 15 vorwiegend obstruktive respiratorische Ereignisse pro Stunde oder mindestens fünf vorwiegend obstruktive respiratorische Ereignisse pro Stunde in Kombination mit einer typischen klinischen Symptomatik oder relevanten Komorbidität auftreten (Rodenbeck *et al.* 2015; Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Diagnosekriterien für obstruktive Schlafapnoe bei Erwachsenen gemäß ICSD-3 (Rodenbeck *et al.* 2015; Zucconi und Ferri 2014)

Diagnosekriterien für obstruktive Schlafapnoe
A Fünfzehn oder mehr vorrangig obstruktive respiratorische Ereignisse (Apnoen, Hypopnoen, RERA) pro Stunde Schlaf während der Polysomnografie oder pro Stunde Aufzeichnungszeit des OCST
ODER
B Fünf oder mehr vorrangig obstruktive respiratorische Ereignisse (Apnoen, Hypopnoen, RERA) pro Stunde Schlaf während der Polysomnografie oder pro Stunde Aufzeichnungszeit des OCST
C **Symptomatik oder relevante Komorbidität** 1) Schläfrigkeit, nicht-erholsamer Schlaf, Fatigue, Insomnie-Symptome 2) Erwachen mit angehaltenem Atem, Keuchen oder Würgen 3) Bettpartner oder andere Beobachter berichten gewohnheitsmäßiges Schnarchen, Atemunterbrechungen oder beides während des Schlafs des Patienten 4) Diagnose der Hypertonie, Stimmungsstörung, kognitive Funktionsstörung, koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, kongestive Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, Diabetes mellitus Typ 2
Für die Diagnose der obstruktiven Schlafapnoe muss Kriterium A oder sowohl Kriterium B als auch mindestens eines der Kriterien C1 – 4 erfüllt sein.
OCST, Out of Center Sleep Testing; RERA, Respiratory Effort Related Arousal

Anhand des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI), der die Anzahl der Apnoen und Hypopnoen je Stunde Schlafzeit angibt, der klinischen Symptomatik und den Komorbiditäten wird der Schweregrad der OSA bestimmt: bis zu einem AHI von 15/h gilt sie als leichtgradig, ab einem AHI > 15/h und < 30/h wird sie als mittelgradig eingestuft, ab einem AHI > 30/h als schwergradig (DGSM 2017).

Auch wenn die Tagesschläfrigkeit das Hauptsymptom der OSA darstellt, weist sie nur eine geringe Spezifität für die Erkrankung auf. Ein etabliertes Instrument zur Erfassung der subjektiv erlebten Tagesschläfrigkeit bei Schlafstörungen ist die Epworth Sleepiness Scale (ESS; siehe Abschnitt zu nicht-apparativer Diagnostik). Ein ESS-Score ≥ 10 deutet auf EDS hin.

Diagnostik

Die Diagnoseverfahren von schlafbezogenen Atmungsstörungen dienen sowohl der Diagnose als auch der Therapiekontrolle. Sie umfassen Anamnese, Fragebögen zur Selbstbeurteilung, ambulante und stationäre Mehrkanal-Geräte, Videoaufzeichnung, klinische Labordiagnostik und nicht-apparative und apparative Leistungsdiagnostik (DGSM 2017). Die Algorithmen der S3-Leitlinie „Schlafbezogene Atmungsstörungen“ dienen als Leitfaden zur Auswahl der diagnostischen Verfahren (Abbildung 3-1 und Abbildung 3-2; DGSM 2020; DGSM 2017). Es werden je nach Konstellation und Fragestellung 4-6-Kanal-Polygraphie oder eine Polysomnographie zur Diagnostik empfohlen, unter bestimmten Voraussetzungen ist zudem die Anwendung von Leistungs-Vigilanz-Tests oder einer 1-3-Kanal-Polygraphie möglich (DGSM 2017).

Nicht-apparative Diagnostik

Die nicht-apparative diagnostische Strategie umfasst eine detaillierte Erfassung schlafmedizinischer Beschwerden über die Anamnese, Fragebögen zur Selbstbeurteilung und eine klinische Untersuchung.

Fragebögen und Instrumente der Leistungs- und Vigilanzdiagnostik

Mittels validierter Instrumente werden Beschwerden, Symptome und verschiedene Verhaltensmuster erhoben. Ein häufig verwendetes Instrument zur Erfassung der Tagesschläfrigkeit ist die Epworth Sleepiness Scale (ESS). Mit diesem Kurzfragebogen, der sowohl als Screening-Instrument als auch zur Verlaufskontrolle eingesetzt werden kann, bewertet der Patient retrospektiv die Wahrscheinlichkeit für das Einnicken bzw. Einschlafen in acht typischen Alltagssituationen auf einer vierstufigen Skala (0 = niemals; 3 = hohe Wahrscheinlichkeit). Der ESS-Score ergibt sich aus der Summe der acht Items (DGSM 2007; Johns 1991).

Außerdem werden in klinischen Studien der Berlin-Questionnaire und der STOP-BANG-Fragebogen (Schnarchen, Müdigkeit, beobachtete Apnoe, hoher Blutdruck, Body-Mass-Index, Alter, Halsweite/Kragenweite, Geschlecht) eingesetzt. Quantitative Aufmerksamkeits- und Vigilanztests zur Objektivierung der Tagesschläfrigkeit und der Reaktionszeit sind der Psychomotor Vigilanztest (PVT), der Oxford Sleep Resistance Test (OSleR), der Divided Attention Steering Simulator Test (DASS), sowie der Multiple Schlaflatenztest (MSLT) und der Multiple Wachbleibetest (MWT) (DGSM 2017).

Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung dient der Erkennung von anatomischen Veränderungen an den oberen Atemwegen oder des Gesichtsschädels, die mitursächlich für die OSA sein können. Dafür werden die Nase (z.B. mittels Endoskopie), die Mundhöhle und der Rachen sowie in Einzelfällen die skelettale Morphologie des Gesichtsschädels (z.B. mittels seitlicher Fernröntgen-Aufnahme) untersucht. Bei Beschwerden oder möglicherweise relevanten Pathologien in diesen Regionen sollten entsprechend qualifizierte Fachärzte (HNO, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Kieferorthopädie, spezialisierte Zahnärzte) hinzugezogen werden. Außerdem wird der Body-Mass-Index aus Körpergewicht und Körpergröße bestimmt (DGSM 2017; DGSM 2020).

Apparative Diagnostik

Die Notwendigkeit apparativer Diagnostik wird anhand der Prätestwahrscheinlichkeit beurteilt; die quantitative Auswertung ist bisher jedoch nicht standardisiert. Die Prätestwahrscheinlichkeit kann mittels validierter Fragebögen (z. B. STOP-BANG, ESS) ermittelt werden und basiert auf charakteristischen Beschwerden, Symptomen (Tagesschläfrigkeit, Beobachtung nächtlicher Atempausen durch den Bettpartner, lautes, unregelmäßiges Schnarchen, unruhiger Schlaf, morgendliche Abgeschlagenheit, diffuse, dumpfe Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Leistungsknick, Wesensänderung, intellektueller Leistungsverfall) und Komorbiditäten (Adipositas, Hypertonie, Herz-Rhythmus-Störungen, Libido- und Potenzstörungen) (DGSM 2017).

Polygraphie

Für die Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen können neben der Polysomnographie (PSG, siehe nächster Absatz) auch vereinfachte portable Systeme angewendet werden, wenn eine hohe Prätestwahrscheinlichkeit für die Diagnose einer OSA besteht. Es handelt sich dabei häufig um Systeme mit vier bis sechs Kanälen ohne Messung des Schlaf-EEGs (Polygraphie-Systeme). Mittels Polygraphie kann grundsätzlich zwischen zentraler und obstruktiver Apnoe unterschieden werden, die Systeme sind jedoch diesbezüglich zumeist nicht validiert. Durch die Vorauswahl der Patienten mittels gezielter Anamnese kann die Prätestwahrscheinlichkeit erhöht und die Anzahl falsch-positiver Diagnosen reduziert werden. Die Auswertung der Polygraphie erfolgt analog zu den aktuellen PSG-Auswertungskriterien (Berry *et al.* 2012). Aufgrund der fehlenden EEG-Kanäle kann mit Polygraphie-Systemen der Schweregrad einer schlafbezogenen Atmungsstörung weniger genau eingeschätzt werden als mit einer PSG. Außerdem können schlafbezogene Atmungsstörung nicht sicher ausgeschlossen werden und mögliche Differentialdiagnosen der schlafbezogenen Atmungsstörung nicht gestellt werden (DGSM 2020).

Polysomnographie

Wenn eine Polygraphie keine eindeutigen oder unauffällige Ergebnisse liefert und weiterhin der Verdacht auf eine schlafbezogene Atmungsstörung besteht, sollte eine überwachte kardiorespiratorische PSG eingesetzt werden, die außerdem zur Differentialdiagnostik schlafmedizinischer Erkrankungen und/oder bei Verdacht auf schlafmedizinisch relevante komorbide Störungen zur Anwendung kommt (DGSM 2020). Die PSG ist das Grundinstrument und die Referenzmethode der schlafmedizinischen Diagnostik im Schlaflabor. Mittels PSG werden physiologische Funktionen aufgezeichnet, um den Schlaf, Schlafstörungen und mit dem Schlaf assoziierte Erkrankungen gemäß ICSD-3 quantitativ zu bewerten (siehe Tabelle 3-2). Die Aufzeichnung und Auswertung der Polysomnographie kann nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales 1986 oder nach den AASM-Kriterien (Berry *et al.* 2012) erfolgen.

Tabelle 3-2: Empfohlene Funktionsuntersuchungen mittels kardiorespiratorischer Polysomnographie (DGSM 2017)

Funktion	**Parameter**
Schlaf	Elektroenzephalographie (EEG), Elektrookulographie (EOG)
	Elektromyographie (EMG)
Atmung	Atemfluss
	Atmungsanstrengung
	Sauerstoffsättigung (mittels SaO_2)
	Kohlendioxid (mittels $tcpaCO_2$)
	Schnarchen
Kardial	Elektrokardiogramm (EKG)
Bewegung	Elektromyographie (EMG) Musculus tibialis
	Körperposition
	Video
SaO_2, arterielle Sauerstoffsättigung; $tcpaCO_2$, transkutane Bestimmung des CO2-Partialdrucks	

Alternative Systeme

Neben den klassischen Systemen der PSG oder Polygraphie werden alternative Systeme zur Erfassung von Schlaf, kardiovaskulären Parametern, Sauerstoffsättigung, Position, Atmungsanstrengung und Atemfluss entwickelt. Ein Beispiel mit guter Evidenz ist die periphere arterielle Tonometrie, die aus dem modifizierten Fingerpuls den Atemfluss und die Atmungsanstrengung extrahiert (Yalamanchali *et al.* 2013; DGSM 2020). Systeme, die auf Smartphone und Smartwatch-Technologie basieren, werden aufgrund fehlender Validierung und Zulassung bisher nicht empfohlen (DGSM 2020).

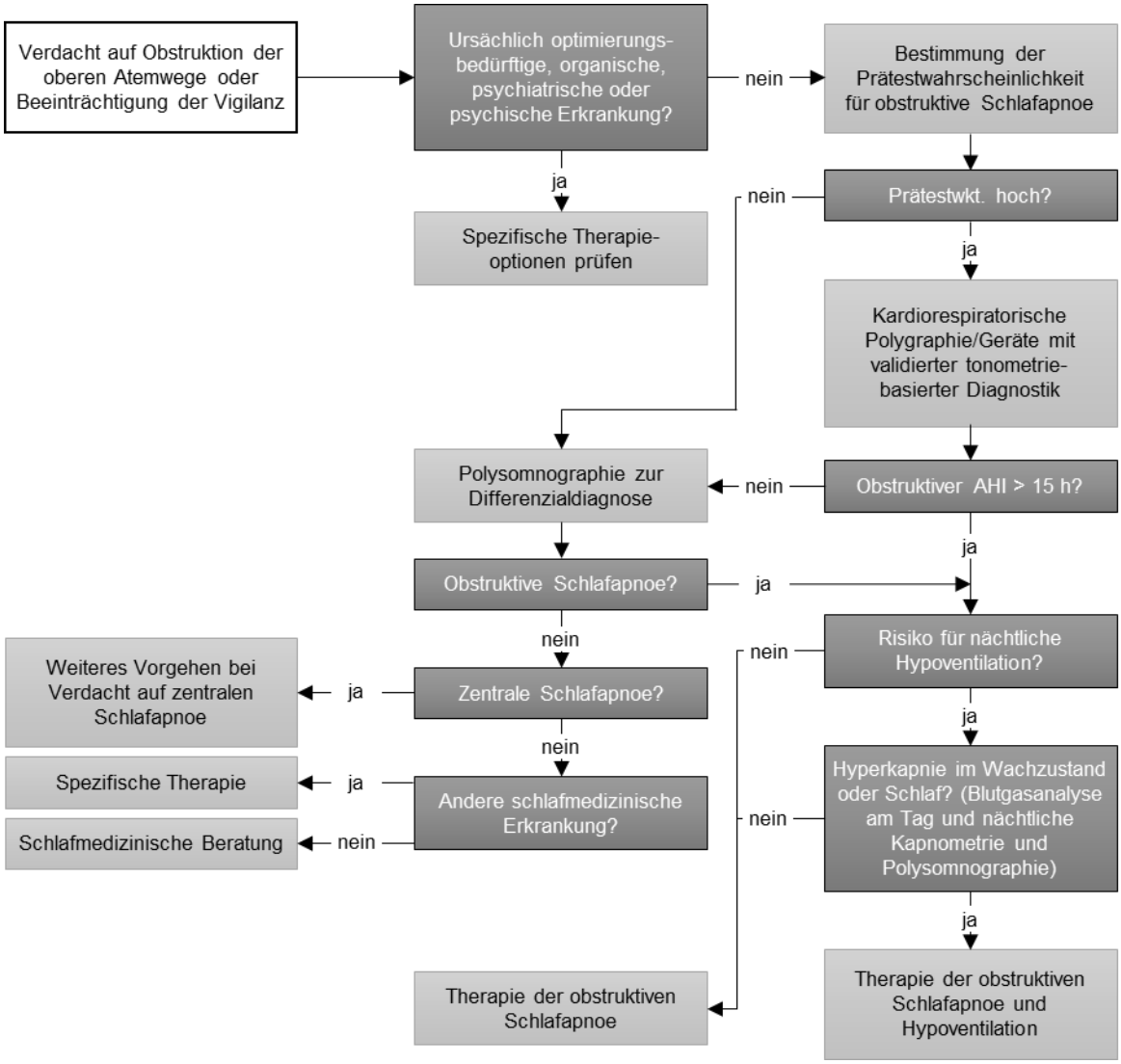

Abbildung 3-1: Algorithmus zum diagnostischen Vorgehen bei Patienten mit Verdacht auf Obstruktion der oberen Atemwege (DGSM 2020)

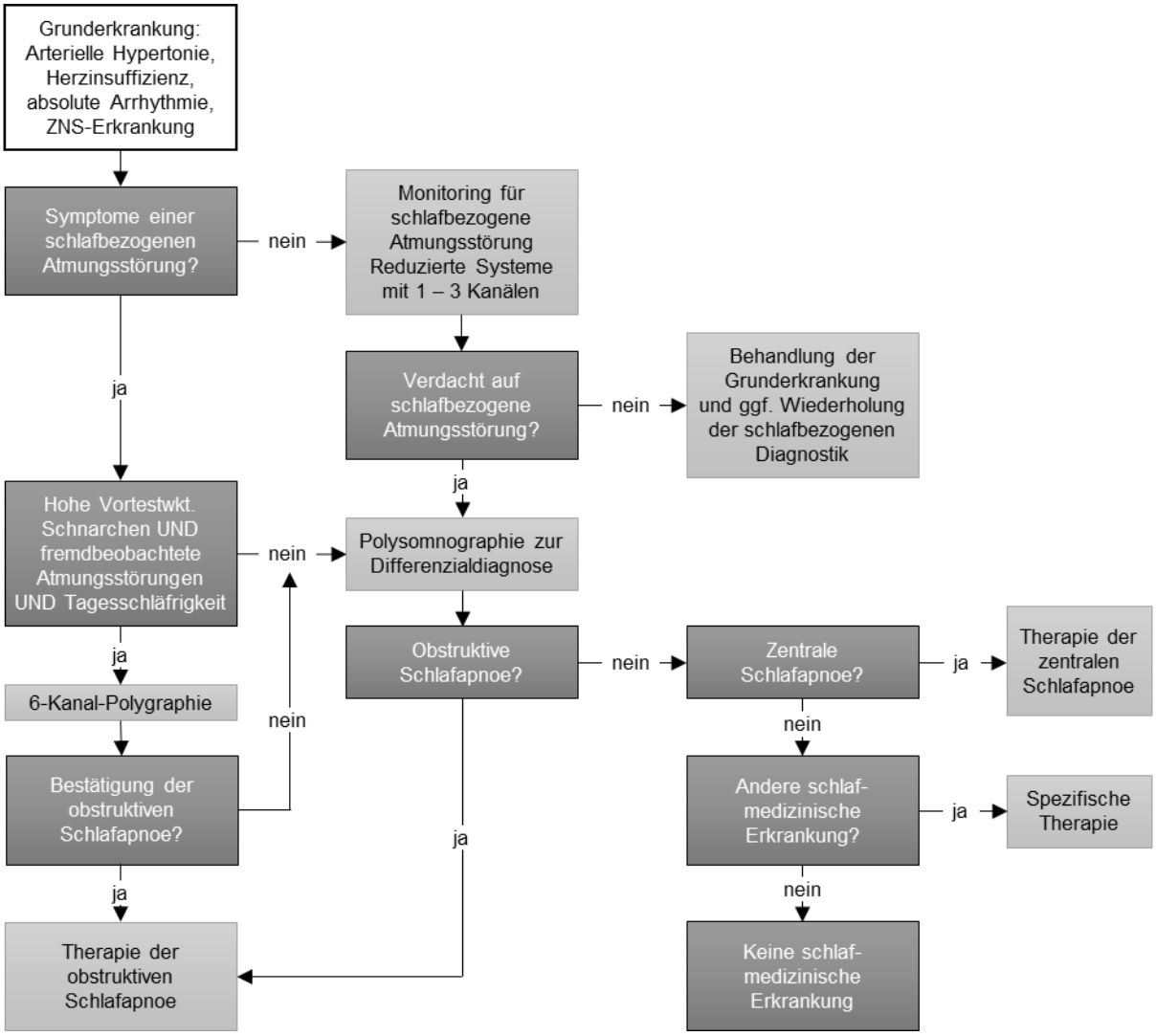

Abbildung 3-2: Algorithmus zum diagnostischen Vorgehen bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen und schlafbezogenen Atmungsstörungen (DGSM 2017)

Risikofaktoren

Genetische Prädisposition

Assoziationsstudien deuten darauf hin, dass genetische Faktoren bei OSA eine Rolle spielen (Varvarigou *et al.* 2011). Kinder eines Elternteils mit OSA haben ein 2 bis 2,3-fach erhöhtes Risiko ebenfalls an OSA zu erkranken (Gislason *et al.* 2002). Laut einer Untersuchung von Zwillingen sind zudem 40 % der Varianz in EDS auf genetische Faktoren zurückzuführen (Carmelli *et al.* 2001). Kandidaten-Gene für eine möglich Assoziation bestimmter Polymorphismen mit OSA sind die Gene des Tumornekrosefaktors-α (*TNF-α*), des Prostaglandin-E2-Rezeptors EP3-Subtyp (*PTGER3*) und des Lysophosphatidinsäure-Rezeptors (*LPAR1*) (Mukherjee *et al.* 2018).

Alter und Geschlecht

Die Prävalenz der OSA steigt mit zunehmendem Alter bis zum etwa 60. Lebensjahr und ist im Alter relativ konstant (Punjabi 2008). Männer sind von der OSA häufiger betroffen als Frauen (Punjabi 2008; Fietze *et al.* 2019; Benjafield *et al.* 2019).

Gewicht

Das Körpergewicht ist ein bedeutender Risikofaktor für die OSA. Zahlreiche Studien zeigen eine Assoziation zwischen Übergewicht und erhöhter OSA-Prävalenz (Punjabi 2008; Meurling *et al.* 2019). Die Zunahme des Körpergewichts kann die Ausprägung der OSA verschlechtern, während durch die Reduktion des Körpergewichts die Schwere der Erkrankung verringert werden kann, bei manchen Patienten bis zur vollständigen Heilung (Punjabi 2008; Meurling *et al.* 2019).

Kraniofaziale Anatomie

Anatomische Veränderungen der oberen Atemwege oder des Gesichtsschädels stellen einen weiteren wichtigen Risikofaktor für die Entstehung einer OSA dar. Eine Verengung der oberen Atemwege kann beispielsweise durch einen nach hinten versetzten Unterkiefer (Retrognathie), eine tonsilläre Hypertrophie, eine Vergrößerung der Zunge (Makroglossie) und des weichen Gaumens, ein ungünstig positioniertes Zungenbein oder einen verengten hinteren Atemwegsraum verursacht werden (Punjabi 2008; Cistulli 1996).

Weitere Risikofaktoren

Weitere Faktoren, die die Entstehung von OSA begünstigen, sind Rauchen, Alkoholkonsum, Schwangerschaft, Hypothyreose, Rheuma, Akromegalie, das polyzystische Ovarialsyndrom Sensitivität der Chemorezeptoren zur Atmungsregulation und Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Punjabi 2008; DGSM 2017).

Risikofaktoren für EDS

Es bestehen Assoziationen zwischen dem Auftreten von EDS bei OSA und dem männlichen Geschlecht, einem jüngeren Alter und einem höheren BMI (Garbarino *et al.* 2018). Außerdem gelten Komorbiditäten wie Insomnie, respiratorische Erkrankungen, Schlafentzug und periodische Bewegungen der Extremitäten im Schlaf als mögliche Risikofaktoren für EDS bei OSA (Kapur *et al.* 2005). Die Rolle von genetischen Faktoren, Ernährung, Metabolismus und Fettverteilung sowie körperlicher Aktivität als potentielle Risikofaktoren für EDS bedarf weiterer Untersuchungen (Garbarino *et al.* 2018).

Verlauf und Komplikationen

Der Verlauf der OSA wird von Alter und Geschlecht beeinflusst, der AHI steigt tendenziell mit dem Alter, zudem spielt die Entwicklung des Körpergewichts eine wichtige Rolle (Punjabi 2008; Meurling *et al.* 2019).

OSA ist ein Risikofaktor für die Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (DGSM 2017). Die während des Schlafes auftretenden obstruktiven Apnoen können zeitweilig eine schwere Hypoxämie und eine CO_2-Retention verursachen. Das Absinken der Sauerstoffsättigung hat die über das sympathische Nervensystem vermittelte Verengung der peripheren Blutgefäße und eine Erhöhung des Blutdrucks zur Folge. Daraus resultieren pathophysiologische Mechanismen, die die Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen fördern. Die sympathische Aktivierung, die auch während der Wachphase am Tag bestehen bleibt, erhöht außerdem die Herzfrequenz (Somers *et al.* 2008). Entsprechend ist die OSA ist mit koronarer Herzkrankheit, Vorhofflimmern, arterieller Hypertonie, Herzinsuffizienz, Schlaganfall und Mortalität assoziiert (DGSM 2017).

Zwischen OSA und der Stoffwechselerkrankung Diabetes mellitus Typ 2 besteht eine hohe Koinzidenz (Shaw *et al.* 2008). Mehrere Untersuchungen zum Einfluss der CPAP-Therapie auf die Insulinresistenz und den Blutzuckerspiegel konnten jedoch keine positiven Effekte feststellen (DGSM 2017).

Zielpopulation

Pitolisant ist indiziert zur 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 oder wenn eine solche Therapie nicht vertragen wurde (Bioprojet Pharma 2021).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.

Ein wesentlicher Teil der OSA-Patienten leidet unter EDS. Sie beeinträchtigt die Wachsamkeit, Aufmerksamkeit und Leistungsfähigkeit und erschweren dadurch tägliche und soziale Aktivitäten. Außerdem wirkt sie sich negativ auf die Arbeitsproduktivität aus, führt zu einem erhöhten Risiko von Arbeits- und Verkehrsunfällen und hat daher insgesamt eine Verschlechterung der Lebensqualität zur Folge. Neben der Symptomatik ergibt sich ein Behandlungsbedarf aus dem Schweregrad der OSA, aktueller Standard ist die Schweregradeinteilung anhand der Häufigkeit nächtlicher respiratorischer Ereignisse mittels AHI, sowie der Berücksichtigung von Komorbiditäten und dem resultierenden Komplikationsrisiko. Daraus ergeben sich zwei Therapieansätze: die gezielte Behandlung der EDS zur Reduktion der Symptomlast und Verbesserung der Lebensqualität, sowie die

Behandlung der Grunderkrankung OSA, die primär die Reduktion nächtlicher respiratorischer Ereignisse und des damit verbundenen Komplikationsrisikos zum Ziel hat.

Empfehlungen für die Behandlung von EDS bei OSA und der Grunderkrankung OSA sind in der deutschen S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin festgehalten (DGSM 2017; DGSM 2020). Die Gültigkeit der deutschen S2-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Schlafmedizin der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie zur HNO-spezifische Therapie der obstruktiven Schlafapnoe bei Erwachsenen von 2015 endete im September 2020 (Verse T *et al.* 2015). Empfehlungen für die Behandlung der OSA und von EDS bei OSA finden sich auch in den amerikanischen Leitlinien der The Management of Chronic Insomnia Disorder and Obstructive Sleep Apnea Work Group (2019) und der AASM (Epstein *et al.* 2009).

Therapieoptionen zur Behandlung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit

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 (Jazz Pharmaceuticals 2020). Bis Juni 2021 unterlag Solriamfetol der Verordnungseinschränkung für Stimulantien gemäß Arzneimittelrichtlinie Anlage III Nr. 44 (G-BA 2020). Mit Inkrafttreten des Beschlusses des G-BA am 30.06.2021 wurde der Verordnungseinschränkung für Stimulantien das Anwendungsgebiet EDS bei OSA von Solriamfetol als Ausnahme hinzugefügt (Bundesministerium für Gesundheit 2021a), sodass Solriamfetol seither erstattungsfähig ist. Als Psychostimulans wird Solriamfetol der Klasse der zentral wirkenden Sympathomimetika (ATC-Code N06BA) zugeordnet (BfArM 2021). Der Bedarf der Behandlung mit Solriamfetol ist regelmäßig zu prüfen; Verordnungseinschränkungen und Kontraindikationen bestehen bei Patienten mit einem höheren Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Jazz Pharmaceuticals 2020).

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 (European Medicines Agency 2010; Cephalon GmbH 2011). Sicherheitsbedenken bestehen insbesondere hinsichtlich Hautreaktionen, Hypersensitivität, sowie neuropsychiatrischen und kardiovaskulären Ereignissen (Cephalon GmbH 2008; European Medicines Agency 2011).

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

Behandlung der Grunderkrankung obstruktive Schlafapnoe

Die CPAP-Therapie gilt als „Goldstandard“ zur Behandlung von Patienten mit OSA. Daneben gibt es mit Unterkieferprotrusionsschienen, chirurgischen Verfahren, Lagetherapie und weiteren unterstützende Maßnahmen zusätzliche Behandlungsoptionen, die patienten-individuell in Abhängigkeit von Anatomie, Schweregrad, Risikofaktoren und Präferenzen ergänzend oder sekundär in Betracht gezogen werden können (DGSM 2017; Epstein *et al.* 2009).

CPAP-Therapie – die Standardtherapie zur Behandlung der OSA

Bei der CPAP-Therapie wird über eine Nasen- oder Mund-Nasen-Maske, die der OSA-Patient nachts trägt, in den Atemwegen ein Überdruck erzeugt um zu verhindern, dass die Atemwege während des Schlafes kollabieren. Auf diese Weise wird die Anzahl der Apnoe-/Hypopnoe-Phasen reduziert und das Einatmen erleichtert, der Patient muss jedoch gegen einen höheren Widerstand ausatmen. Die CPAP-Therapie wird als primäre Therapie für alle Patienten mit einem AHI ≥ 15/h (mittelgradige und schwere OSA), sowie für Patienten mit einem AHI von 5 – 15/h (leichte OSA) mit zusätzlicher Symptomatik (z.B. EDS) oder begleitenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen empfohlen (Epstein *et al.* 2009; American Academy of Sleep Medicine 2015; DGSM 2017).

Bei Anwendung der CPAP-Therapie für mindestens einen Monat wird sowohl die Krankheits-schwere (gemessen anhand des AHI) als auch die selbstberichtete Tagesschläfrigkeit (gemessen anhand des ESS) klinisch signifikant verringert (Patil *et al.* 2019). Entsprechend resultiert die CPAP-Therapie in einer verbesserten schlafbezogenen Lebensqualität (Patil *et al.* 2019). Außerdem wird der Blutdruck durch die CPAP-Therapie klinisch signifikant gesenkt, insbesondere in Patienten mit mittelgradiger oder schwerer OSA (Patil *et al.* 2019). Positive Effekte auf kardiovaskuläre Ereignisse und die Mortalität sind bisher nicht eindeutig belegt (Patil *et al.* 2019; Yu *et al.* 2017). Post-hoc-Subgruppenanalysen deuten darauf hin, dass eine gute Compliance (Anwendung der CPAP-Therapie für mindestens vier Stunden pro Nacht) notwendig ist, um das kardiovaskuläre Risiko signifikant zu verringern (Yu *et al.* 2017). Die Anwendung von vier Stunden pro Nacht ist als Schwellenwert für die Beurteilung der Compliance etabliert, eine längere CPAP-Nutzung pro Nacht kann die positiven Effekte jedoch weiter verbessern (Askland *et al.* 2020).

Nebenwirkungen der CPAP-Therapie umfassen Verstopfung oder Reizung der Nase, Rhinorrhoe, trockener Mund oder Rachen, Hautirritationen, Blähungen des Gastrointestinaltrakts und Druck in den Ohren. Außerdem können aufgrund einer undichten oder schlechtsitzenden Maske und damit verbundener Leckage eine schlechtere Schlafqualität und eine Reduktion des Therapieeffektes auftreten (DGSM 2017; Rotty *et al.* 2021). Durch Anpassungen des CPAP-Drucks und der Maske sowie das Anfeuchten und Erwärmen der Luft können viele der Beschwerden gelindert werden. Ein Wechsel des Maskentyps kann ebenfalls Linderung bringen, ist aber gleichzeitig ein prädiktiver Faktor für eine schlechte Adhärenz (Bachour *et al.* 2016). Die Adhärenz liegt in Deutschland im ersten Jahr bei Raten von 63 – 88 % (Galetke *et al.* 2011; Woehrle *et al.* 2018), kann aber mit fortschreitender Therapiedauer abnehmen (La Piana *et al.* 2011).

Neben Problemen bei der praktischen Anwendung und Nebenwirkungen sind aus Patientensicht das Gefühl der verringerten Freiheit, der Wunsch zur Vermeidung einer lebenslangen Behandlung, Klaustrophobie und Angst vor der Technik negative psychologische Faktoren. Außerdem sind eine negative Einstellung gegenüber der CPAP-Therapie, aus Zweifeln an der Diagnose oder Unverständnis der Notwendigkeit, sowie aufgrund von Schamgefühlen und das Gefühl unzureichender Unterstützung durch Gesundheitspersonal und Angehörige weitere Faktoren, die sich negativ auf die Adhärenz auswirken können (Broström *et al.* 2010; Ulander *et al.* 2014).

Die umfassende Aufklärung und die frühzeitige Adressierung von Nebenwirkungen, Problemen und Sorgen der Patienten erweist sich als kritisch für die Compliance, da 5 – 50 % der Patienten die CPAP-Therapie bereits in der ersten Woche abbrechen (DGSM 2017). Verhaltenstherapie, Aufklärung über Erkrankung und Therapie und unterstützende Maßnahmen, wie enges Monitoring und Follow-up zu Beginn der CPAP-Therapie, beispielsweise durch Telemonitoring, verlängern die CPAP-Nutzungszeit pro Nacht und erhöhen den Anteil der adhärenten Patienten (Askland *et al.* 2020).

Zur Anwendung der CPAP-Therapie motiviert werden Patienten durch das Wissen um die möglichen medizinischen Konsequenzen der OSA, eine positive Grundeinstellung durch Vertrauen in das medizinische Personal und den Erhalt von Unterstützung, aber auch durch die Symptomlast und die Angst vor negativen Konsequenzen durch die Müdigkeit und EDS in Bezug auf tägliche und soziale Aktivitäten sowie die Fahrtauglichkeit (Broström *et al.* 2010). Zudem trägt die Wahrnehmung einer Verbesserung von Tagesschläfrigkeit, Leistungsfähigkeit und Lebensqualität sowie des Blutdrucks wesentlich zur Compliance bei (DGSM 2017).

Neben der Standardmethode, kontinuierlicher Atemwegsüberdruck (CPAP), können unter bestimmten Voraussetzungen modifizierte PAP-Methoden angewendet werden. Zu diesen gehören der automatische Atemwegsüberdruck (APAP) und der Bilevel-Atemwegsüberdruck (BPAP). Die APAP-Therapie, bei der die Einstellung des Beatmungsdrucks automatisch erfolgt, wird bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer OSA mit wechselndem Druckbedarf im Verlauf der Nacht eingesetzt. Die BPAP-Therapie, die mit unterschiedlichen Druckniveaus während der In- und Exspirationsphase arbeitet, kann für Patienten mit schwerer OSA, die für eine suffiziente Therapie einen hohen CPAP-Druck brauchen und diesen nicht tolerieren, als Alternative in Frage kommen (DGSM 2017). Weder mit APAP noch mit BPAP wird eine relevante Verbesserung des Therapieerfolgs gegenüber der Standardmethode CPAP erreicht und die Compliance erweist sich nur als geringfügig höher (Jordan *et al.* 2014; Kennedy *et al.* 2019; Patil *et al.* 2019). Basierend auf der aktuellen Datenlage können alternative PAP-Methoden bisher nicht allgemein empfohlen werden (DGSM 2017).

Weitere Faktoren, die die Compliance beeinflussen, sind die Schwere der Erkrankung, der nasale Atemwegswiderstand, residuale Symptome wie EDS (DGSM 2017). Bei schlechter Compliance aufgrund des nicht ausreichenden Therapieeffektes kann eine Retitration helfen (DGSM 2017). Wenn Patienten trotz CPAP-Therapie unter residualer EDS leiden, kann die rechtzeitige Behandlung dieses Symptoms die Compliance zur CPAP-Therapie verbessern (DGSM 2017). Für diese Patienten ist bisher Solriamfetol (Sunosi®; Jazz Pharmaceuticals

2020) zugelassen, welches als Psychostimulans jedoch bis Juni 2021 der Verordnungseinschränkung gemäß Arzneimittelrichtlinie Anlage III Nr. 44 unterlag (G-BA 2020). Es besteht daher für Patienten, deren EDS mit einer CPAP-Therapie nicht zufriedenstellend behandelt wurde, weiterhin ein therapeutischer Bedarf nach sicheren Therapieoptionen zur Verringerung der residualen EDS.

Sekundäre und ergänzende Therapiemaßnahmen zur Behandlung der OSA

Gemäß der S3-Leitlinie Schlafbezogene Atmungsstörungen (DGSM 2017) gibt es für die Beseitigung jeglicher Form von Atmungsstörungen kein effektiveres Verfahren als die Positivdrucktherapie. Für OSA-Patienten, bei denen die CPAP-Therapie unzureichend wirkt oder die eine CPAP-Therapie nicht vertragen, gibt es keinen alternativen Behandlungsstandard. Vielmehr steht ein „Kontinuum" an OSA-Behandlungen zur Verfügung, die in Abhängigkeit der individuellen Charakteristika des Patienten und zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Behandlung infrage kommen können und sich nicht gegenseitig ausschließen (Certal *et al.* 2017; Camacho *et al.* 2018).

Unterkieferprotrusionsschienen (UPS)

UPS erweitern und stabilisieren die oberen Atemwege durch eine Vorverlagerung des Unterkiefers. Sie kommen bei leicht- bis mittelgradiger OSA (AHI ≤ 30/h) als Alternative zur CPAP-Therapie in Betracht, insbesondere bei nicht-adipösen Patienten (Body-Mass-Index < 30 kg/m²) und lageabhängiger OSA (DGSM 2017). Bei Adipositas oder schwerer OSA kann eine Unterkieferprotrusionsschiene erwogen werden, wenn eine CPAP-Therapie trotz Ausschöpfung aller unterstützenden Maßnahmen nicht eingesetzt werden kann (DGSM 2017; Abbildung 3-3).

Chirurgische Verfahren

Chirurgische Verfahren zur Verbesserung der OSA umfassen resektive, nicht-resektive und gesichtsskelettverlagernde Verfahren (Osteotomie), sowie Tracheotomie in lebensbedrohlichen Situationen. Davon zu unterscheiden sind Operationen zur Verbesserung der Nasenatmung, die bei CPAP-Intoleranz aufgrund behinderter Nasenatmung erwogen werden sollten um die Akzeptanz der CPAP-Therapie zu verbessern, aber in der Regel nicht der Verbesserung der OSA dienen. Ob und welche operative Technik zur Behandlung der OSA infrage kommt, muss in Abhängigkeit von der Anatomie und Funktion der oberen Atemwege sowie anhand interventionsspezifischen weiteren Selektionskriterien individuell entschieden werden (DGSM 2020).

Eine Tonsillektomie in Kombination mit Uvulopalatopharyngoplastik (TE-UPPP) sollte erwogen werden, wenn eine oropharyngeale Obstruktion aufgrund einer Tonsillenhyperplasie vermutet wird, eine Vorverlagerung des Ober- und/oder Unterkiefers (bimaxilläres Advancement) bei einem kleinen Unterkiefer und engem Gesichtsschädelaufbau. Beide chirurgische Verfahren kommen insbesondere dann in Betracht, wenn eine andere Therapie wie CPAP oder UPS nicht möglich ist bzw. nicht ausreichend toleriert wird (DGSM 2020; Abbildung 3-3). Ebenfalls bei CPAP-Unverträglichkeit bzw. bei unzureichender Wirksamkeit in Erwägung zu ziehen ist das Neurostimulationsverfahren des N. hypoglossus, sofern der AHI

zwischen 15 und 65/h und der BMI bei maximal 35 kg/m^2 liegt, außerdem bei Abwesenheit anatomischer Auffälligkeiten und mittelgradiger bis schwerer OSA (DGSM 2020; Abbildung 3-3). Die atemsynchrone Stimulation des Nervs im Schlaf bewirkt über die Muskulatur der Zunge und des Zungenbodens eine Öffnung bzw. Stabilisierung der oberen Atemwege.

Darüber hinaus gibt es zahlreiche weitere chirurgische Ansätze, deren Wirksamkeit jedoch teils aufgrund der noch unzureichenden Datenlage nicht gesichert ist. Insgesamt sind insbesondere resektive Verfahren mit peri- und postoperativen Risiken verbunden (DGSM 2020).

Lagetherapie

Eine Rückenlage-assoziierte OSA liegt vor, wenn der AHI nur in Rückenlage erhöht ist. Eine Rückenlage-betonte OSA liegt vor, wenn der AHI in Rückenlage mehr als doppelt so hoch ist als in anderen Schlafpositionen. In diesem Fall sollte eine Lagetherapie, die die Rückenlage als Schlafposition verhindert, in Erwägung gezogen werden, sofern es sich um eine leichte bis mittelgradige OSA handelt. Es wird zwischen passiver (z. B. Kissen) und aktiver Lagetherapie (z. B. Lagetrainer) unterschieden (DGSM 2020; Abbildung 3-3).

Supportive Therapiemaßnahmen

Supportive Therapiemaßnahmen sind als alleinige Behandlung der OSA nicht ausreichend, können aber begleitend zu anderen Behandlungen eingesetzt werden. Mit der Verringerung von Übergewicht geht nachweislich eine Verbesserung der OSA einher, sodass begleitende gewichtsverringernde Maßnahmen für OSA-Patienten mit Übergewicht empfohlen werden (DGSM 2017). Bei regelmäßiger Anwendung können körperliches Training und myofunktionale Übungen durch die Erhöhung des Muskeltonus zur Stabilisierung der oberen Atemwege beitragen (DGSM 2017). Eine Sauerstofftherapie kann der Erhöhung der Sauerstoffsättigung dienen, hat aber kaum Einfluss auf die respiratorischen Ereignisse und ist daher nicht als Therapiemaßnahme bei OSA geeignet (DGSM 2017).

Medikamentöse Therapien zur Behandlung der Grunderkrankung OSA werden nicht empfohlen, die medikamentöse Behandlung von Begleiterkrankungen, die die OSA verursachen oder verschlimmern (z. B. Adipositas), kann jedoch positive Effekte auf die OSA haben (Mason *et al.* 2013; DGSM 2017).

Wichtig für den Umgang mit der OSA ist neben der individuell geeigneten Behandlung eine umfassende Aufklärung des Patienten, sowohl über die Erkrankung, Risikofaktoren, mögliche Konsequenzen und die Behandlungsoptionen, als auch über die Schlafhygiene (Epstein *et al.* 2009).

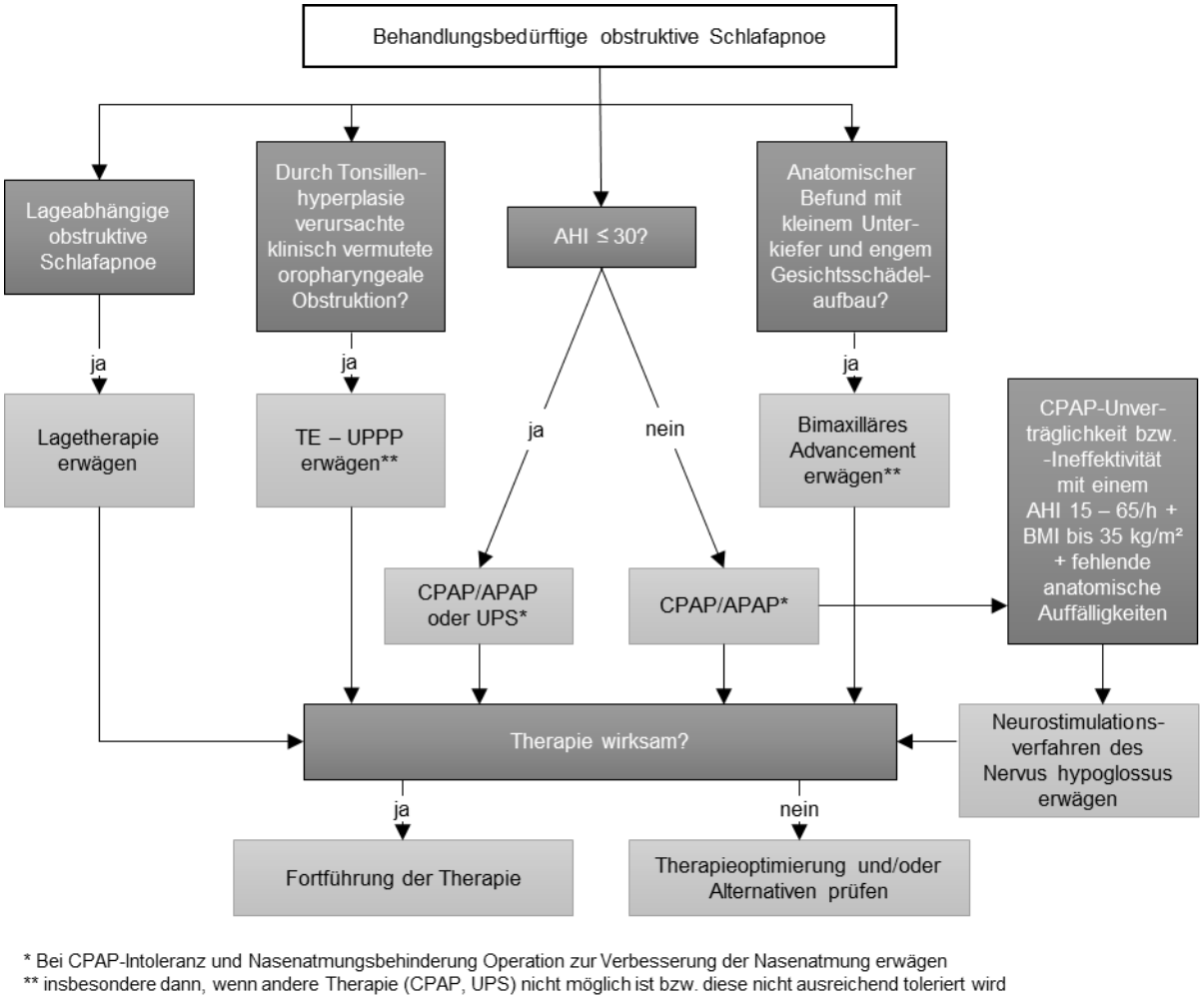

Abbildung 3-3: Therapieoptionen zur Behandlung der Grunderkrankung OSA (DGSM 2020)
AHI, Apnoe-Hypopnoe-Index; APAP, Automatischer Atemwegsüberdruck; BMI, Body-Mass-Index; CPAP, Kontinuierlicher Atemwegsüberdruck; TE-UPPP, Tonsillektomie mit Uvulo-palatopharyngoplastik; UPS, Unterkieferprotrusionsschienen.

Therapeutischer Bedarf

Von EDS betroffene Patienten sind in ihrem Alltag, ihrem Arbeits- und ihrem Sozialleben beeinträchtigt (DGSM 2017). Außerdem wenden Patienten mit residualer EDS die CPAP-Therapie signifikant weniger an (Gasa *et al.* 2013). Somit verringert die EDS zum einen die Lebensqualität der Patienten und kann außerdem die Behandlung der Grunderkrankung OSA beeinträchtigen, was wiederum negative Auswirkungen auf das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und weitere Komplikationen nach sich ziehen kann. Nicht selten leiden Patienten mit EDS auch an Depressionen oder anderen psychischen Problemen, die zusätzliche Behandlung erfordern (Daabis und Gharraf 2012; Lang *et al.* 2017). Die EDS hat negative Auswirkungen auf die Lebensqualität des Patienten und erschwert die Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankung OSA mit den entsprechenden gesundheitlichen Folgen. Sie ist zudem mit wirtschaftlichen Einbußen verbunden, sowohl für den Patienten durch eine

Reduktion der beruflichen Leistungsfähigkeit und damit der Erwerbsfähigkeit als auch für das Gesundheitssystem (Leger und Stepnowsky 2020). Folglich besteht ein Bedarf für eine wirksame und sichere Therapieoption zur gezielten Behandlung der EDS, unabhängig von der gewählten primären Therapie der OSA.

An residualer EDS leiden etwa 10 % bis 55 % der OSA-Patienten, die fortlaufend eine CPAP-Therapie anwenden (DGSM 2017; Gasa *et al.* 2013; Koutsourelakis *et al.* 2009; Nguyên *et al.* 2008; Pépin *et al.* 2009). Residuale EDS kann selbst dann auftreten, wenn eine Verringerung der respiratorischen Ereignisse im Schlaf erreicht wird (Gasa *et al.* 2013; Nguyên *et al.* 2008). Außerdem korreliert der Schweregrad der OSA nicht mit der residualen EDS (Pépin *et al.* 2009; Gasa *et al.* 2013). Zur Erklärung des Ausbleibens einer Verbesserung der EDS bei einigen Patienten besteht die Hypothese, dass residuale EDS die Folge neuronaler Schädigungen durch chronische Hypoxie sein könnte, für die Patienten unterschiedlich empfänglich sind (Pépin *et al.* 2009; Gasa *et al.* 2013). Zudem entwickeln einzelne CPAP-Nutzer im Laufe der Therapie eine EDS (Gasa *et al.* 2013). Die Verringerung der residualen EDS wirkt sich durch die Linderung der damit verbundenen Beeinträchtigungen positiv auf die Lebensqualität der Patienten aus und könnte zusätzlich die Compliance zur CPAP-Therapie verbessern (DGSM 2017).

Zu Compliance-Problemen bzw. Intoleranz der CPAP-Therapie kommt es bei einem relevanten Anteil der mit CPAP behandelten OSA-Patienten: mehr als 10 % der Patienten brechen die CPAP-Therapie innerhalb des ersten Jahres ab (Woehrle *et al.* 2018). Die CPAP-Therapie gilt als Behandlungsstandard für die Behandlung der Grunderkrankung OSA. Kann sie nicht angewendet werden, muss im Einzelfall in Abhängigkeit von individuellen körperlichen, geistigen und sozialen Faktoren über die geeignete OSA-Therapie entschieden werden.

Für Patienten, die weder die CPAP-Therapie noch eine alternative primäre OSA-Therapie dauerhaft anwenden konnten, oder für Patienten mit residualer EDS trotz primärer OSA-Therapie stand im letzten Jahrzehnt keine Therapieoption zur Verringerung der EDS zur Verfügung. Somit besteht ein therapeutischer Bedarf an zugelassenen, wirksamen und sicheren medikamentösen Therapieoptionen zur gezielten Behandlung der EDS.

Fazit zum therapeutischen Bedarf

Die EDS beeinträchtigt als Hauptsymptom der OSA die täglichen und sozialen Aktivitäten sowie die Arbeitsproduktivität der betroffenen Patienten, führt zu einem erhöhten Unfallrisiko und hat insgesamt eine Verschlechterung der Lebensqualität zur Folge. Zur gezielten Behandlung der EDS war zuletzt nur das Arzneimittel Solriamfetol zugelassen, das als Psychostimulans jedoch bis Juni 2021 der Verordnungseinschränkung gemäß Arzneimittel-richtlinie Anlage III Nr. 44 unterlag. Es besteht daher weiterhin ein therapeutischer Bedarf an zugelassenen, wirksamen und sicheren medikamentösen Therapieoptionen ohne Missbrauchspotential zur gezielten Behandlung der EDS bei OSA-Patienten, 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.

Pitolisant deckt einen wichtigen Aspekt des therapeutischen Bedarfs

Pitolisant ist ein oral wirksamer Histamin-H3-Rezeptor-Antagonist bzw. inverser Agonist des Histamin-H3-Rezeptors (Bioprojet Pharma 2021). Pitolisant verstärkt durch die Blockade der Histamin-Autorezeptoren die Aktivität histaminerger Neuronen im Gehirn und verbessert dadurch die Wachheit. Darüber hinaus moduliert Pitolisant verschiedene Neurotransmitter-systeme und erhöht dadurch die Ausschüttung von Acetylcholin, Noradrenalin und Dopamin im Gehirn. (Bioprojet Pharma 2021).

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 (Uguen *et al.* 2013). Daher kann das Sucht- und Missbrauchspotential von Pitolisant als äußert gering eingestuft werden (Bioprojet Pharma 2021; Dauvilliers *et al.* 2020; Pépin *et al.* 2021; Setnik *et al.* 2020; Dauvilliers *et al.* 2013). Dies spiegelt sich auch in der DEA-Bewertung als „non-scheduled drug“ (Hoffman 2019) 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 (BfArM 2021).

Pitolisant ist damit eine sichere Therapieoption, mit der gezielt die EDS bei erwachsenen 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, verringert werden kann.

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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Inzidenz der OSA und der OSA mit EDS

Das Anwendungsgebiet von Pitolisant umfasst die EDS bei OSA. Im Folgenden wird daher zum einen auf die Inzidenz der Grunderkrankung OSA und zum anderen speziell auf die Inzidenz der OSA mit EDS eingegangen. Zur Inzidenz der OSA und der OSA mit EDS wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt.

Für die Inzidenz der OSA und der OSA mit EDS liegen keine aktuellen Zahlen vor. Der Fokus der epidemiologischen Untersuchungen liegt vorrangig auf der Prävalenz der Erkrankung

(siehe nächster Abschnitt). Zur Inzidenz wurden zwei amerikanische Studien identifiziert, die in den Jahren 2000 bzw. 2003 publiziert wurden: Aus der Studie von Peppard *et al.* (2000) mit 554 Probanden ohne OSA zu Baseline (AHI < 5) lässt sich eine 4-Jahres Prävalenz von 10,6 % für einen AHI ≥ 5 ableiten (Peppard *et al.* 2000). Die Untersuchung von Tishler *et al.* (2003) mit 286 Probanden ohne OSA zu Baseline (AHI < 5) ergab eine 5-Jahres-Inzidenz für mindestens moderate OSA von 7,5 % und eine 5-Jahres-Inzidenz für einen AHI ≥ 10 von 16 %. Literaturangaben zur Inzidenz der OSA mit EDS konnten nicht identifiziert werden.

Bei Anwendung der in der Literatur angegebenen Spanne der 5-Jahres-Inzidenzrate für OSA von 7,5 % bis 16 % auf den vorausberechneten Bevölkerungsstand der Erwachsenen (18 – 100+ Jahre) in Deutschland zum Stichtag 31.12.2021 unter der Annahme einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, eines moderaten Anstiegs der Lebenserwartung und einem moderaten Wanderungssaldo (G2L2W2) von 69.698.000 (Statistisches Bundesamt 2021b) ergibt sich eine **5-Jahres-Inzidenz von 5.227.350 – 11.151.680 Neuerkrankungen.**

Altersspezifische Inzidenz

Für die altersspezifische Inzidenz der OSA und der OSA mit EDS liegen keine aktuellen Zahlen vor. Die amerikanische Studie von Tishler *et al.* (2003) ergab jeweils statistisch signifikante Unterschiede in der 5-Jahres-Inzidenz zwischen den Altersgruppen unter 40 Jahren, zwischen 40 und 50 Jahren und über 50 Jahren, sowohl für moderate bis schwere OSA als auch für einen AHI ≥ 10. Die Inzidenzrate für einen AHI ≥ 15 lag in der Altersgruppe 18 – 40 Jahre bei 7 %, in der Altersgruppe 41 – 54 Jahre bei 12 % und in der Altersgruppe ≥ 55 Jahre bei 30 %. Bei Betrachtung eines AHI ≥ 10 betrugen die Inzidenzraten in den gleichen Altersgruppen 13 %, 17 % bzw. 41 %. Daraus lässt sich eine mit zunehmendem Alter steigende Inzidenz der OSA ableiten. Literaturangaben zur altersspezifischen Inzidenz der OSA mit EDS konnten nicht identifiziert werden.

Geschlechtsspezifische Inzidenz

Zur geschlechtsspezifischen Inzidenz der OSA und der OSA mit EDS liegen ebenfalls keine aktuellen Zahlen vor. Zwei amerikanischen Untersuchungen von Tishler *et al.* (2003) und Newman *et al.* (2005) ergaben jeweils nummerisch höhere 5-Jahres-Inzidenzraten der mindestens moderaten OSA für Männer als für Frauen: Tishler *et al.* (2003) berichten eine 5-Jahres-Inzidenzrate für einen AHI ≥ 15 von 15 % für Männer und von 8,2 % für Frauen; Newman *et al.* (2005) geben eine 5-Jahres-Inzidenzrate für einen RDI ≥ 15 von 11,1 % für Männer und von 4,9 % für Frauen an. Literaturangaben zur geschlechtsspezifischen Inzidenz der OSA mit EDS konnten nicht identifiziert werden.

Unsicherheiten

Unsicherheiten bezüglich der Inzidenz der OSA ergeben sich aus der limitierten Datenlage: Es liegen nur wenige Daten vor, die sich auf Erhebungszeiträume in den 90er Jahren beziehen und daher weder die aktuellen Diagnosekriterien für OSA (ICSD-3) noch die aktuellen AASM-Kriterien zur Bestimmung des AHI anwenden (Berry *et al.* 2012). Zudem beziehen sich die vorliegenden Publikationen auf die USA und sind möglicherweise nur eingeschränkt auf Deutschland übertragbar.

Prävalenz der OSA und der OSA mit EDS

Das Anwendungsgebiet von Pitolisant umfasst die EDS bei OSA. Im Folgenden wird daher zum einen auf die Prävalenz der Grunderkrankung OSA und zum anderen speziell auf die Prävalenz der OSA mit EDS eingegangen. Zur Prävalenz der OSA und der OSA mit EDS wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-3 bis Tabelle 3-5 zusammengefasst.

Prävalenz der OSA

In der internationalen Literatur werden verschiedene Abschätzungen zur Prävalenz der OSA berichtet, wobei sich die verschiedenen Untersuchungen unter anderem in dem berücksichtigten Schweregrad der OSA, der Berücksichtigung der Symptomatik, dem Erfassungszeitraum, der Region und den zur Bestimmung des AHI verwendeten Kriterien unterscheiden (Tabelle 3-3).

Speziell für Deutschland liegt eine Arbeit aus dem Jahr 2019 vor, in welcher Daten der SHIP-Studie aus den Jahren 2008 bis 2012 von 1.264 Einwohnern Mecklenburg-Vorpommerns im Alter von 20 bis 79 Jahren unter Verwendung der AASM-Kriterien von 2007 ausgewertet wurden (Fietze *et al.* 2019). Für moderate bis schwere OSA (AHI ≥ 15) wurde dabei eine Prävalenz von 21,2 % ermittelt. Gemäß den aktuellen ICSD-3-Kriterien ist für die Diagnose einer milden OSA neben einem AHI ≥ 5 das Vorliegen von Symptomatik oder relevanter Komorbidität erforderlich (siehe Abschnitt 3.2.1 Tabelle 3-1). Näherungsweise lässt sich aus den Daten der SHIP-Studie eine Prävalenz für symptomatische Fälle milder OSA von 3,5 % ableiten, die sich aus der Differenz der Prävalenzrate für AHI ≥ 5 + EDS und der Prävalenzrate für AHI ≥ 15 + EDS berechnet (6,3 % – 2,8 %). Es ergibt sich eine Prävalenz für OSA (AHI ≥ 15 oder 5 ≤ AHI ≤ 15 + EDS) von 24,7 %. Bezogen auf den vorausberechneten Bevölkerungsstand der Erwachsenen (18 – 100+ Jahre) in Deutschland zum Stichtag 31.12.2021 von 69.698.000 (G2L2W2; Statistisches Bundesamt 2021b) lässt sich daraus eine **Prävalenz für OSA von 17.215.406 Patienten** bestimmen.

Milde Fälle ohne EDS, aber in Kombination mit anderer Symptomatik oder relevanter Komorbidität wurden in der Analyse von Fietze *et al.* (2019) nicht berücksichtigt, sodass anzunehmen ist, dass die Prävalenz für OSA gemäß den aktuellen ICSD-3-Diagnosekriterien in Deutschland über dem genannten Wert liegt. Bei Anwendung der AASM-Kriterien von 2012 ist ebenfalls eine höhere Prävalenz zu erwarten: Benjafield *et al.* (2019) berechnen für die 30 – 69-jährige Bevölkerung in Deutschland eine Prävalenzrate von 60,1 % für einen AHI ≥ 5 und von 32,9 % für einen AHI ≥ 15. Heinzer *et al.* (2016) führten eine Analyse der Schweizer HypnoLaus-Kohorte unter Anwendung der $AASM_{2012}$-Kriterien sowie der ICSD-3-Diagnosekriterien für OSA durch und ermittelten eine Prävalenz von 74,7 % für Männer und von 52,1 % für Frauen.

Prävalenz der OSA mit EDS

Zur Prävalenz der OSA mit EDS finden sich in der internationalen Literatur analog zu den Prävalenzangaben der OSA ebenfalls verschiedene länderspezifische Abschätzungen, die sich unter anderem hinsichtlich dem berücksichtigten Schweregrad der OSA, der Berücksichtigung

der Symptomatik, dem Erfassungszeitraum und den zur Bestimmung des AHI verwendeten Kriterien unterscheiden (Tabelle 3-3).

Für Deutschland ergibt sich aus den Daten der SHIP-Studie von 1.264 Einwohnern Mecklenburg-Vorpommerns im Alter von 20 bis 79 Jahren unter Verwendung der AASM-Kriterien von 2007 eine Prävalenz für OSA mit EDS (AHI ≥ 5 + EDS; EDS definiert als ESS-Score > 10) von 6,3 % (Fietze *et al.* 2019). Bezogen auf den vorausberechneten Bevölkerungsstand der Erwachsenen (18 – 100+ Jahre) in Deutschland zum Stichtag 31.12.2021 von 69.698.000 (G2L2W2; Statistisches Bundesamt 2021b) lässt sich eine **Prävalenz für OSA mit EDS von 4.390.974 Patienten** bestimmen.

Für die Prävalenz der OSA mit EDS in Deutschland unter Anwendung der AASM-Kriterien von 2012 liegen keine aktuellen Zahlen vor. Es ist analog zur Prävalenz der OSA anzunehmen, dass die Prävalenz der OSA mit EDS über dem genannten Wert liegt.

Tabelle 3-3: Angaben zur Prävalenz der OSA und der OSA mit EDS in der Literatur

Land	Schweregrad der OSA + berücksichtigte Symptomatik	Prävalenzrate	Referenz
Europa			
Deutschland	AHI ($AASM_{2007}$) ≥ 5	45,9 %	Fietze *et al.* 2019
	AHI ($AASM_{2007}$) ≥ 15	21,2 %	
	AHI ($AASM_{2007}$) ≥ 30	7,7 %	
	AHI ($AASM_{2007}$) ≥ 5 + EDS[1]	**6,3 %**	
	AHI ($AASM_{2007}$) ≥ 15 + EDS[1]	**2,8 %**	
	AHI ($AASM_{2007}$) ≥ 30 + EDS[1]	**0,9 %**	
Island	AHI ($AASM_{2007}$) ≥ 5; unbehandelt	39,5 %	Arnardottir *et al.* 2016
	AHI ($AASM_{2007}$) ≥ 15; unbehandelt	15,4 %	
	AHI ($AASM_{2007}$) ≥ 30; unbehandelt	2,9 %	
	OSA in Behandlung	3,6 %	
Norwegen	AHI[2] ≥ 5	16 %	Hrubos-Strom *et al.* 2011
	AHI[2] ≥ 15	8 %	
Polen	AHI[3] > 5	27,8 %	Plywaczewski *et al.* 2008
	AHI[3]> 10	14,3 %	
	AHI[3] > 10 + EDS[1]	**7,5 %**	
Spanien	AHI ≥ 10	35,9 %	Soriano *et al.* 2010
Nordamerika			
USA	AHI[4] ≥ 5	26 %	Peppard *et al.* 2013
	AHI[4] ≥ 15	10 %	

Land	Schweregrad der OSA + berücksichtigte Symptomatik	Prävalenzrate	Referenz
USA	AHI[5] ≥ 5	Hispanics/Latino: 25,8 %	Redline *et al.* 2014
	AHI[5] ≥ 15	Hispanics/Latino: 9,8 %	
	AHI[5] ≥ 30	Hispanics/Latino: 3,9 %	
	AHI[5] ≥ 5 + EDS[6]	**Hispanics/Latino: 5,6 %**	
Südamerika			
Brasilien	5 ≤ AHI ($AASM_{2007}$) ≤ 14,9	21,3 %	Tufik *et al.* 2010
	AHI ($AASM_{2007}$) ≥ 15	16,9 %	
	OSA gemäß ICSD-2: 5 ≤ AHI ≤ 14,9 + Symptome[7] ODER AHI ≥ 15	32,9 %	
Asien			
Indien	AHI ($AASM_{1999}$) ≥ 5	9,3 %	Reddy *et al.* 2009
	AHI ($AASM_{1999}$) ≥ 10	7,9 %	
	AHI ($AASM_{1999}$) ≥ 15	6,1 %	
	AHI ($AASM_{1999}$) ≥ 5 + EDS[1]	**2,8 %**	
Indien	AHI[8] ≥ 5	13,74 %	Sharma *et al.* 2006
	AHI[8] ≥ 5 + EDS[1]	**3,57 %**	
Singapur	AHI ($AASM_{2012}$) ≥ 5	70,8 %	Tan *et al.* 2016
	AHI ($AASM_{2012}$) ≥ 15	30,5 %	
	AHI ($AASM_{2012}$) ≥ 30	10,5 %	
	AHI ($AASM_{2012}$) ≥ 5 + EDS[9]	**18,1 %**	
Australien und Ozeanien			
Neuseeland	RDI[10] ≥ 10	Māori: 10,9 % Nicht- Māori: 3,3 %	Mihaere *et al.* 2009
	RDI[10] ≥ 15	Māori: 6,5 % Nicht- Māori: 3,3 %	
	RDI[10] ≥ 15 + EDS[1]	**Māori: 1,3 %** **Nicht- Māori: 0 %**	

Land	Schweregrad der OSA + berücksichtigte Symptomatik	Prävalenzrate	Referenz

[1] EDS: ESS-Score > 10

[2] Apnoe: Atemfluss für mehr als 10 s unter 10 % der Referenzamplitude. Hypopnoe: Atemfluss für mehr als 10 s unter 70 % mit einer anschließenden Sauerstoffentsättigung um ≥ 4 %.

[3] Apnoe: vollständiger Atemstillstand für ≥ 10 s. Hypopnoe: ≥ 50% verminderte Atemamplitude und Entsättigung um ≥ 4%.

[4] Apnoe: Unterbrechung des Atemflusses für ≥ 10 Sekunden. Hypopnoe: erkennbare Verringerung der Summe aus thorakaler und abdomineller Ateminduktions-Plethysmographie-Amplitude mit Verringerung der Oxyhämoglobin-sättigung um ≥ 4 %.

[5] Respiratorische Ereignisse: ≥ 50%ige Reduktion des Luftstroms für ≥ 10 s. Hypopnoe: mit Entsättigung um ≥ 3 %.

[6] EDS: ESS-Score ≥ 10.

[7] mindestens eines der Folgenden: lautes Schnarchen, Tagesschläfrigkeit, Müdigkeit, Atemaussetzer im Schlaf

[8] Apnoe: Unterbrechung des Atemflusses für ≥ 10 s. Hypopnoe: erkennbare Verringerung des Atemflusses mit Verringerung der der Oxyhämoglobinsättigung um ≥ 4.

[9] EDS: ESS-Score ≥ 10

[10] RDI: Anzahl der Episode der Sauerstoffentsättigung ≥ 4 %, begleitet von einem Anstieg der Herzfrequenz ≥ 10 Schläge pro Minute und/oder einem Schnarchanfall pro gesamte geschätzte Schlafdauer.

AHI, Apnoe-Hypopnoe-Index; EDS, übermäßige Tagesschläfrigkeit; ESS, Epworth Sleepiness Scale; ICSD, internationale Klassifikation der Schlafstörungen; OSA, obstruktive Schlafapnoe; RDI, Atemstörungsindex (Respiratory Disturbance Index).

Alters- und Geschlechtsspezifische Angaben zur Prävalenz der OSA und der OSA mit EDS

Altersspezifische Prävalenz der OSA und der OSA mit EDS

Die Prävalenz der OSA steigt mit zunehmendem Alter. Geschlechtsunabhängige Angaben zur Prävalenzrate nach Altersgruppe sind in Tabelle 3-4 gelistet. Sowohl die deutschland-spezifischen Daten der SHIP-Studie (Fietze *et al.* 2019) als auch die weitere internationale Literatur deuten übereinstimmend auf eine höhere Prävalenz der OSA bei höherem Alter hin.

Auch für OSA mit EDS berichten Fietze *et al.* (2019) für verschiedene Schweregrade der OSA jeweils höhere Inzidenzraten in der Altersgruppe ab 60 Jahren im Vergleich zur jüngeren Altersgruppe (Tabelle 3-4), die Unterschiede sind jedoch weniger ausgeprägt als bei Betrachtung der OSA unabhängig vom Vorhandensein der EDS.

Tabelle 3-4: Angaben zur Prävalenz der OSA und der OSA mit EDS nach Altersgruppe in der Literatur

Land	Schweregrad der OSA + berücksichtigte Symptomatik	Prävalenzrate nach Altersgruppe	N	Referenz
Europa				
Deutschland	AHI ($AASM_{2007}$) ≥ 5	< 60 Jahre: 35,0 % ≥ 60 Jahre: 67,6 %	1.208	Fietze *et al.* 2019
	AHI ($AASM_{2007}$) ≥ 15	< 60 Jahre: 13,4 % ≥ 60 Jahre: 36,6 %		
	AHI ($AASM_{2007}$) ≥ 30	< 60 Jahre: 4,3 % ≥ 60 Jahre: 14,5 %		
	AHI ($AASM_{2007}$) ≥ 5 + EDS[1]	**< 60 Jahre: 6,3 % ≥ 60 Jahre: 6,4 %**		
	AHI ($AASM_{2007}$) ≥ 15 + EDS[1]	**< 60 Jahre: 2,2 % ≥ 60 Jahre: 4,0 %**		
	AHI ($AASM_{2007}$) ≥ 30 + EDS[1]	**< 60 Jahre: 0,8 % ≥ 60 Jahre: 1,1 %**		
Norwegen	AHI[2] ≥ 5	< 50 Jahre: 13 % ≥ 50 Jahre: 20 %	518	Hrubos-Strom *et al.* 2011
	AHI[2] ≥ 15	< 50 Jahre: 6 % ≥ 50 Jahre: 10 %		
Südamerika				
Brasilien	OSA gemäß ICSD-2: 5 ≤ AHI ≤ 14,9 + Symptome[3] ODER AHI ≥ 15	20 – 29 Jahre: 7,4 % 30 – 39 Jahre: 24,2 % 40 – 49 Jahre: 37,7 % 50 – 59 Jahre: 49,2 % 60 – 69 Jahre: 60,2 % 70 – 80 Jahre: 86,9 %	1.042	Tufik *et al.* 2010

[1] EDS = ESS-Score > 10

[2] Apnoe: Atemfluss für mehr als 10 s unter 10 % der Referenzamplitude. Hypopnoe: Atemfluss für mehr als 10 s unter 70 % mit einer anschließenden Sauerstoffentsättigung um ≥ 4 %.

[3] mindestens eines der Folgenden: lautes Schnarchen, Tagesschläfrigkeit, Müdigkeit, Atemaussetzer im Schlaf

AHI, Apnoe-Hypopnoe-Index; EDS, übermäßige Tagesschläfrigkeit; ESS, Epworth Sleepiness Scale; ICSD, internationale Klassifikation der Schlafstörungen; OSA, obstruktive Schlafapnoe.

Geschlechtsspezifische Prävalenz der OSA und der OSA mit EDS

Männer sind häufiger von OSA betroffen als Frauen. Geschlechtsspezifische Angaben zur Prävalenz sind in Tabelle 3-5 zusammengefasst.

Für Deutschland liegt basierend auf den Daten der SHIP-Studie (Fietze *et al.* 2019) die Prävalenz der moderaten bis schweren OSA (AHI gemäß $AASM_{2007} \geq 15$) bei 29,7 % für Männer und bei 13,2 % für Frauen. Für symptomatische Fälle milder OSA (Differenz aus der Prävalenzrate für AHI ≥ 5 + EDS und der Prävalenzrate für AHI ≥ 15 + EDS) lässt sich aus den Daten eine Prävalenz von 5,4 % für Männer und 1,7 % für Frauen bestimmen. Aus diesen Angaben ergibt sich insgesamt eine **Prävalenz für OSA (AHI ≥ 15 oder 5 ≤ AHI ≤ 15 + EDS) von 35,1 % bei Männern und von 14,9 % bei Frauen.**

Milde Fälle ohne EDS, aber in Kombination mit anderer Symptomatik oder relevanter Komorbidität wurden in der Analyse von Fietze *et al.* (2019) nicht berücksichtigt, sodass anzunehmen ist, dass die geschlechtsspezifische Prävalenz für OSA gemäß ICSD-3 in Deutschland über dem genannten Werten liegt. Ebenso ist bei Anwendung der AASM-Kriterien von 2012 ist eine höhere geschlechtsspezifische Prävalenz der OSA zu erwarten. Für diese Auswertungen liegen für Deutschland keine aktuellen Zahlen vor.

Die **geschlechtsspezifische Prävalenz der OSA mit EDS (AHI ≥ 5 + EDS; EDS definiert als ESS-Score > 10)** wird in der Analyse der SHIP-Studie von Fietze *et al.* (2019) **für Männer mit 9,7 % und für Frauen mit 3,0 %** angegeben (Tabelle 3-5).

Für die geschlechtsspezifische Prävalenz der OSA mit EDS in Deutschland unter Anwendung der AASM-Kriterien von 2012 liegen keine aktuellen Zahlen vor. Es ist anzunehmen, dass die geschlechtsspezifische Prävalenz der OSA mit EDS bei Anwendung der $AASM_{2012}$-Kriterien über dem genannten Wert liegt.

In der weiteren internationalen Literatur werden für unterschiedliche Weltregionen übereinstimmend höhere Prävalenzraten für Männer als für Frauen berichtet (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Angaben zur Prävalenz der OSA und der OSA mit EDS nach Geschlecht in der Literatur

Land	Schweregrad der OSA + berücksichtigte Symptomatik	Prävalenzrate nach Geschlecht		N	Referenz
		Männer	Frauen		
Europa					
Deutschland	AHI ($AASM_{2007}$) ≥ 5	59,4 %	33,2 %	1.208	Fietze *et al.* 2019
	AHI ($AASM_{2007}$) ≥ 15	29,7 %	13,2 %		
	AHI ($AASM_{2007}$) ≥ 30	11,6 %	4,1 %		
	AHI ($AASM_{2007}$) ≥ 5 + EDS[1]	**9,7 %**	**3,0 %**		
	AHI ($AASM_{2007}$) ≥ 15 + EDS[1]	**4,3 %**	**1,3 %**		
	AHI ($AASM_{2007}$) ≥ 30 + EDS[1]	**1,4 %**	**0,5 %**		

Land	Schweregrad der OSA + berücksichtigte Symptomatik	Prävalenzrate nach Geschlecht		N	Referenz
		Männer	Frauen		
Island	AHI ($AASM_{2007}$) ≥ 5; unbehandelt	49,3 %	30,4 %	415	Arnardottir *et al.* 2016
	AHI ($AASM_{2007}$) ≥ 15; unbehandelt	21,9 %	9,3 %		
	AHI ($AASM_{2007}$) ≥ 30; unbehandelt	4,5 %	1,4 %		
	OSA in Behandlung	5,5 %	1,9 %		
Norwegen	AHI[2] ≥ 5	21 %	13 %	518	Hrubos-Strom *et al.* 2011
	AHI[2] ≥ 15	11 %	6 %		
Polen	AHI[3] > 5	36,5 %	18,5 %	676	Plywaczewski *et al.* 2008
	AHI[3] > 10	19,8 %	8,5 %		
	AHI[3] > 10 + EDS[1]	**11,2 %**	**3,4 %**		
Schweden	AHI ($AASM_{1999}$) ≥ 5	n. a.	50 %	400	Franklin *et al.* 2013
	AHI ($AASM_{1999}$) ≥ 15	n. a.	20 %		
	AHI ($AASM_{1999}$) ≥ 30	n. a.	5,9 %		
	AHI ($AASM_{1999}$) ≥ 5 + EDS[4]	**n. a.**	**17 %**		
Schweiz	AHI ($AASM_{2012}$) ≥ 5	83,8 %	60,8 %	2.121	Heinzer *et al.* 2015
	AHI ($AASM_{2012}$) ≥ 15	49,7 %	23,4 %		
	AHI ($AASM_{2012}$) ≥ 5 + EDS[1]	**12,5 %**	**5,9 %**		
Schweiz	AHI ($AASM_{2012}$) ≥ 5 + OSA-Symptome oder Komorbiditäten[5]	79,2 %	54,3 %	2.121	Heinzer *et al.* 2016
	OSA gemäß ICSD-3: AHI ≥ 5 + OSA-Symptome oder Komorbiditäten[5] ODER AHI ≥ 15	74,7 %	52,1 %		
Spanien	AHI[6] ≥ 5	26,2 %	28,0 %	2.148	Durán *et al.* 2001
	AHI[6] ≥ 10	19,0 %	14,9 %		
	AHI[6] ≥ 15	14,2 %	7,0 %		
	AHI[6] ≥ 30	6,8 %	2,9 %		
	AHI[6] ≥ 5 + EDS[7]	**5,5 %**	**7,3 %**		
Spanien	AHI ≥ 10	41,9 %	28,6 %	78	Soriano *et al.* 2010
Nordamerika					
USA	AHI[8] ≥ 10 + mind. ein klinisches Symptom[9]	3,9 %	1,2 %	1.741	Bixler *et al.* 2001

Land	Schweregrad der OSA + berücksichtigte Symptomatik	Prävalenzrate nach Geschlecht		N	Referenz
		Männer	Frauen		
USA	AHI[10] ≥ 5	33,9 %	17,4 %	k. A.	Peppard *et al.* 2013
	AHI[10] ≥ 15	13,0 %	5,6 %		
	AHI[10] ≥ 5 + EDS[1]	**14,3 %**	**5,0 %**		
	AHI[10] ≥ 15 + EDS[1]	**5,8 %**	**1,9 %**		
USA (Hispanics/ Latino)	AHI[11] ≥ 5	34,3 %	18,0 %	14.440	Redline *et al.* 2014
	AHI[11] ≥ 15	14,4 %	5,6 %		
	AHI[11] ≥ 30	6,4 %	1,6 %		
USA	AHI[12] ≥ 5	24 %	9,0 %	602	Young *et al.* 1993
	AHI[12] ≥ 10	15 %	5, 0 %		
	AHI[12] ≥ 15	9,1 %	4,0 %		
	AHI[12] ≥ 5 + EDS[13]	**4 %**	**2 %**		
Südamerika					
Brasilien	5 ≤ AHI ($AASM_{2007}$) < 15	21,7 %	20,9 %	1.042	Tufik *et al.* 2010
	AHI ($AASM_{2007}$) ≥ 15	24,8 %	9,6 %		
	OSA gemäß ICSD-2: 5 ≤ AHI ≤ 14,9 + Symptome[14] ODER AHI ≥ 15	40,6 %	26,1 %		
Asien					
China (Hong Kong)	AHI[12] ≥ 5	8.8 %	3,7 %	777; 839	Ip *et al.* 2001; Ip *et al.* 2004
	AHI[12] ≥ 10	6,3 %	1,9 %		
	AHI[12] ≥ 15	5,3 %	1,2 %		
	AHI[12] ≥ 5 + EDS[15]	**4,1 %**	**2,1 %**		
	AHI[12] ≥ 10 + EDS[15]	**3,2 %**	**1,4 %**		
	AHI[12] ≥ 15 + EDS[15]	**3,1 %**	**0,8 %**		
Indien	AHI[12] ≥ 5	19,7 %	7,4 %	2.150	Sharma *et al.* 2006
	AHI[12] ≥ 5 + EDS[1]	**4,9 %**	**2,1 %**		
Indien	AHI ($AASM_{1999}$) ≥ 5	13,5 %	5,5 %	2.505	Reddy *et al.* 2009
	AHI ($AASM_{1999}$) ≥ 5 + EDS[1]	**4 %**	**1,5 %**		
Indien	AHI[16] ≥ 5	19,5 %	n. a.	658	Udwadia *et al.* 2004
	AHI[16] ≥ 10	11,1 %	n. a.		
	AHI[16] ≥ 15	8,4 %	n. a.		
	AHI[16] ≥ 5 + EDS[7]	**7,5 %**	**n. a.**		
	AHI[16] ≥ 10 + EDS[7]	**6,1 %**	**n. a.**		
	AHI[16] ≥ 15 + EDS[7]	**5,4 %**	**n. a.**		

Land	Schweregrad der OSA + berücksichtigte Symptomatik	Prävalenzrate nach Geschlecht		N	Referenz
		Männer	Frauen		
Japan	5 ≤ RDI[17] < 15	37,4 %	n. a.	305	Nakayama-Ashida *et al.* 2008
	RDI[17] ≥ 15	22,3 %	n. a.		
	15 ≤ RDI[17] < 30	15,7 %	n. a.		
	RDI[17] ≥ 30	6,6 %	n. a.		
	RDI[17] ≥ 5 + EDS[1]	**17,6 %**	**n. a.**		
Südkorea	AHI[12] ≥ 5	27,1 %	16,8 %	5.020	Kim *et al.* 2004
	AHI[12] ≥ 10	18,9 %	6,7 %		
	AHI[12] ≥ 15	10,1 %	4,7 %		
	AHI[12] ≥ 5 + EDS[18]	**4,5 %**	**3,2 %**		
Australien & Ozeanien					
Australien	RDI[19] ≥ 5	25,9 %	n. a.	294	Bearpark *et al.* 1995
	RDI[19] ≥ 10	9,9 %	n. a.		
	RDI[19] ≥ 5 + EDS[20]	**3,1 % – 12,2 %**	**n. a.**		
Neuseeland	RDI[21] ≥ 5	Māori: 22,0 % Nicht-Māori: 11,4 %	Māori: 6,3 % Nicht-Māori: 3,0 %	358	Mihaere *et al.* 2009
	RDI[21] ≥ 5 + EDS[1]	**Māori: 4,4 %** **Nicht-Māori: 4,1 %**	**Māori: 2,0 %** **Nicht-Māori: 0,7 %**		

[1] EDS: ESS-Score > 10

[2] Apnoe: Atemfluss für mehr als 10 s unter 10 % der Referenzamplitude. Hypopnoe: Atemfluss für mehr als 10 s unter 70 % mit einer anschließenden Sauerstoffentsättigung um ≥ 4 %.

[3] Apnoe: Unterbrechung des Atemflusses für ≥10 s. Hypopnoe: ≥ 50% verminderte Atemamplitude und Entsättigung um ≥ 4 %.

[4] EDS: ESS-Score ≥ 10.

[5] Mindestens einer der folgenden Punkte trifft zu: Patient klagt über Schläfrigkeit, nicht-erholsamen Schlaf, Fatigue oder Schlaflosigkeitssymptome; der Patient wacht mit angehaltenem Atem, Keuchen oder Würgen auf; der Bettpartner oder ein anderer Beobachter berichtet über gewohnheitsmäßiges Schnarchen, Atemaussetzer oder beides während des Schlafs des Patienten; und bei dem Patienten wurde Bluthochdruck, Stimmungsstörungen, kognitive Dysfunktion, koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, Vorhofflimmern oder Diabetes Typ 2 diagnostiziert.

[6] Apnoe: Unterbrechung des Atemflusses für ≥ 10 s. Hypopnoe: erkennbare 50%ige Reduktion des Atemflusses mit Abnahme der Oxyhämoglobinsättigung um ≥ 4% und/oder einer elektroenzephalographischen Erregung.

[7] EDS: Schläfrigkeit an ≥ 3 Tagen/Woche während der letzten 3 Monate in mindestens einer der folgenden Situationen: nach dem Aufwachen, in der Freizeit, bei der Arbeit oder beim Autofahren oder tagsüber im Allgemeinen.

[8] Apnoe: Atemstillstand länger als 10 s. Hypopnoe: Reduktion des Atemflusses um ca. 50 % mit Abnahme der Oxyhämoglobinsättigung um 4 %.

[9] z. B. Tagesschläfrigkeit, Hypertonie oder andere kardiovaskuläre Komplikation.

[10] Apnoe: Unterbrechung des Atemflusses für ≥ 10 Sekunden. Hypopnoe: erkennbare Verringerung der Summe aus thorakaler und abdomineller Ateminduktions-Plethysmographie-Amplitude mit Verringerung der Oxyhämoglobinsättigung um ≥ 4 %.

[11] Respiratorische Ereignisse: ≥ 50%ige Reduktion des Atemflusses für ≥ 10 s. Hypopnoe: mit Entsättigung um ≥ 3 %.

[12] Apnoe: Unterbrechung des Atemflusses für ≥ 10 s. Hypopnoe: erkennbare Reduktion des Atemflusses mit Abnahme der Oxyhämoglobinsättigung um ≥ 4 %.

Land	Schweregrad der OSA + berücksichtigte Symptomatik	Prävalenzrate nach Geschlecht		N	Referenz
		Männer	Frauen		

[13] EDS: Übermäßige Schläfrigkeit am Tag, unausgeschlafenes Aufwachen unabhängig von der Schlafdauer oder unkontrollierbare Tagesschläfrigkeit, die das tägliche Leben einschränkt, an mind. zwei Tagen pro Woche, jeweils subjektiv gemessen anhand einer Fünf-Punkte-Skala.

[14] mindestens eines der Folgenden: lautes Schnarchen, Tagesschläfrigkeit, Müdigkeit, Atemaussetzer im Schlaf

[15] Anhand einer Skala von 0 bis 4 bewerteten die Probanden, wie oft sie (1) sich tagsüber übermäßig schläfrig fühlten; (2) sich tagsüber unausgeschlafen oder müde fühlten, unabhängig von der Schlafdauer; (3) beim Fernsehen, Lesen oder in Versammlungen/Kirchen kurz einschliefen oder eindösten; und (4) sich beim Autofahren schläfrig fühlten. EDS wurde identifiziert, wenn drei der vier Fragen mit einem Score ≥ 2 antwortetet wurden.

[16] Apnoe: Unterbrechung des Atemflusses für ≥ 10 s. Hypopnoe: erkennbare 50%ige Reduktion des Atemflusses mit Abnahme der Oxyhämoglobinsättigung um ≥ 4 %.

[17] Apnoe: Unterbrechung des Atemflusses für ≥ 10 s. Hypopnoen: Reduktion der Amplitude des Nasendrucks oder der Atemanstrengung um > 50 % mit Abnahme der Oxyhämoglobinsättigung um > 3 % für ≥ 10 s.

[18] EDS: Score ≥ 3 auf der Fünf-Punkte-Skala bei mindestens zwei von drei Fragen.

[19] Atemstörung: Durch visuelle Analyse ermittelte Episode einer Sauerstoffentsättigung von ≥ 3 % des Ausgangsniveaus mit (1) einer um ≥ 10 Schlägen/min erhöhten Herzfrequenz oder (2) einem Schnarchanfall, der mit Beginn und Ende einer Entsättigungsepisode verbunden war, oder (3) mit 1 und 2.

[20] EDS: Einschlafen während des Tages, wenn nicht beschäftigt, ausgenommen geplante Nickerchen.

[21] RDI: Anzahl der Episode der Sauerstoffentsättigung ≥ 4 %, begleitet von einem Anstieg der Herzfrequenz ≥ 10 Schläge pro Minute und/oder einem Schnarchanfall pro gesamte geschätzte Schlafdauer.

AHI, Apnoe-Hypopnoe-Index; EDS, übermäßige Tagesschläfrigkeit; ESS, Epworth Sleepiness Scale; ICSD, internationale Klassifikation der Schlafstörungen; n. a.: nicht anwendbar; OSA, obstruktive Schlafapnoe; RDI, Atemstörungsindex (Respiratory Disturbance Index).

Alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz der OSA und der OSA mit EDS

Die Prävalenz der OSA steigt sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit zunehmendem Alter (Abbildung 3-4). Gemäß den Daten der SHIP-Studie (Fietze *et al.* 2019), der best-verfügbaren Evidenz für Deutschland, liegt bei 3,1 % der Männer im Alter von 20 bis 29 Jahren eine moderate bis schwere OSA (AHI gemäß $AASM_{2007} \geq 15$) vor. Die Prävalenz steigt in den folgenden Altersjahrzenten bis auf 52,3 % bei 70- bis 81-jährigen Männern. Bei zusätzlicher Betrachtung eines AHI zwischen 5 und 15 liegt die Prävalenz bei Männern ab 50 Jahren zwischen 70 % und 80 %. Die Prävalenz der moderaten bis schweren OSA bei Frauen wird als 3,1 % in der Altersgruppe der 40- bis 49-Jährigen berichtet und steigt in den nächsten Altersjahrzehnten bis auf 34,5 % bei über 70-Jährigen. Die Prävalenz bei Frauen liegt stets unter der Prävalenz bei Männern, der Unterschied wird mit zunehmendem Alter jedoch geringer (Abbildung 3-4).

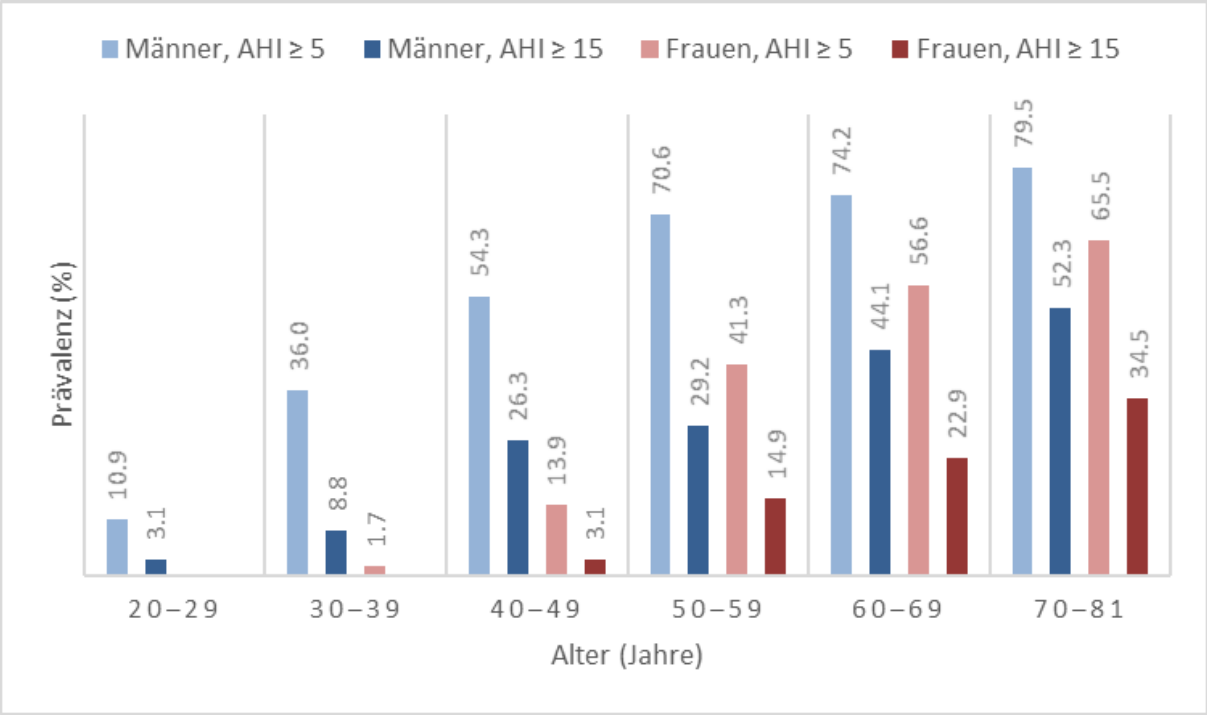

Abbildung 3-4: OSA-Prävalenz pro Altersgruppe in 10-Jahres-Schritten, nach Geschlecht und OSA-Schweregrad (Abbildung modifiziert nach Fietze *et al.* 2019)
AHI, Apnoe-Hypopnoe-Index; OSA, obstruktive Schlafapnoe

Auch in der weiteren internationalen Literatur werden für unterschiedliche Weltregionen übereinstimmend sowohl für Männer als auch für Frauen mit dem Alter steigende Prävalenzraten der OSA berichtet (Bixler *et al.* 2001; Durán *et al.* 2001; Franklin *et al.* 2013; Ip *et al.* 2001; Ip *et al.* 2004; Kim *et al.* 2004; Nakayama-Ashida *et al.* 2008; Peppard *et al.* 2013; Plywaczewski *et al.* 2008; Reddy *et al.* 2009; Tufik *et al.* 2010; Udwadia *et al.* 2004; Young *et al.* 1993). Untersuchungen zur OSA mit EDS (Heinzer *et al.* 2015; Ip *et al.* 2001; Ip *et al.* 2004; Peppard *et al.* 2013) zeigen, dass auch bei Berücksichtigung der EDS bei beiden Geschlechtern die Prävalenz im Alter zunimmt. Bei Differenzierung nach Schweregrad der OSA erscheinen die Unterschiede zwischen Altersgruppen bei moderater bzw. schwerer OSA mit EDS weniger ausgeprägt (Heinzer *et al.* 2015).

Unsicherheiten

Mit der Aktualisierung der AASM-Kriterien zur Bewertung respiratorischer Ereignisse auf Version 2 im Jahr 2012 und der Einführung der dritten Version der ICSD-Kriterien im Jahr 2014 ergaben sich wesentliche Änderungen für die Bestimmung des AHI und die Diagnosestellung der OSA, die sich auf die Prävalenz der OSA auswirken (Hirotsu *et al.* 2019). Die dritte Version der Diagnosekriterien nach ICSD berücksichtigt bei milder OSA alternativ zum Vorliegen einer Symptomatik nun auch das Vorhandensein einer relevanten Komorbidität

(Rodenbeck *et al.* 2015; siehe Abschnitt 3.2.1 Tabelle 3-1), weshalb von einem Anstieg der Prävalenz im Vergleich zu den ICSD-2-Kriterien auszugehen ist. Bei Anwendung der zweiten Version der AASM-Kriterien von 2012 ergeben sich zudem höhere Prävalenzraten als mit den AASM-Kriterien von 2007 (Benjafield *et al.* 2019; Hirotsu *et al.* 2019; Duce *et al.* 2015). Benjafield *et al.* (2019) führten daher eine Adjustierung von Literaturdaten auf die AASM-Kriterien von 2012 durch und ermittelten für die länderspezifische Prävalenz der OSA vom Schweregrad moderat oder schwer (AHI ≥ 15) eine Spanne von 3,0 % bis 36,6 %; die länderspezifische Prävalenz eines AHI ≥ 5 lag zwischen 7,8 % und 77,2 %. In dieser Analyse sind Unterschiede zwischen verschiedenen Weltregionen ersichtlich, sodass anzunehmen ist, dass Prävalenzdaten anderer Regionen nicht uneingeschränkt auf Deutschland übertragbar sind.

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 die Angabe von Quellen.

Innerhalb der letzten Jahre und Jahrzehnte kam es mehrfach zu Anpassungen der Kriterien zur Bewertung respiratorischer Ereignisse und zur Diagnosestellung der OSA, die in Unterschieden zwischen den berichteten Prävalenzangaben im Laufe der Zeit resultieren, ohne dass daraus Implikationen für eine tatsächliche Veränderung der Prävalenz im Zeitverlauf abgeleitet werden können. Zudem führen auch sensitivere Messmethoden in Kombination mit den umfassenderen Bewertungskriterien zu höheren AHI-Werten (Senaratna *et al.* 2017). Die genannten Gründe stehen der Auswertung der Veränderung der Prävalenz über die Zeit entgegen (Senaratna *et al.* 2017). Zeitliche Veränderungen von Risikofaktoren für OSA, wie die Alterung der Bevölkerung und eine Zunahme der Prävalenz von Übergewicht, könnten langfristig Auswirkungen auf die Prävalenz von OSA bzw. OSA mit EDS haben (Senaratna *et al.* 2017). Basierend auf der aktuellen Datenlage kann nicht eindeutig beurteilt werden, ob wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. In Tabelle 3-6 wurden daher die Inzidenz und Prävalenz für die Jahre 2021 bis 2016 fortgeschrieben. Die 5-Jahres-Inzidenz wurde für die Ermittlung der 1-Jahres-Inzidenz durch 5 dividiert.

Die Datenlage zur Inzidenz der OSA ist limitiert und mit den bereits beschriebenen Unsicherheiten behaftet. Literaturangaben zur Inzidenz der OSA mit EDS konnten nicht identifiziert werden, sodass keine Aussagen zur zukünftigen Entwicklung getroffen werden können.

Die für Deutschland verfügbaren Daten zur Prävalenz beruhen nicht auf den aktuellen AASM-Kriterien und den ICSD-3-Diagnosekriterien. Wie zuvor bereits dargestellt, ist anzunehmen, dass die aktuelle Prävalenz von OSA und OSA mit EDS bei Berücksichtigung dieser Kriterien über den berichteten Werten liegt. Dies gilt auch für die zukünftige Prävalenz der OSA und der OSA mit EDS. Eine genaue Quantifizierung ist basierend auf der aktuellen Datenlage jedoch nicht möglich.

Tabelle 3-6: Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz der OSA und der OSA mit EDS für die Jahre 2021 – 2026

	OSA		OSA mit EDS	
Jahr	**1-Jahres-Inzidenz**	**Prävalenz**	**Inzidenz**	**Prävalenz**
2021	1.045470 – 2.230.336[a]	17.215.406[a]	n. b.	4.390.974[a]
2022	1.045470 – 2.230.336[a]	17.215.406[a]	n. b.	4.390.974[a]
2023	1.045470 – 2.230.336[a]	17.215.406[a]	n. b.	4.390.974[a]
2024	1.045470 – 2.230.336[a]	17.215.406[a]	n. b.	4.390.974[a]
2025	1.045470 – 2.230.336[a]	17.215.406[a]	n. b.	4.390.974[a]
2026	1.045470 – 2.230.336[a]	17.215.406[a]	n. b.	4.390.974[a]

a: Basierend auf der aktuellen Datenlage kann nicht eindeutig beurteilt werden, ob wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Daher wurden die Inzidenz und Prävalenz für die Jahre 2021 bis 2016 fortgeschrieben.

EDS, übermäßige Tagesschläfrigkeit; n. b., nicht berichtet; OSA, obstruktive Schlafapnoe.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-7: 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)**
Pitolisant	1.467.090 – 2.909.365	1.292.761 – 2.563.655
Pitolisant ist indiziert 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		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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.

Pitolisant ist indiziert zur 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 oder wenn eine solche Therapie nicht vertragen wurde (Bioprojet Pharma 2021).

Es gibt keine relevante Anwendung von Pitolisant in der pädiatrischen Population bei OSA (Bioprojet Pharma 2021). Das Anwendungsgebiet von Pitolisant ist somit auf die erwachsene Population beschränkt und Patienten unter 18 Jahren werden in der Berechnung der Zielpopulation nicht berücksichtigt. Da die CPAP-Therapie die Standardbehandlung der Grunderkrankung OSA darstellt (siehe Abschnitt 3.2.2), wird die primäre OSA-Therapie für die Bestimmung der Zielpopulation auf die CPAP-Therapie beschränkt.

Die Anzahl der Patienten, die zum Zeitpunkt der Markteinführung von Pitolisant für die Behandlung infrage kommen, wird in mehreren Schritten ermittelt, die im Folgenden dargestellt sind. Zunächst wird die Anzahl der Patienten bestimmt, die für das Anwendungsgebiet von Pitolisant basierend auf der Diagnose infrage kommen (Grundgesamtheit: Patienten mit OSA und EDS; Schritt 1). Anschließend wird die Anzahl derjenigen Patienten innerhalb der Grundgesamtheit ermittelt, die nicht der Zielpopulation von Pitolisant angehören, da sie längerfristig eine CPAP-Therapie erhalten und deren EDS durch diese Therapie zufriedenstellend behandelt wurde. Die Berechnung dieser Patienten ohne Bedarf für eine Behandlung mit Pitolisant erfolgt über den Zwischenschritt der Bestimmung der Anzahl aller Patienten, die längerfristig eine CPAP-Therapie erhalten (Schritt 2a), welche dann auf diejenigen Patienten eingeschränkt wird, die unter der CPAP-Therapie ein EDS-Ansprechen zeigen (Schritt 2b). Aus der Differenz der Grundgesamtheit der Patienten mit OSA und EDS und der in Schritt 2b ermittelten Patienten, deren EDS zufriedenstellend mittels CPAP-Therapie

behandelt wird, ergibt sich die Zielpopulation von Pitolisant (Schritt 3). Abschließend wird die Anzahl der GKV-Patienten innerhalb der Zielpopulation bestimmt (Schritt 4). Abbildung 3-5 zeigt das prinzipielle Vorgehen.

Für die einzelnen Rechenschritte werden die Zahlen nicht gerundet, die dargestellten Patientenzahlen sind jedoch jeweils kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet. Daher sind Rundungsdifferenzen möglich. Die Rechenschritte sind auch in einer Excel-Tabelle dargestellt und dem Dossier als Quelle hinzugefügt (Bioprojet Deutschland GmbH 2021a).

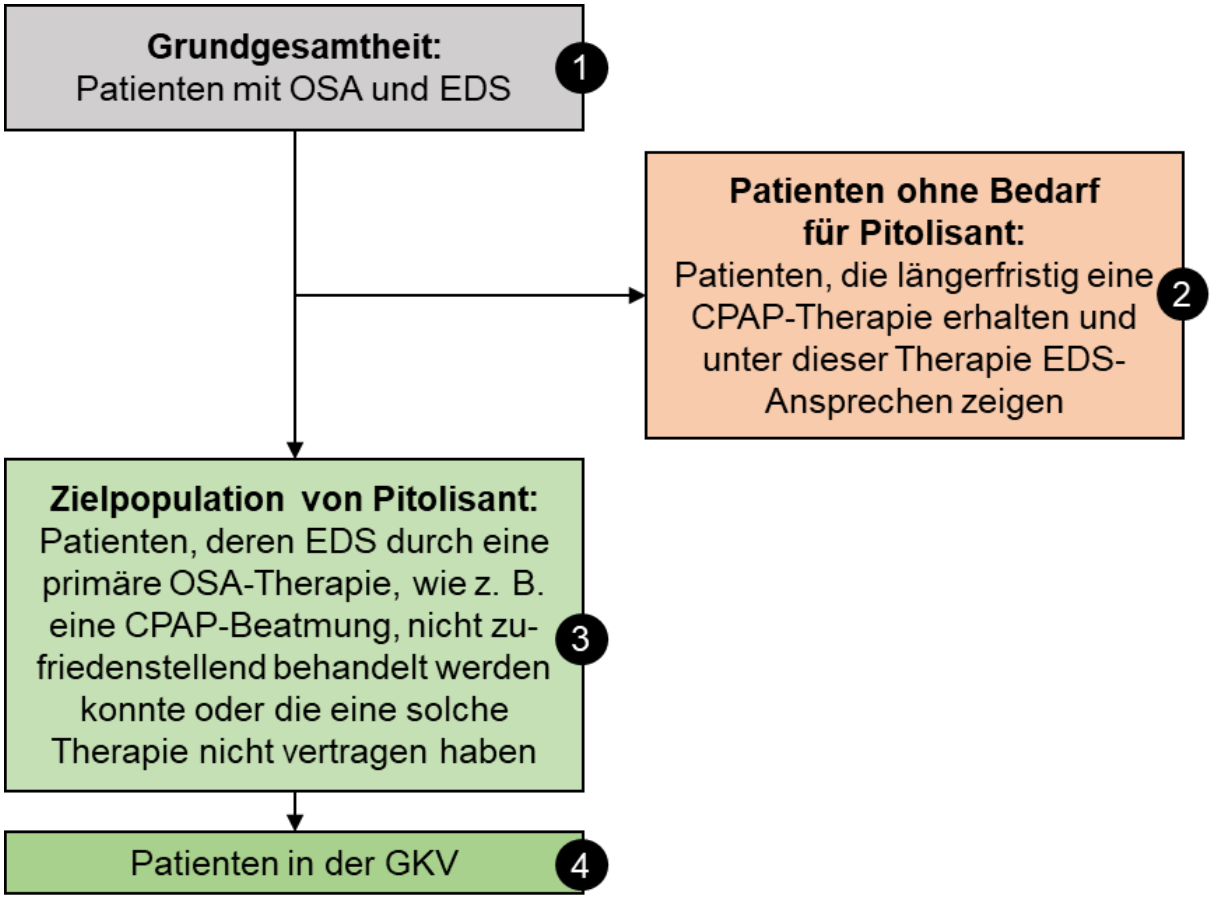

Abbildung 3-5: Herleitung der Zielpopulation von Pitolisant
CPAP, kontinuierlicher Atemwegsüberdruck; EDS, übermäßige Tagesschläfrigkeit; GKV, gesetzliche Krankenversicherung; OSA, obstruktive Schlafapnoe

Schritt 1: Grundgesamtheit der Patienten mit OSA und EDS

Bei der Berechnung der Zielpopulation von Pitolisant wird im ersten Schritt von der Grundgesamtheit der Patienten ausgegangen, die die Grunderkrankung OSA haben und außerdem an dem Hauptsymptom EDS leiden, da Pitolisant zur Behandlung der EDS eingesetzt wird. Für Patienten, bei denen OSA diagnostiziert wurde, die aber keine EDS aufweisen, ist Pitolisant nicht indiziert.

Um die Anzahl der Patienten in dieser Grundgesamtheit zu bestimmen, wird die in Abschnitt 3.2.3 dargestellte Prävalenz der OSA mit EDS in Deutschland herangezogen. Die best-verfügbare Abschätzung der Prävalenz der OSA mit EDS in Deutschland ist das Ergebnis der SHIP-Studie, in der anhand einer repräsentativen Stichprobe von 1.264 Einwohnern Mecklenburg-Vorpommerns im Alter von 20 bis 79 Jahren eine Prävalenz für OSA mit EDS, definiert als AHI gemäß $AASM_{2007} \geq 5$ und ESS-Score > 10, von **6,3 %** ermittelt wurde (Fietze *et al.* 2019). Die mit dieser Prävalenzschätzung verbundenen Unsicherheiten sind in Abschnitt 3.2.3 erläutert.

Die Gesamtprävalenz der OSA mit EDS von 6,3 % lässt sich anhand der Angaben von Fietze *et al.* (2019) nach Schweregrad der OSA untergliedern in 3,5 % für milde OSA ($5 \leq$ AHI <15) mit EDS, 1,9 % für moderate OSA ($15 \leq$ AHI < 30) mit EDS und 0,9 % für schwere OSA (AHI ≥ 30) mit EDS.

Basieren auf einer Gesamtprävalenz von 6,3 % und bezogen auf den vorausberechneten Bevölkerungsstand der Erwachsenen (18 – 100+ Jahre) in Deutschland zum Stichtag 31.12.2021 unter der Annahme einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, eines moderaten Anstiegs der Lebenserwartung und einem moderaten Wanderungssaldo von 69.698.000 (Statistisches Bundesamt 2021b) ergibt sich eine Grundgesamtheit von **4.390.974 Patienten mit OSA und EDS.**

Von dieser Grundgesamtheit haben gemäß den Prävalenzraten der OSA mit EDS nach Schweregrad 2.439.430 Patienten eine milde OSA ($5 \leq$ AHI < 15) mit EDS, 1.324.262 Patienten eine moderate OSA ($15 \leq$ AHI < 30) mit EDS und 627.282 Patienten eine schwere OSA (AHI ≥ 30) mit EDS.

Schritt 2: Patienten, die für eine Behandlung mit Pitolisant nicht infrage kommen

Gemäß der deutschen S3-Leitlinie ist die CPAP-Therapie das effektivste Verfahren zur Beseitigung von Atmungsstörungen und kann auch die EDS lindern. Für eine CPAP-Therapie kommen Patienten mit einem AHI $\geq$ 15/h unabhängig vom Vorliegen einer EDS infrage, außerdem kann die CPAP-Therapie bei einem AHI von 5/h bis 15/h mit übermäßiger Tages-schläfrigkeit erwogen werden (DGSM 2017). Folglich ist die CPAP-Therapie als Standardbehandlung für alle Patienten mit OSA und EDS indiziert. Entsprechend wird für die folgenden Berechnungsschritte davon ausgegangen, dass alle Patienten mit OSA und EDS initial für eine CPAP-Therapie infrage kommen und dass allen Patienten mit OSA und EDS die CPAP-Therapie angeboten wird. Bei einem Teil dieser Patienten kann die EDS mittels CPAP-

Therapie nicht erfolgreich behandelt werden. Die Gründe können entweder sein, dass die Patienten die CPAP-Therapie grundsätzlich nicht vertragen, oder dass die Patienten trotz CPAP-Therapie weiterhin über EDS klagen. All diese Patienten kommen für eine Behandlung mit Pitolisant infrage. Für den anderen Teil der Patienten, bei dem die EDS mittels CPAP-Therapie zufriedenstellend behandelt werden kann, ist Pitolisant hingegen nicht indiziert. Letztere Teilpopulation wird daher für die Ermittlung der Zielpopulation von Pitolisant von der Grundgesamtheit abgezogen.

Der Anteil der Patienten der Grundgesamtheit, bei denen kein Bedarf für Pitolisant besteht, lässt sich anhand des Anteils der Patienten, die längerfristig eine CPAP-Therapie erhalten, und innerhalb dessen anhand des Anteils der Patienten, die ein Ansprechen bezüglich EDS zeigen, bestimmen.

Schritt 2a: Patienten, die längerfristig eine CPAP-Therapie erhalten

Zur Bestimmung des Anteils der Patienten, die längerfristig eine CPAP-Therapie erhalten, wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Seit der Entwicklung der CPAP-Therapie im Jahr 1981 (Sullivan *et al.* 1981) wurde international eine Vielzahl an Untersuchungen der Compliance zur CPAP-Therapie bei OSA-Patienten durchgeführt. Deutschland-spezifische Angaben in der Literatur (Becker *et al.* 1989; Engelke 2009; Galetke *et al.* 2011; Hollandt und Mahlerwein 2003; Hollandt *et al.* 1997; Orth M *et al.* 1995; Ripberger und Pirsig 1994; Woehrle *et al.* 2018) sind in der Referenz Bioprojet Deutschland GmbH 2021b zusammengefasst.

Sowohl in der deutschen als auch in der internationalen Literatur werden weite Spannen für die CPAP-Compliance-Rate angegeben. Askland *et al.* (2020) berichten beispielsweise eine Spanne von 17 bis 85 %. Entsprechend wird eine Vielzahl von Einflussfaktoren in der Literatur diskutiert. Dazu gehören die Definition der Compliance, Patientencharakteristika, die Schwere der Erkrankung und der Symptomatik sowie technologische Faktoren (Weaver und Sawyer 2010). Die Ergebnisse der Untersuchungen sind jedoch für die meisten der Faktoren inkonsistent und deuten nur auf schwache Zusammenhänge hin (Weaver und Sawyer 2010). Ein deutlicher Zusammenhang zeigt sich zwischen der EDS und der CPAP-Compliance. Die Compliance ist höher, wenn die Patienten zu Beginn der Behandlung an EDS leiden (McArdle *et al.* 1999; Waldhorn *et al.* 1990; Galetke *et al.* 2011). Compliance-Daten, die ohne Berücksichtigung der EDS erhoben wurden, sind daher nicht uneingeschränkt auf die hier für die Berechnung der Zielpopulation von Pitolisant betrachtete Population der Patienten mit OSA und EDS übertragbar.

Es konnten Angaben zur CPAP-Compliance bei Patienten mit EDS (ESS-Score > 10) in einem hinreichend großen Patientenkollektiv und in den für die Berechnung der Zielpopulation relevanten Zeitraum von einem Jahr in der Publikation von McArdle *et al.* (1999) identifiziert werden. In die britische Studie wurden insgesamt 1.103 Patienten mit Schlafapnoe-Syndrom eingeschlossen, die die CPAP-Therapie im Mittel mindestens zwei Stunden pro Nacht anwendeten. Innerhalb der Teilpopulation der Patienten mit EDS (ESS-Score > 10) zu Baseline

sind folgende Compliance-Raten in Abhängigkeit vom Schweregrad dargestellt: ≈ 67 % bei einem AHI < 15, ≈ 81 % bei einem AHI zwischen 15 und 30 und ≈ 91 % bei einem AHI > 30.

Bei Anwendung dieser Compliance-Raten auf die in Schritt 1 ermittelten Grundgesamtheit von 4.390.974 Patienten mit OSA und EDS ergibt sich gemäß der in Tabelle 3-8 dargestellten Berechnung eine Gesamtzahl von **3.277.897 Patienten mit OSA und EDS, die längerfristig eine CPAP-Therapie erhalten**.

Tabelle 3-8: Berechnung der Patienten mit OSA und EDS, die längerfristig eine CPAP-Therapie erhalten

Schweregrad	Anzahl Patienten mit OSA und EDS[1]	Compliance-Rate[2]	Anzahl Patienten mit OSA und EDS, die längerfristig eine CPAP-Therapie erhalten[3]
Mild	2.439.430	67 %	1.634.418
Moderat	1.324.262	81 %	1.072.652
Schwer	627.282	91 %	570.827
Gesamt	**4.390.974**		**3.277.897**

[1] siehe Schritt 1 [2] McArdle *et al.* 1999 [3] Berechnet durch Multiplikation der Anzahl der Patienten mit OSA und EDS mit der Compliance-Rate

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

Schritt 2b: Patienten, die längerfristig eine CPAP-Therapie erhalten und ein Ansprechen bezüglich EDS zeigen

In der Literatur finden sich vereinzelt Angaben zu dem Anteil der Patienten, bei denen mittels CPAP-Therapie die EDS erfolgreich behandelt werden kann. In der Gesamtschau lässt sich aus der Literatur ableiten, dass der Anteil der Patienten, die gemäß ESS-Score unter CPAP-Therapie ein Ansprechen bezüglich der EDS zeigen, zwischen 45,2 % und 89,2 % liegt (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Angaben zur EDS-Ansprechen unter CPAP-Therapie in der Literatur

Land	EDS-Ansprechrate	Behandlungsdauer	Diagnose	N	Referenz
Europa					
Frankreich	81,7 %	3 – 24 Monate; ≥ 3 h/Nacht	AHI > 15; ESS-Score > 10	602	Gasa *et al.* 2013
Frankreich	86,3 %	3 Monate; ≥ 3 h/Nacht	AHI ≥ 10; ESS-Score > 11	80	Nguyên *et al.* 2008
Frankreich	89,2 %	12 Monate; ≥ 3 h/Nacht	AHI ≥ 10; ESS-Score ≥ 11	k. A.	Pépin *et al.* 2009
Griechenland	45,2 %	≥ 6 Monate; ≥ 4 h/Nacht	RDI > 5; ESS-Score > 10	208	Koutsourelakis *et al.* 2009

Land	EDS-Ansprechrate	Behandlungsdauer	Diagnose	N	Referenz
Rest der Welt					
Australien	48,4 %	3 Monate	moderate – schwere OSA; ESS-Score ≥ 10	124	Antic *et al.* 2011
	65,7 %	3 Monate, > 5 h/Nacht			
Hong Kong	61,6 %	3,4 ± 2,4 Jahre, nahezu täglich	OSA; ESS-Score ≥ 14	52	Fong *et al.* 2009
	33,8 %	3,4 ± 2,4 Jahre, nahezu täglich	OSA; MSL ≤ 8 min	77	
USA & Kanada	66,0 %	3 Monate	AHI ≥ 15; ESS-Score > 10	106	Weaver *et al.* 2007

AHI, Apnoe-Hypopnoe-Index; CPAP, kontinuierlicher Atemwegsüberdruck; EDS, übermäßige Tagesschläfrigkeit; ESS, Epworth Sleepiness Scale; k. A., keine Angabe; MSL, Multiple Schlaflatenz; OSA, obstruktive Schlafapnoe; RDI, Atemstörungsindex (Respiratory Disturbance Index); USA, Vereinigte Staaten von Amerika

Die Anzahl der Patienten, die für eine Behandlung mit Pitolisant nicht infrage kommen, weil sie längerfristig eine CPAP-Therapie erhalten und ein Ansprechen bezüglich EDS zeigen, lässt sich aus der zuvor ermittelten Gesamtzahl der Patienten mit OSA und EDS, die längerfristig eine CPAP-Therapie erhalten (3,277,897 Patienten) multipliziert mit dem Anteil der Patienten, deren EDS unter der CPAP-Therapie erfolgreich behandelt werden kann (45,2 % – 89,2 %), bestimmen und beträgt **1.481.609 – 2.923.884.**

Schritt 3: Patienten im Anwendungsgebiet von Pitolisant

Die Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet von Pitolisant ergibt sich aus der Differenz der Grundgesamtheit der Patienten mit OSA und EDS und der Anzahl der Patienten, bei der die EDS mittels CPAP-Therapie zufriedenstellend behandelt werden kann.

Aus Schritt 1 ergibt sich, dass mindestens 4.390.974 Patienten an OSA und EDS leiden. In Schritt 2 ist dargestellt, dass davon 1.481.609 – 2.923.884 Patienten nicht für Pitolisant indiziert sind, da sie unter CPAP-Therapie keine EDS mehr aufweisen.

Somit verbleiben als **Zielpopulation von Pitolisant 1.467.090 – 2.909.365** erwachsene Patienten mit OSA und EDS, 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.

Schritt 4: Anteil Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)

Im letzten Schritt wird von der in Schritt 3 ermittelten Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet von Pitolisant der Anteil der Patienten bestimmt, die in der GKV versichert sind.

Der Anteil der Personen in Deutschland, die in der GKV versichert sind, betrug im Jahr 2020 88,1 %. Neuere Zahlen liegen nicht vor. Der Prozentsatz errechnet sich aus der Gesamtzahl der GKV-Versicherten im Jahr 2020 (Bundesministerium für Gesundheit 2021b) dividiert durch den Bevölkerungsstand in Deutschland zum 31.12.2020 (Statistisches Bundesamt 2021a): 73.274.000/83.155.031.

Bei Anwendung des Prozentsatzes von 88,1 % auf die oben ermittelten Patientenzahlen ergibt sich folgende **Anzahl der erwachsenen GKV-Patienten in der Zielpopulation von Pitolisant: 1.292.761 – 2.563.655**.

Zusammenfassung

In Tabelle 3-10 sind die Ergebnisse der Rechenschritte zusammengefasst, über die die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Pitolisant abgeschätzt wird.

Tabelle 3-10: Zusammenfassung der Berechnung der Zielpopulation von Pitolisant

#	Beschreibung	Anzahl Personen
Erwachsene Bevölkerung in Deutschland 2021		69.698.000
1	Grundgesamtheit: Prävalenz der OSA + EDS zur Markteinführung von Pitolisant (2021)	4.390.974
2a	Zwischenschritt: Patienten mit OSA + EDS mit Compliance zu CPAP	3.277.897
2b	Patienten, die für eine Behandlung mit Pitolisant nicht infrage kommen: Patienten mit OSA + EDS mit Compliance zu CPAP + EDS-Ansprechen	1.481.609 – 2.923.884
3	**Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit OSA und EDS, 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** (Differenz aus 1 und 2b)	**1.467.090 – 2.909.365**
4	GKV-Patienten in der Zielpopulation	1.292.761 – 2.563.655
CPAP, kontinuierlicher Atemwegsüberdruck; EDS, übermäßige Tagesschläfrigkeit; GKV, gesetzliche Krankenversicherung; OSA, obstruktive Schlafapnoe		

Das Ergebnis der Berechnung wird in der Größenordnung als plausibel erachtet, auch wenn die Berechnung mit Unsicherheiten behaftet ist und nicht für alle Teilschritte der Berechnung aktuelle Zahlen aus Deutschland vorliegen. Für die Berechnung der Zielpopulation wurde vereinfachend nur die CPAP-Therapie als primäre OSA-Therapie betrachtet. Die sich daraus ergebende Unsicherheit wird nicht als relevant erachtet. Da es in den letzten Jahren zu Anpassungen der Kriterien zur Bewertung respiratorischer Ereignisse und zur Diagnosestellung der OSA kam, finden die aktuellen Kriterien in der Literatur bisher kaum Berücksichtigung.

Zudem werden in der Literatur unterschiedliche Kriterien für die CPAP-Compliance sowie die EDS angewendet, sodass die begrenzte Datenlage keine präzisere Schätzung zulässt. Für die Rechenschritte wurden nach Möglichkeit Quellen herangezogen, die Angaben speziell zu OSA-Patienten machen, die unter EDS leiden, um zu gewährleisten, dass die Zielpopulation von Pitolisant in der Größenordnung plausibel abgebildet wird.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: 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
Pitolisant	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
CPAP: kontinuierlicher Atemwegsüberdruck; EDS: übermäßige Tagesschläfrigkeit; OSA: obstruktive Schlafapnoe			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Angaben in Tabelle 3-11 ergeben sich direkt aus der vorstehenden Ableitung der Patientenzahl im Abschnitt 3.2.4.

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. Sollten keine offiziellen Quellen

verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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.

Es wurde keine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt.

Abschnitte 3.2.1/3.2.2:

Um Informationen zur Beschreibung der Erkrankung zu beschaffen, wurden internetbasierte, nicht-systematische Recherchen nach wissenschaftlichen Übersichts- und Originalartikeln sowie Leitlinien vorgenommen, überwiegend unter Nutzung der Datenbank „PubMed“ (www.pubmed.gov). Insbesondere wurden die Informationen auf die aktuellen Leitlinien gestützt. Die herangezogenen Quellen sind jeweils entsprechend referenziert.

Abschnitte 3.2.3–3.2.5:

Um Informationen zur Epidemiologie der OSA sowie der OSA mit EDS zu gewinnen, wurden nicht-systematische Literaturrecherchen in der Datenbank „PubMed“ (www.pubmed.gov) durchgeführt. Hierfür wurden Suchbegriffe für OSA kombiniert mit Begriffen wie „prevalence“, „incidence“ und „epidemiology“. Auf entsprechende Weise wurde nach Quellen gesucht, die Angaben zur CPAP-Compliance und zum EDS-Ansprechen unter CPAP-Therapie enthalten. Die verwendeten Quellen sind jeweils an entsprechender Stelle referenziert.

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. American Academy of Sleep Medicine (2015). Evaluation, Management and Long-Term Care of OSA in Adults. Clinical Algorithm. Verfügbar unter: https://j2vjt3dnbra3ps7ll1clb4q2-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2017/07/Evaluation-Management-and-Long-Term-Care-of-OSA-in-Adults-1.pdf [Zugriffsdatum: 24.09.2020].
2. Antic NA, Catcheside P, Buchan C, Hensley M, Naughton MT, Rowland S, Williamson B, Windler S und McEvoy RD (2011). The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA. *Sleep* 34, 111-119.
3. Arnardottir ES, Bjornsdottir E, Olafsdottir KA, Benediktsdottir B und Gislason T (2016). Obstructive sleep apnoea in the general population: highly prevalent but minimal symptoms. *Eur Respir J* 47, 194-202.
4. Askland K, Wright L, Wozniak DR, Emmanuel T, Caston J und Smith I (2020). Educational, supportive and behavioural interventions to improve usage of continuous positive airway pressure machines in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
5. Bachour A, Vitikainen P und Maasilta P (2016). Rates of initial acceptance of PAP masks and outcomes of mask switching. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung* 20, 733-738.
6. Bearpark H, Elliott L, Grunstein R, Cullen S, Schneider H, Althaus W und Sullivan C (1995). Snoring and sleep apnea. A population study in Australian men. *Am J Respir Crit Care Med* 151, 1459-1465.
7. Becker H, Faust M, Fett I, Kublik A, Peter J, Riess M und von Wichert P (1989). [Long-term acceptance of nasal continuous positive airway pressure therapy in 70 patients with sleep apnea over a 6-month treatment period]. *Pneumologie* 43 Suppl 1, 643-646.
8. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, Nunez CM, Patel SR, Penzel T, Pepin JL, et al. (2019). Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med* 7, 687-698.
9. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, et al. (2012). Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 8, 597-619.
10. BfArM (2021). Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2021. Verfügbar unter: https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2021.pdf [Zugriffsdatum: 17.03.2021].
11. Bioprojet Deutschland GmbH (2021a). Nutzendossier Pitolisant: Berechnung der Zielpopulation.
12. Bioprojet Deutschland GmbH (2021b). Nutzendossier Pitolisant: Deutschland-spezifische Angaben zur CPAP-Compliance bei OSA-Patienten.

13. Bioprojet Pharma (2021). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Ozawade 4,5 mg/18 mg Filmtabletten. Stand Juli 2021.
14. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A und Kales A (2001). Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 163, 608-613.
15. Broström A, Nilsen P, Johansson P, Ulander M, Stromberg A, Svanborg E und Fridlund B (2010). Putative facilitators and barriers for adherence to CPAP treatment in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a qualitative content analysis. *Sleep Med* 11, 126-130.
16. Bucks RS, Olaithe M, Rosenzweig I und Morrell MJ (2017). Reviewing the relationship between OSA and cognition: Where do we go from here? *Respirology* 22, 1253-1261.
17. Bundesministerium für Gesundheit (2021a). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 44 Stimulantien Vom 15. April 2021 Verfügbar unter: https://www.bundesanzeiger.de/pub/publication/sqsgllzbLujvJlJoDUB/content/sqsgllzbLujvJlJoDUB/BAnz%20AT%2029.06.2021%20B4.pdf?inline [Zugriffsdatum: 06.09.2021].
18. Bundesministerium für Gesundheit (2021b). Kennzahlen, Daten, Bekanntmachungen. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand Juni 2021. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf [Zugriffsdatum: 08.09.2021].
19. Camacho M, Chang ET, Neighbors CLP, Noller MW, Mack D, Capasso R und Kushida CA (2018). Thirty-five alternatives to positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnea: an overview of meta-analyses. *Expert Rev Respir Med* 12, 919-929.
20. Carmelli D, Bliwise DL, Swan GE und Reed T (2001). Genetic factors in self-reported snoring and excessive daytime sleepiness: a twin study. *Am J Respir Crit Care Med* 164, 949-952.
21. Cephalon GmbH (2008). Mitteilung an die Angehörigen der Heilberufe zum Zusammenhang von Vigil® (Modafinil mit schwreem Hautausschlag undd psychischen Symptomen. Verfügbar unter: https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/2008/20080917.pdf [Zugriffsdatum: 10.11.2020].
22. Cephalon GmbH (2011). Mitteilung an die Angehörigen der Heilberufe zur Einschränkung der Anwendungsgebiete für Modafinil. Verfügbar unter: https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2011/20110207.pdf [Zugriffsdatum: 10.11.2020].
23. Certal V, Camacho M, Song SA und Capasso R (2017). Introducing a new concept in obstructive sleep apnea: The continuum of treatment. *Cranio* 35, 1-2.
24. Cistulli PA (1996). Craniofacial abnormalities in obstructive sleep apnoea: implications for treatment. *Respirology* 1, 167-174.
25. Daabis R und Gharraf H (2012). Predictors of anxiety and depression in patients with obstructive sleep apnea. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* 61, 171-177.
26. Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ, Arnulf I, Mayer G, Rodenbeck A, Lehert P, Ding C-L, Lecomte J-M,Schwartz J-C (2013). Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *The Lancet Neurology* 12, 1068-1075.
27. Dauvilliers Y, Verbraecken J, Partinen M, Hedner J, Saaresranta T, Georgiev O, Tiholov R, Lecomte I, Tamisier R, Levy P, et al. (2020). Pitolisant for Daytime Sleepiness in Patients

with Obstructive Sleep Apnea Who Refuse Continuous Positive Airway Pressure Treatment. A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 201, 1135-1145.
28. DGSM (2007). Epworth Schläfrigkeitsskala (ESS). Verfügbar unter: https://www.dgsm.de/downloads/fachinformationen/frageboegen/ess2.pdf [Zugriffsdatum: 23.11.2020].
29. DGSM (2017). S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörung, Kapitel Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen, Version 2.0. Verfügbar unter: https://www.dgsm.de/fileadmin/dgsm/leitlinien/s3/S3_LL_Nicht-erholsamer_Schlaf_Kap_SBAS_11818_20_s2_2017.pdf [Zugriffsdatum: 20.04.2021].
30. DGSM (2020). Teil-Aktualisierung S3-Leitlinie Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen. Verfügbar unter: https://www.dgsm.de/downloads/aktuelles/063-001l_S3_SBAS_Teil-Aktualisierung_2020_2020-07.pdf [Zugriffsdatum: 14.10.2020].
31. Duce B, Milosavljevic J und Hukins C (2015). The 2012 AASM Respiratory Event Criteria Increase the Incidence of Hypopneas in an Adult Sleep Center Population. *J Clin Sleep Med* 11, 1425-1431.
32. Durán J, Esnaola S, Rubio R und Iztueta A (2001). Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 163, 685-689.
33. Engelke E (2009). Compliance, Vigilanz und Blutdruck bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe unter Langzeittherapie mit nCPAP. *Inaugural - Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Regensburg*.
34. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Jr., Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, et al. (2009). Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 5, 263-276.
35. European Medicines Agency (2010). Press release: European Medicines Agency recommends restricting the use of modafinil. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/european-medicines-agency-recommends-restricting-use-modafinil_en.pdf [Zugriffsdatum: 10.11.2020].
36. European Medicines Agency (2011). Assessment report for modafinil containing medicinal products. . Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/modafinil-h-31-1186-article-31-referral-assessment-report_en.pdf [Zugriffsdatum: 10.11.2020].
37. Fietze I, Laharnar N, Obst A, Ewert R, Felix SB, Garcia C, Glaser S, Glos M, Schmidt CO, Stubbe B, et al. (2019). Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences - Results of SHIP-Trend. *J Sleep Res* 28, e12770.
38. Fong SY-y, Ho CK-W, Li AM und Wing Y-K (2009). Excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea patients after home CPAP treatment: A long-term outcome study. *Sleep and Biological Rhythms* 7, 193-200.
39. Franklin KA, Sahlin C, Stenlund H und Lindberg E (2013). Sleep apnoea is a common occurrence in females. *Eur Respir J* 41, 610-615.
40. G-BA (2020). Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschrän-kungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten. Stand (letzte Änderung in Kraft getreten am): 11. Februar 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-578/AM-RL-III-Verordnungseinschr%C3%A4nkungen_2020-02-11.pdf [Zugriffsdatum: 10.11.2020].

41. Galetke W, Puzzo L, Priegnitz C, Anduleit N und Randerath WJ (2011). Long-term therapy with continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea: adherence, side effects and predictors of withdrawal - a 'real-life' study. *Respiration; international review of thoracic diseases* 82, 155-161.
42. Garbarino S, Scoditti E, Lanteri P, Conte L, Magnavita N und Toraldo DM (2018). Obstructive Sleep Apnea With or Without Excessive Daytime Sleepiness: Clinical and Experimental Data-Driven Phenotyping. *Front Neurol* 9, 505.
43. Gasa M, Tamisier R, Launois SH, Sapene M, Martin F, Stach B, Grillet Y, Levy P und Pepin JL (2013). Residual sleepiness in sleep apnea patients treated by continuous positive airway pressure. *J Sleep Res* 22, 389-397.
44. Gislason T, Johannsson JH, Haraldsson A, Olafsdottir BR, Jonsdottir H, Kong A, Frigge ML, Jonsdottir GM, Hakonarson H, Gulcher J, et al. (2002). Familial predisposition and cosegregation analysis of adult obstructive sleep apnea and the sudden infant death syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 166, 833-838.
45. Heinzer R, Marti-Soler H und Haba-Rubio J (2016). Prevalence of sleep apnoea syndrome in the middle to old age general population. *Lancet Respir Med* 4, e5-6.
46. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, Mooser V, Preisig M, Malhotra A, Waeber G, et al. (2015). Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* 3, 310-318.
47. Hirotsu C, Haba-Rubio J, Andries D, Tobback N, Marques-Vidal P, Vollenweider P, Waeber G und Heinzer R (2019). Effect of Three Hypopnea Scoring Criteria on OSA Prevalence and Associated Comorbidities in the General Population. *J Clin Sleep Med* 15, 183-194.
48. Hoffman M (2019). Pitolisant Approved for Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy. Verfügbar unter: https://www.neurologylive.com/view/pitolisant-approved-for-excessive-daytime-sleepiness-in-narcolepsy [Zugriffsdatum: 05.11.2020].
49. Hollandt J, Kuhl S und Siegert R (1997). Therapie mit nasalem CPAP (continuous positive airway pressure) bel Patienten mit Obstruktivem Schlafapnoe Syndrom (OSAS). *Laryngo-Rhino-Otologie* 76, 550-553.
50. Hollandt JH und Mahlerwein M (2003). Nasal breathing and continuous positive airway pressure (CPAP) in patients with obstructive sleep apnea (OSA). *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung* 7, 87-94.
51. Hrubos-Strom H, Randby A, Namtvedt SK, Kristiansen HA, Einvik G, Benth J, Somers VK, Nordhus IH, Russell MB, Dammen T, et al. (2011). A Norwegian population-based study on the risk and prevalence of obstructive sleep apnea. The Akershus Sleep Apnea Project (ASAP). *J Sleep Res* 20, 162-170.
52. Ip MS, Lam B, Lauder IJ, Tsang KW, Chung KF, Mok YW und Lam WK (2001). A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. *Chest* 119, 62-69.
53. Ip MS, Lam B, Tang LC, Lauder IJ, Ip TY und Lam WK (2004). A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese women in Hong Kong: prevalence and gender differences. *Chest* 125, 127-134.
54. Jazz Pharmaceuticals (2020). Fachinformation Sunosi 75/150 mg Filmtabletten. Stand: 16.01.2020.
55. Johns MW (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14, 540-545.
56. Jordan AS, McSharry DG und Malhotra A (2014). Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet* 383, 736-747.

57. Kapur VK, Baldwin CM, Resnick HE, Gottlieb DJ und Nieto FJ (2005). Sleepiness in patients with moderate to severe sleep-disordered breathing. *Sleep* 28, 472-477.
58. Kennedy B, Lasserson TJ, Wozniak DR und Smith I (2019). Pressure modification or humidification for improving usage of continuous positive airway pressure machines in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
59. Kim J, In K, Kim J, You S, Kang K, Shim J, Lee S, Lee J, Lee S, Park C, et al. (2004). Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. *Am J Respir Crit Care Med* 170, 1108-1113.
60. Koutsourelakis I, Perraki E, Economou NT, Dimitrokalli P, Vagiakis E, Roussos C und Zakynthinos S (2009). Predictors of residual sleepiness in adequately treated obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J* 34, 687-693.
61. La Piana GE, Scartabellati A, Chiesa L, Ronchi L, Raimondi P, Carro MA, Zibetti S und Aiolfi S (2011). Long-term adherence to CPAP treatment in patients with obstructive sleep apnea: importance of educational program. *Patient preference and adherence* 5, 555-562.
62. Lang CJ, Appleton SL, Vakulin A, McEvoy RD, Vincent AD, Wittert GA, Martin SA, Grant JF, Taylor AW, Antic N, et al. (2017). Associations of Undiagnosed Obstructive Sleep Apnea and Excessive Daytime Sleepiness With Depression: An Australian Population Study. *J Clin Sleep Med* 13, 575-582.
63. Leger D und Stepnowsky C (2020). The economic and societal burden of excessive daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev* 51, 101275.
64. Mason M, Welsh EJ und Smith I (2013). Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
65. McArdle N, Devereux G, Heidarnejad H, Engleman HM, Mackay TW und Douglas NJ (1999). Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 159, 1108-1114.
66. Meurling IJ, Shea DO und Garvey JF (2019). Obesity and sleep: a growing concern. *Curr Opin Pulm Med* 25, 602-608.
67. Mihaere KM, Harris R, Gander PH, Reid PM, Purdie G, Robson B und Neill A (2009). Obstructive sleep apnea in New Zealand adults: prevalence and risk factors among Maori and non-Maori. *Sleep* 32, 949-956.
68. Mukherjee S, Saxena R und Palmer LJ (2018). The genetics of obstructive sleep apnoea. *Respirology* 23, 18-27.
69. Nakayama-Ashida Y, Takegami M, Chin K, Sumi K, Nakamura T, Takahashi K, Wakamura T, Horita S, Oka Y, Minami I, et al. (2008). Sleep-disordered breathing in the usual lifestyle setting as detected with home monitoring in a population of working men in Japan. *Sleep* 31, 419-425.
70. Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S und Young T (2005). Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 165, 2408-2413.
71. Nguyên XL, Rakotonanahary D, Chaskalovic J, Philippe C, Hausser-Hauw C, Lebeau B und Fleury B (2008). Residual subjective daytime sleepiness under CPAP treatment in initially somnolent apnea patients: a pilot study using data mining methods. *Sleep Med* 9, 511-516.
72. Orth M, Rasche K, Ullrich HU, Duchna HW und G S-W (1995). [Long-term acceptance of n-CPAP therapy by patients with sleep related respiratory disorders]. *Pneumologie* 49 Suppl 1, 212-215.
73. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR und Harrod CG (2019). Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea With Positive Airway Pressure: An American Academy of

Sleep Medicine Systematic Review, Meta-Analysis, and GRADE Assessment. *J Clin Sleep Med* 15, 301-334.
74. Pépin JL, Georgiev O, Tiholov R, Attali V, Verbraecken J, Buyse B, Partinen M, Fietze I, Belev G, Dokic D, et al. (2021). Pitolisant for Residual Excessive Daytime Sleepiness in OSA Patients Adhering to CPAP: A Randomized Trial. *Chest* 159, 1598-1609.
75. Pépin JL, Viot-Blanc V, Escourrou P, Racineux JL, Sapene M, Levy P, Dervaux B, Lenne X und Mallart A (2009). Prevalence of residual excessive sleepiness in CPAP-treated sleep apnoea patients: the French multicentre study. *Eur Respir J* 33, 1062-1067.
76. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW und Hla KM (2013). Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 177, 1006-1014.
77. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J und Skatrud J (2000). Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 284, 3015-3021.
78. Plywaczewski R, Bednarek M, Jonczak L und Zielinski J (2008). Sleep-disordered breathing in a middle-aged and older Polish urban population. *J Sleep Res* 17, 73-81.
79. Punjabi NM (2008). The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 5, 136-143.
80. Reddy EV, Kadhiravan T, Mishra HK, Sreenivas V, Handa KK, Sinha S und Sharma SK (2009). Prevalence and risk factors of obstructive sleep apnea among middle-aged urban Indians: a community-based study. *Sleep Med* 10, 913-918.
81. Redline S, Sotres-Alvarez D, Loredo J, Hall M, Patel SR, Ramos A, Shah N, Ries A, Arens R, Barnhart J, et al. (2014). Sleep-disordered breathing in Hispanic/Latino individuals of diverse backgrounds. The Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Am J Respir Crit Care Med* 189, 335-344.
82. Ripberger R und Pirsig W (1994). Die nasale Uberdruckbeatmung (nCPAP) zur Therapie der obstruktiven Schlafapnoe: Akzeptanz bei 50 Patienten. *Laryngo-Rhino-Otologie* 73, 581-585.
83. Rodenbeck A, Geisler P und Schulz H (2015). Internationale Klassifikation der Schlafstörungen: Übersicht über die Änderungen in der ICSD-3. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin*.
84. Rosenzweig I, Glasser M, Polsek D, Leschziner GD, Williams SC und Morrell MJ (2015). Sleep apnoea and the brain: a complex relationship. *Lancet Respir Med* 3, 404-414.
85. Rotty MC, Suehs CM, Mallet JP, Martinez C, Borel JC, Rabec C, Bertelli F, Bourdin A, Molinari N,Jaffuel D (2021). Mask side-effects in long-term CPAP-patients impact adherence and sleepiness: the InterfaceVent real-life study. *Respiratory research* 22, 17.
86. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, Hamilton GS und Dharmage SC (2017). Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev* 34, 70-81.
87. Setnik B, McDonnell M, Mills C, Scart-Grès C, Robert P, Dayno JM und Schwartz J-C (2020). Evaluation of the abuse potential of pitolisant, a selective H3-receptor antagonist/inverse agonist, for the treatment of adult patients with narcolepsy with or without cataplexy. *Sleep* 43, zsz252.
88. Sharma SK, Kumpawat S, Banga A und Goel A (2006). Prevalence and risk factors of obstructive sleep apnea syndrome in a population of Delhi, India. *Chest* 130, 149-156.
89. Shaw JE, Punjabi NM, Wilding JP, Alberti KG und Zimmet PZ (2008). Sleep-disordered breathing and type 2 diabetes: a report from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. *Diabetes research and clinical practice* 81, 2-12.

90. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, et al. (2008). Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *Circulation* 118, 1080-1111.
91. Soriano JB, Yanez A, Renom F, de la Pena M, Gomez A, Duro R, Urendez A und Roman M (2010). Set-up and pilot of a population cohort for the study of the natural history of COPD and OSA: the PULSAIB study. *Prim Care Respir J* 19, 140-147.
92. Statistisches Bundesamt (2021a). Bevölkerung: Deutschland, Stichtag 31.12.2020. Destatis-Datenbankabfrage. Stand: 30.07.2021. Verfügbar unter: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online [Zugriffsdatum: 08.09.2021].
93. Statistisches Bundesamt (2021b). Vorausberechneter Bevölkerungsstand in Deutschland 2021. Grundlage: 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Basis 2018). Variante 2: moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und des Wanderungssaldos (G2L2W2). Destatis-Datenbankabfrage. Verfügbar unter: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online [Zugriffsdatum: 04.01.2021].
94. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M und Eves L (1981). Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1, 862-865.
95. Tan A, Cheung YY, Yin J, Lim WY, Tan LW und Lee CH (2016). Prevalence of sleep-disordered breathing in a multiethnic Asian population in Singapore: A community-based study. *Respirology* 21, 943-950.
96. The Management of Chronic Insomnia Disorder and Obstructive Sleep Apnea Work Group (2019). VA/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Insomnia Disorder and Obstructive Sleep Apnea. Verfügbar unter: https://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/insomnia/VADoDSleepCPGFinal508.pdf [Zugriffsdatum: 15.10.2020].
97. Tishler PV, Larkin EK, Schluchter MD und Redline S (2003). Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing. *JAMA* 289, 2230-2237.
98. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA und Bittencourt LR (2010). Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med* 11, 441-446.
99. Udwadia ZF, Doshi AV, Lonkar SG und Singh CI (2004). Prevalence of sleep-disordered breathing and sleep apnea in middle-aged urban Indian men. *Am J Respir Crit Care Med* 169, 168-173.
100. Uguen M, Perrin D, Belliard S, Ligneau X, Beardsley P, Lecomte J und Schwartz J (2013). Preclinical evaluation of the abuse potential of Pitolisant, a histamine H3 receptor inverse agonist/antagonist compared with Modafinil. *British Journal of Pharmacology* 169, 632-644.
101. Ulander M, Johansson MS, Ewaldh AE, Svanborg E und Broström A (2014). Side effects to continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnoea: changes over time and association to adherence. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung* 18, 799-807.
102. Varvarigou V, Dahabreh IJ, Malhotra A und Kales SN (2011). A review of genetic association studies of obstructive sleep apnea: field synopsis and meta-analysis. *Sleep* 34, 1461-1468.
103. Verse T, Dreher A, Heiser C, Herzog M, Maurer JT, Pirsig W, Rohde K, Rothmeier N, Sauter A, Steffen A, et al. (2015). Leitlinie: HNO-spezifische Therapie der obstruktiven Schlafapnoe bei Erwachsenen. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-069l_S2e_Obstruktive_Schlafapnoe_Erwachsene_2015-12-abgelaufen.pdf [Zugriffsdatum: 27.11.2020].

104. Waldhorn RE, Herrick TW, Nguyen MC, O'Donnell AE, Sodero J und Potolicchio SJ (1990). Long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure therapy of obstructive sleep apnea. *Chest* 97, 33-38.
105. Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, Bloxham T, George CF, Greenberg H, Kader G, Mahowald M, Younger J,Pack AI (2007). Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep* 30, 711-719.
106. Weaver TE und Sawyer AM (2010). Adherence to continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnoea: implications for future interventions. *The Indian journal of medical research* 131, 245-258.
107. Woehrle H, Arzt M, Graml A, Fietze I, Young P, Teschler H und Ficker JH (2018). Predictors of positive airway pressure therapy termination in the first year: analysis of big data from a German homecare provider. *BMC Pulm Med* 18, 186.
108. Yalamanchali S, Farajian V, Hamilton C, Pott TR, Samuelson CG und Friedman M (2013). Diagnosis of obstructive sleep apnea by peripheral arterial tonometry: meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 139, 1343-1350.
109. Ye L, Pien GW, Ratcliffe SJ, Björnsdottir E, Arnardottir ES, Pack AI, Benediktsdottir B und Gislason T (2014). The different clinical faces of obstructive sleep apnoea: a cluster analysis. *Eur Respir J* 44, 1600-1607.
110. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S und Badr S (1993). The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 328, 1230-1235.
111. Yu J, Zhou Z, McEvoy RD, Anderson CS, Rodgers A, Perkovic V und Neal B (2017). Association of Positive Airway Pressure With Cardiovascular Events and Death in Adults With Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama* 318, 156-166.
112. Zinchuk A und Yaggi HK (2020). Phenotypic Subtypes of OSA: A Challenge and Opportunity for Precision Medicine. *Chest* 157, 403-420.
113. Zucconi M und Ferri R (2014). B. Assessment of sleep disorders and diagnostic procedures 1. Classification of sleep disorders. In ESRS - Sleep Medicine Textbook, Bassetti CL, Đogaš Z und Peigneux P, eds. (Regensburg: European sleep research society), pp. 95-109.

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 mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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 3-12 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 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungs-modus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pitolisant	EDS bei Patienten mit OSA[a]	Einmal täglich, oral	kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden obstruktiven Schlafapnoe	EDS bei Patienten mit OSA[a]	Patientenindividuell unterschiedlich		
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.				
a: 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				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Pitolisant ist indiziert zur 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 oder wenn eine solche Therapie nicht vertragen wurde (Bioprojet Pharma 2021).

Pitolisant

Die gemäß Fachinformation empfohlene Dosis ist die niedrigste wirksame Dosis in Abhängigkeit von dem individuellen Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit gemäß eines Hochtitrationschemas. Die Dosis kann jederzeit in Abhängigkeit von dem Ermessen des Arztes und dem Ansprechen des Patienten verringert (bis auf 4,5 mg/Tag) oder erhöht (bis auf 18 mg/Tag) werden. Die gesamte tägliche Dosis sollte als eine einzelne Dosis morgens während des Frühstücks oral verabreicht werden. Das Fortbestehen der Wirksamkeit sollte regelmäßig durch einen Arzt überprüft werden (Bioprojet Pharma 2021).

Aus der Fachinformation geht keine maximale Behandlungsdauer hervor. Die Behandlungsdauer kann daher theoretisch innerhalb eines Jahres 365 Tage umfassen. Patientenindividuell ist es allerdings möglich, dass die Behandlung vor Ablauf von 365 Tagen beendet wird.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Pitolisant ist eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden OSA (siehe Abschnitt 3.1).

Die CPAP-Therapie gilt als „Goldstandard" zur Behandlung der OSA. Daneben gibt es zusätzliche Behandlungsoptionen, die patientenindividuell in Abhängigkeit von Anatomie, Schweregrad, Risikofaktoren und Präferenzen ergänzend oder sekundär in Betracht gezogen werden können (siehe 3.2.2). Die optimierte Standardtherapie der OSA ist somit patientenindividuell verschieden. Daher kann die Behandlungsdauer nicht angegeben werden. Die Behandlungsdauer kann 365 Tage betragen, wenn die OSA dauerhaft therapiert wird.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungs-modus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pitolisant	EDS bei Patienten mit OSA[a]	Einmal täglich, oral	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden obstruktiven Schlafapnoe	EDS bei Patienten mit OSA[a]	Patientenindividuell unterschiedlich	
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.			
a: 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". EDS, übermäßige Tagesschläfrigkeit; OSA, obstruktive Schlafapnoe			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Behand-lungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)** **(gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pitolisant	EDS bei Patienten mit OSA[a]	365	1 Tablette à 4,5 mg oder 2 Tabletten à 4,5 mg oder 1 Tablette à 18 mg (4,5 – 18 mg)[b]	365 Tage × 4,5 – 18 mg einmal täglich: **1.642,5 – 6.570 mg[b]**
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden obstruktiven Schlafapnoe	EDS bei Patienten mit OSA[a]	Patientenindividuell unterschiedlich		

a: 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“.

b: Die Dosierung ist die niedrigste wirksame Dosis in Abhängigkeit von dem individuellen Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit (Bioprojet Pharma 2021).

EDS, übermäßige Tagesschläfrigkeit; OSA, obstruktive Schlafapnoe

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 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).

Pitolisant

Die Angaben zu Pitolisant basieren auf der Fachinformation (Bioprojet Pharma 2021). Gemäß Fachinformation wird die niedrigste wirksame Dosis in Abhängigkeit von dem individuellen Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit oral verabreicht, wobei die Tagesdosis 4,5 mg, 9 mg oder 18 mg betragen kann. Nachfolgend wurden die in der Fachinformation empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wurde verzichtet, da die Titration patientenindividuell erfolgt.

Gemäß Fachinformation kann die Dosis jederzeit in Abhängigkeit von dem Ermessen des Arztes und dem Ansprechen des Patienten verringert (bis auf 4,5 mg/Tag) oder erhöht (bis auf 18 mg/Tag) werden. Folglich ergibt sich ein täglicher Verbrauch von 4,5 mg bis 18 mg. Der Jahresverbrauch liegt entsprechend zwischen 1.642,5 mg und 6.412,5 mg bei täglicher Einnahme über ein ganzes Jahr (365 Tage).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Pitolisant ist eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden OSA. Die optimierte Standardtherapie der OSA ist patientenindividuell verschieden. Daher kann kein Jahresverbrauch angegeben werden.

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

Geben Sie in Tabelle 3-15 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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	Ozawade® 30 Filmtabletten Wirkstärke 4,5 mg	PZN 17550472	401,21 € [402,98 € – 1,77 €[a]]
	Ozawade® 30 Filmtabletten Wirkstärke 18 mg	PZN 17550489	401,21 € [402,98 € – 1,77 €[a]]
	Ozawade® 90 Filmtabletten Wirkstärke 18 mg	PZN 17550495	1.185,09 € [1.186,86 € – 1,77 €[a]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden obstruktiven Schlafapnoe	Patientenindividuell unterschiedlich		

a: Rabatt der Apotheke nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77 € pro Packung.
GKV, Gesetzliche Krankenversicherung; PZN, Pharmazentralnummer

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-15 sind die Arzneimittelkosten auf Basis der Apothekenabgabepreise und abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V dargestellt. Die Angaben entsprechen den Arzneimittelpreisen der Lauer-Taxe.

Pitolisant

Zur Markteinführung beträgt der Apotheken-Abgabepreis für Pitolisant (Ozawade®) in der Wirkstärke 4,5 mg 402,98 € für eine Packung mit 30 Filmtabletten; nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte betragen die Kosten 401,21 €. Der Apotheken-Abgabepreis für Pitolisant (Ozawade®) in der Wirkstärke 18 mg beträgt 402,98 € für eine Packung mit 30 Filmtabletten und 1.186,86 € für eine Packung mit 90 Filmtabletten; nach Abzug der gesetzlichen Rabatte ergeben sich entsprechend Kosten von 401,21 € bzw. 1.185,09 €.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Pitolisant ist eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden OSA. Die optimierte Standardtherapie der OSA ist patientenindividuell verschieden. Daher können keine konkreten Kosten angegeben werden.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 Fachinformation 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 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (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	EDS bei Patienten mit OSA[a]	Keine		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eine optimierte Standard-therapie der zugrunde-liegenden obstruktiven Schlafapnoe	EDS bei Patienten mit OSA[a]	Keine		

a: 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“.

EDS, übermäßige Tagesschläfrigkeit; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; OSA, obstruktive Schlafapnoe

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Pitolisant

In der Fachinformation für Pitolisant werden keine weiteren ärztlichen Leistungen empfohlen (Bioprojet Pharma 2021). Es fallen somit durch die Anwendung von Pitolisant keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen.

Pitolisant wird eingesetzt, um bei Patienten mit OSA gezielt die EDS zu behandeln. Es ist davon auszugehen, dass die Kosten für die Behandlung der zugrundeliegenden OSA bei Anwendung von Pitolisant oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie gleichermaßen anfallen. Daher werden diese Kosten nicht berücksichtigt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Pitolisant ist eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden OSA. Die optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden OSA ist patientenindividuell unterschiedlich. Es ist davon auszugehen, dass die Kosten für die Behandlung der zugrundeliegenden OSA bei Anwendung von Pitolisant oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie gleichermaßen anfallen. Daher werden diese Kosten nicht berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
Keine	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

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**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pitolisant	EDS bei Patienten mit OSA[a]	Keine	
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden obstruktiven Schlafapnoe	EDS bei Patienten mit OSA[a]	Keine	

a: 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“.

EDS, übermäßige Tagesschläfrigkeit; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; OSA, obstruktive Schlafapnoe

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Arznei-mittel-kosten pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €**	**Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pitolisant	EDS bei Patienten mit OSA[a]	4.806,20 – 9.762,78 €	--	--	4.806,20 – 9.762,78 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eine optimierte Standard-therapie der zugrunde-liegenden obstruktiven Schlafapnoe	EDS bei Patienten mit OSA[a]	Patientenindividuell unterschiedlich			

a: 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“.

EDS, übermäßige Tagesschläfrigkeit; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; OSA, obstruktive Schlafapnoe

Pitolisant

Die in Tabelle 3-19 angegebenen Jahrestherapiekosten für Pitolisant pro Patient ergeben sich aus den Kosten für die Anwendung gemäß Fachinformation über ein ganzes Jahr. Gemäß Fachinformation wird die niedrigste wirksame Dosis in Abhängigkeit von dem individuellen Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit oral verabreicht, wobei die Tagesdosis 4,5 mg, 9 mg oder 18 mg betragen kann (Bioprojet Pharma 2021). Es ergeben sich folgende Dosierungs- und Kostenspannen:

- Minimale Dosierung: 4,5 mg einmal täglich: 1 Filmtablette à 4,5 mg pro Tag, ergibt 365 Filmtabletten im Jahr. Dies entspricht Kosten von 4.881,39 €.

- Maximale Dosierung, minimale Kosten: 18 mg einmal täglich: 1 Filmtablette à 18 mg pro Tag, ergibt 365 Filmtabletten im Jahr. Dies entspricht Kosten von 4.806,20 €.

- Maximale Kosten: 9 mg einmal täglich: 2 Filmtabletten à 4,5 mg pro Tag, ergibt 730 Filmtabletten im Jahr. Dies entspricht Kosten von 9.762,78 €.

Die Arzneimittelkosten sind tablettengenau berechnet. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen nicht an (siehe Tabelle 3-18).

Pitolisant wird eingesetzt, um bei Patienten mit OSA gezielt die EDS zu behandeln. Es ist davon auszugehen, dass die Kosten für die Behandlung der zugrundeliegenden OSA bei Anwendung von Pitolisant oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie gleichermaßen anfallen. Daher werden diese Kosten nicht berücksichtigt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Pitolisant ist eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden OSA. Die Jahrestherapiekosten sind patientenindividuell unterschiedlich.

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.

Versorgungssituation

Die Behandlungsoptionen zur gezielten Behandlung der EDS bei OSA-Patienten sind limitiert. 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 kann, ist das Arzneimittel Solriamfetol zugelassen (Jazz Pharmaceuticals 2020). Solriamfetol unterlag jedoch bis Juni 2021 der Verordnungseinschränkung für Stimulantien gemäß Arzneimittelrichtlinie Anlage III Nr. 44 (G-BA 2020). Für OSA-Patienten, die unter CPAP-Therapie an residualer EDS leiden, kann Modafinil erwogen werden, wenn andere Ursachen

ausgeschlossen wurden (DGSM 2017). Modafinil stellt allerdings für diese Indikation eine „off-label"-Behandlung dar. Sichere und nach dem allgemeinen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse zur gezielten Linderung der exzessiven Tagesschläfrigkeit bei OSA empfohlene medikamentöse Therapieoptionen waren im letzten Jahrzehnt nicht verfügbar.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Pitolisant wurde daher vom G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs gemäß § 8 AM-NutzenV eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden OSA festgelegt (G-BA 2020). Es ist davon auszugehen, dass die Behandlung der zugrundeliegenden OSA bei Anwendung von Pitolisant weiterhin durchgeführt wird.

Da Pitolisant eine wichtige therapeutische Lücke schließt (siehe Abschnitt 3.2.2), ist zu erwarten, dass ein Großteil der erwachsenen 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, eine Behandlung mit Pitolisant erhalten wird. Pitolisant bietet diesen Patienten eine wirksame und sichere Therapieoption, die eine Verringerung der EDS ermöglicht und dadurch die Lebensqualität der Patienten verbessern kann.

Kontraindikationen

Es gibt keine Kontraindikationen, die die Versorgungsanteile von Pitolisant wesentlich beeinflussen. Pitolisant darf gemäß Fachinformation (Bioprojet Pharma 2021) nicht eingesetzt werden, wenn eine Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile der Filmtablette besteht. Außerdem steht eine schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) der Anwendung von Pitolisant entgegen und Pitolisant darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Therapieabbrüche

Die Rate der Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen innerhalb des doppelblinden Behandlungszeitraums lag in der Studie P09-08 bei 2,2 % (Bioprojet 2019a) und in der Studie P09-09 bei 1,5 % (Bioprojet 2019b). Der Anteil der Patienten mit Therapieabbruch wird als gering eingeschätzt.

Patienten- und Arztpräferenzen

Es lässt sich gegenwärtig nicht abschätzen, wie Patienten- und Arztpräferenzen den Versorgungsanteil von Pitolisant beeinflussen werden.

Ambulant/stationär

Es wird davon ausgegangen, dass Pitolisant in der Regel im ambulanten Bereich eingesetzt wird, da es sich um eine orale Therapie handelt.

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.

Der Versorgungsanteil von Pitolisant lässt sich nicht zuverlässig quantifizieren. Es wird jedoch aus den oben genannten Gründen davon ausgegangen, dass ein erheblicher Teil der erwachsenen 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, eine Behandlung mit Pitolisant erhalten wird.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 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 Informationen in Abschnitt 3.3 stammen aus der Fachinformation für Pitolisant (Ozawade®), der Fachinformation für Solriamfetol (Sunosi®), der finalen Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs, den Studienberichten der Zulassungsstudien, sowie öffentlichen Quellen. Die herangezogenen Quellen sind jeweils entsprechend referenziert. Es wurde keine systematische bibliographische Literaturrecherche durchgeführt.

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 (2019a). CLINICAL STUDY REPORT FOR PROTOCOL P 09-08: BF2.649 in patients with Obstructive Sleep Apnoea syndrome (OSA), and treated by nasal Continuous Positive Airway Pressure (nCPAP), but still complaining of Excessive Daytime Sleepiness (EDS) – Phase III.
2. Bioprojet (2019b). CLINICAL STUDY REPORT FOR PROTOCOL P 09-09: Efficacy and safety of BF2.649 in the treatment of Excessive Daytime Sleepiness in patients with Obstructive Sleep Apnoea syndrome (OSA) refusing the nasal Continuous Positive Airway Pressure (nCPAP) therapy – Phase III.
3. Bioprojet Pharma (2021). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Ozawade 4,5 mg/18 mg Filmtabletten. Stand Juli 2021.
4. DGSM (2017). S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörung, Kapitel Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen, Version 2.0. Verfügbar unter: https://www.dgsm.de/fileadmin/dgsm/leitlinien/s3/S3_LL_Nicht-erholsamer_Schlaf_Kap_SBAS_11818_20_s2_2017.pdf [Zugriffsdatum: 20.04.2021].
5. G-BA (2020). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-187.
6. Jazz Pharmaceuticals (2020). Fachinformation Sunosi 75/150 mg Filmtabletten. Stand: 16.01.2020.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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.

Alle in diesem Abschnitt genannten Informationen entstammen, wenn nicht anders angegeben, der Fachinformation von Pitolisant (Ozawade®) (Bioprojet Pharma 2021b).

Diagnostik

Pitolisant soll zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages angewendet werden, wenn bei erwachsenen Patienten mit OSA die EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Beatmung, nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte oder wenn eine solche Therapie nicht vertragen wurde. Die entsprechenden Diagnosekriterien sind in Abschnitt 3.2.1 dargestellt.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

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.

Dosierung und Behandlungsdauer

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 Patientengruppen

Ältere Patienten

Zur Anwendung bei älteren Patienten liegen nur begrenzte Daten vor. Daher sollte die Dosis gemäß dem individuellen Ansprechen und der individuellen Verträglichkeit des Patienten angepasst werden.

Bei älteren Menschen wurde häufiger über Schlaflosigkeit berichtet. Die Dosierung sollte entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) sollte die Titrationsdauer mit den Dosissteigerungsschritten nach Behandlungsbeginn zwei Wochen statt eine Woche betragen; der Grund dafür sind die erwartete längere Halbwertszeit und höhere Exposition. Eine Dosisanpassung kann bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung je nach individuellem Ansprechen und individueller Verträglichkeit in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

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

Kinder und Jugendliche

Es gibt bei obstruktiver Schlafapnoe (OSA) keinen relevanten Nutzen von Pitolisant bei Kindern und Jugendlichen.

Phänotyp von CYP2D6-Metabolisierern (falls bekannt)

Im Vergleich zu extensiven CYP2D6-Metabolisierern wird bei langsamen CYP2D6-Metabolisierern eine höhere systemische Exposition (bis zum 3-Fachen) und bei ultraschnellen CYP2D6-Metabolisierern eine niedrigere Exposition (um das 0,8-Fache) beobachtet. Es werden keine Unterschiede in der systemischen Exposition zwischen extensiven CYP2D6-Metabolisierern und intermediären CYP2D6-Metabolisierern beobachtet.

Im Dosissteigerungsschema sollte die Dosiserhöhung diese höhere Exposition bei langsamen CYP2D6-Metabolisierern berücksichtigen. Eine Dosisanpassung bei Patienten mit bekanntem Genotyp eines langsamen CYP2D6-Metabolisierers könnte in Abhängigkeit vom individuellen Ansprechen und der Verträglichkeit in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Darüber hinaus kann derzeit keine Dosisempfehlung für ultraschnelle CYP2D6-Metabolisierer, die einen CYP3A-Induktor einnehmen, gegeben werden, da die PK in dieser Subpopulation derzeit nicht bekannt ist.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Gegenanzeigen

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

Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C).

Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Psychiatrische Erkrankungen

Pitolisant sollte bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen in der Anamnese, wie z. B. schweren Angststörungen oder schweren Depressionen mit Suizidgedanken, mit Vorsicht angewendet werden. Bei mit Pitolisant behandelten Patienten mit psychiatrischer Vorgeschichte wurden Suizidgedanken berichtet.

Leberfunktionsstörung

Pitolisant sollte bei Patienten, die an einer mittelschweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) leiden, mit Vorsicht angewendet werden. Das Dosisschema sollte gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation 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 der Fachinformation) oder bei gleichzeitiger Anwendung von magenreizenden Arzneimitteln wie z. B. Kortikosteroiden oder NSAR vorsichtig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Ernährungsstörungen

Pitolisant sollte bei Patienten mit schwerer Adipositas oder schwerer Anorexie mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). 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 6- bis 12-Fache der therapeutischen Dosierung, d. h. 108 mg bis 216 mg) zu einer leichten bis mäßigen Verlängerung des QTc-Intervalls (10–13 ms). Patienten mit Herzerkrankungen, Hypertonie oder einem Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse, 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

der Fachinformation), sowie Patienten mit schweren Nieren- oder mittelschweren Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation) sollten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Epilepsie

Bei hohen Dosierungen wurde in Tiermodellen über Konvulsionen berichtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). 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 der Behandlung und mindestens bis 21 Tage nach dem Absetzen der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (basierend auf der Halbwertzeit 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 der Fachinformation).

Arzneimittelwechselwirkungen

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

Drogenmissbrauch, Rebound-Effekt

In einer spezifischen Studie zeigte Pitolisant bei der aktuellen therapeutischen Dosis von 36 mg und bei Dosen bis zu 216 mg kein oder nur ein sehr geringes Signal, das auf Missbrauch hindeutet. Folglich ist das Potenzial von Pitolisant für Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch sehr gering.

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Antidepressiva

Tri- oder tetrazyklische Antidepressiva mit Histamin-H1-rezeptorantagonistischer Wirkung (z. B. Imipramin, Clomipramin, Mirtazapin) können die Wirksamkeit von Pitolisant beeinträchtigen, da sie möglicherweise die Wirkung von endogenem Histamin, das aufgrund der Behandlung im Gehirn ausgeschüttet wird, aufheben. Es sollte eine Alternative angewendet werden.

Antihistaminika

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

Doxylamin), können die Wirksamkeit von Pitolisant beeinträchtigen. Es sollte eine Alternative angewendet werden.

Substanzen, welche die QT-Zeit verlängern oder bekanntermaßen das Risiko für Repolarisationsstörungen erhöhen (z. B. Haloperidol, Risperidon, Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin, Loratadin, Sildenafil).

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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Bei Personen, die intermediäre, extensive (normale) oder ultraschnelle CYP2D6-Metabolisierer sind, ist CYP2D6 das Hauptenzym, das an der Biotransformation von Pitolisant beteiligt ist; CYP3A ist in geringerem Maße beteiligt. Bei Personen, die langsame CYP2D6-Metabolisierer sind oder die intermediäre, extensive oder ultraschnelle CYP2D6-Metabolisierer sind und CYP3A-Induktoren einnehmen, ist CYP3A signifikant an der Biotransformation von Pitolisant beteiligt, und CYP2D6 ist in geringerem Maße beteiligt.

Arzneimittel, die den Metabolismus von Pitolisant beeinflussen

CYP2D6-Inhibitoren

CYP2D6-Inhibitoren werden höchstwahrscheinlich einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Pitolisant bei Personen haben, die intermediäre, extensive oder ultraschnelle CYP2D6-Metabolisierer sind und keine CYP3A-Induktoren einnehmen, jedoch nicht bei Personen, die langsame CYP2D6-Metabolisierer sind oder die intermediäre, extensive oder ultraschnelle CYP2D6-Metabolisierer sind und CYP3A-Induktoren einnehmen. Während der kombinierten Anwendung ist unter Umständen je nach individueller Reaktion und Verträglichkeit eine Dosisanpassung in Erwägung zu ziehen.

Die gleichzeitige Anwendung von Pitolisant und Paroxetin führt zu einer signifikanten Erhöhung der mittleren C_{max} und der $AUC_{0—72h}$ von Pitolisant um das ca. 1,5- bzw. 2-Fache. 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.

Enzyminduktoren

CYP3A-Induktoren werden höchstwahrscheinlich einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Pitolisant bei langsamen CYP2D6-Metabolisierern und ultraschnellen CYP2D6-Metabolisierern haben; ihre Wirkung bei Personen dieser Populationen ist derzeit nicht bekannt. 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.

Die gleichzeitige Anwendung von Pitolisant und Rifampicin in mehrfachen Dosen führt zu einer signifikanten Verringerung der mittleren C_{max} und der AUC von Pitolisant um das ca. 0,6-

bzw. 0,5-Fache. 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.

CYP3A4-Inhibitoren

CYP3A-Inhibitoren werden höchstwahrscheinlich einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Pitolisant bei langsamen CYP2D6-Metabolisierern haben; ihre Wirkung in dieser Population ist derzeit nicht bekannt.

Die Kombination von Pitolisant mit Grapefruitsaft und Itraconazol wurde bei gesunden Probanden untersucht. Bei keiner dieser Kombinationen wurde eine klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen den Arzneimitteln nachgewiesen. Aufgrund des Biotransformationsweges ist jedoch bei Personen Vorsicht geboten, die langsame CYP2D6-Metabolisierer sind, da es zu einer signifikanten Abnahme der Clearance und einer Zunahme der Exposition kommt.

Sonstige

In einer klinischen Studie mit mehrfachen Dosen verringerte die Kombination von Pitolisant mit Probenecid die AUC von Pitolisant um ca. das 0,7-Fache. Der zugrunde liegende Mechanismus ist nicht bekannt. Während der kombinierten Anwendung ist unter Umständen eine Dosisanpassung in Erwägung zu ziehen, je nach individuellem Ansprechen und Verträglichkeit.

Arzneimittel, deren Metabolismus möglicherweise durch Pitolisant beeinträchtigt wird

Substrate von CYP3A4 und CYP2B6

Eine klinische Induktionsstudie zeigte, dass Pitolisant ein schwacher Induktor von CYP3A ist (0,2-fache Reduktion der Midazolam-Exposition). 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 der Fachinformation). Bei anderen Substraten von CYP3A4, CYP2C (z. B. Repaglinid, Phenytoin, Warfarin), P-gp (z. B. Dabigatran, Digoxin) und UGT (z. B. Morphin, Paracetamol, Irinotecan) ist Vorsicht geboten und eine klinische Überwachung der Wirksamkeit sollte erfolgen.

Pitolisant kann die Exposition gegenüber oralen Kontrazeptiva verringern. Es sollte eine weitere zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Substrate von OCT1

Basierend auf in-vitro-Daten kann Pitolisant ein klinisch relevanter Inhibitor von OCT1 sein. Es kann eine klinisch relevante Wechselwirkung mit Substraten von OCT1 (z. B. Metformin) auftreten.

Auch wenn die klinische Relevanz dieses Effekts 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 der Fachinformation).

Sonstige

Die Kombination von Pitolisant mit Modafinil oder Natriumoxybat wurde bei gesunden Probanden in therapeutischen Dosen bewertet. Weder mit Modafinil noch mit Natriumoxybat wurde eine klinisch relevante pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkung nachgewiesen. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich, wenn Pitolisant zusammen mit den derzeitigen Behandlungen der OSA-Symptome angewendet wird.

Pitolisant verringert die Olanzapin-Exposition um das 0,3-Fache.

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 der Behandlung und mindestens bis 21 Tage nach dem Absetzen der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (basierend auf der Halbwertzeit von Pitolisant und dessen Metaboliten). Pitolisant und seine Metaboliten können die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva reduzieren. Daher sollte eine alternative Verhütungsmethode angewendet werden, wenn die Frau hormonelle Kontrazeptiva anwendet (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

Eine tierexperimentelle Studie hat gezeigt, dass Pitolisant/seine Metabolite in die Muttermilch sezerniert werden. Daher darf während der Behandlung mit Pitolisant nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben Auswirkungen auf die Samenparameter, ohne signifikante Auswirkung auf die Reproduktionsleistung der männlichen Tiere und bei behandelten weiblichen Tieren eine Reduzierung des prozentualen Anteils lebender Föten gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

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.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (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.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung. Es wird auf Abschnitt 4.2 der Fachinformation verwiesen.

Den Informationen in diesem Abschnitt liegt Annex IIb des EPAR für Pitolisant (Ozawade®) zugrunde.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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.

EPAR Annex IV trifft nicht zu. Es sind jedoch entsprechende Angaben für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels in Annex II Punkt D des EPAR für Pitolisant (Ozawade®) beschrieben.

Annex II Punkt D

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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.

Maßnahmen zur Risikominimierung sind dem RMP für Pitolisant (Ozawade®) entnommen (Bioprojet Pharma 2021a) und in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 3-20: Routinemaßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	**Routinemaßnahmen zur Risikominimierung**
Identifizierte Risiken	
Keine	
Potentielle Risiken	
Langzeitrisiken der Erhöhung des Körpergewichts	**Routine-Risikokommunikation:** Fachinformation Abschnitt 4.4 Fachinformation Abschnitt 4.8 Packungsbeilage Abschnitt 2 Packungsbeilage Abschnitt 4 **Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen:** Spezielle Warnhinweise an Patienten mit schwerer Adipositas oder schwerer Anorexie sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthalten. **Weitere Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die über die Produktinformation hinausgehen:** Die Behandlung sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung von OSA und kardiovaskulärem Risiko hat. Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.
Kardiovaskuläre Ereignisse einschließlich Verlängerung der QT-Zeit	**Routine-Risikokommunikation:** Fachinformation Abschnitt 4.4 Fachinformation Abschnitt 4.5 Fachinformation Abschnitt 4.8 Fachinformation Abschnitt 5.3 Packungsbeilage Abschnitt 2 Packungsbeilage Abschnitt 4 **Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen:** Spezielle Warnhinweise und sorgfältige Überwachung für Patienten mit bestimmten bestehenden Erkrankungen/ begleitenden Arzneimitteln sind in den Abschnitten 4.4 und 4.5 der Fachinformation und in Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthalten. **Weitere Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die über die Produktinformation hinausgehen:**

	Die Behandlung sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung von OSA und kardiovaskulärem Risiko hat. Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.
Unerwünschte Auswirkungen auf die embryofötale Entwicklung	**Routine-Risikokommunikation:** Fachinformation Abschnitt 4.3 Fachinformation Abschnitt 4.4 Fachinformation Abschnitt 4.5 Fachinformation Abschnitt 4.6 Fachinformation Abschnitt 5.3 Packungsbeilage Abschnitt 2 **Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen:** Warnhinweise über eine mögliche Wechselwirkung mit hormonellen Kontrazeptiva und die Notwendigkeit der Anwendung einer alternativen Verhütungsmethode sind in den Abschnitten 4.4, 4.5 und 4.6 der Fachinformation und in Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthalten. Pitolisant kann die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva reduzieren. Daher sollte eine alternative zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden, wenn die Frau hormonelle Kontrazeptiva anwendet. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und mindestens bis 21 Tage nach dem Absetzen der Behandlung eine zuverlässige Verhütungs-methode anwenden, wie in den Abschnitten 4.4 und 4.6 der Fachinformation und in Abschnitt 2 der Packungsbeilage beschrieben. Pitolisant sollte während der Schwangerschaft und während der Stillzeit nicht angewendet werden, es sei denn, dass der potenzielle Nutzen gegenüber den potenziellen Risiken für den Fötus überwiegt, wie in den Abschnitten 4.3 und 4.6 der Fachinformation und in Abschnitt 2 der Packungsbeilage beschrieben. **Weitere Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die über die Produktinformation hinausgehen:** Die Behandlung sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung von OSA und kardiovaskulärem Risiko hat. Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.
Unerwünschte Auswirkungen auf die Reproduktions-funktion	**Routine-Risikokommunikation:** Fachinformation Abschnitt 4.3 Fachinformation Abschnitt 4.6

	Fachinformation Abschnitt 4.8 Fachinformation Abschnitt 5.3 Packungsbeilage Abschnitt 4 **Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen:** Keine **Weitere Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die über die Produktinformation hinausgehen:** Die Behandlung sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung von OSA und kardiovaskulärem Risiko hat. Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.
Fehlende Informationen	
Langzeitsicherheit	**Routine-Risikokommunikation:** Fachinformation Abschnitt 4.8 Fachinformation Abschnitt 4.4 Packungsbeilage Abschnitte 4 und 2 **Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen:** Keine **Weitere Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die über die Produktinformation hinausgehen:** Die Behandlung sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung von OSA und kardiovaskulärem Risiko hat. Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.
OSA, obstruktive Schlafapnoe Quelle: RMP Parts V.1 und V.3 (Bioprojet Pharma 2021a)	

Die in Tabelle 3-20 beschriebenen Routinemaßnahmen zur Risikominimierung sind für die Handhabung der Sicherheitsbedenken des Arzneimittels ausreichend; zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung sind nicht vorgesehen (RMP Part V.2; Bioprojet Pharma 2021a).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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.

Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bestehen nicht.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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 in Abschnitt 3.4 dargestellten Informationen entstammen der Fachinformation von Pitolisant (Ozawade®), dem EPAR und dem RMP.

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 (2021a). Pitolisant^{INN} Ozawade® Risk-Management Plan Version 1.0, 23 April 2021.
2. Bioprojet Pharma (2021b). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Ozawade 4,5 mg/18 mg Filmtabletten. Stand Juli 2021.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Re-Evaluation der OSA und des Nicht-Vertragens der primären OSA-Therapie	"Die OSA-Erkrankung sollte jährlich neu beurteilt werden. Ozawade ist keine Therapie für die zugrunde liegende Atemwegs-obstruktion 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." (Abschnitt 4.2)	ja
2	Anpassung der Dosierung	"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." (Abschnitt 4.2)	ja
3	Monitoring von Patientengruppen mit erhöhtem Risiko	"In zwei eigens für die Untersuchung der QT-Zeit durchgeführten Studien führten Pitolisant-Dosen über der therapeutischen Dosierung (das 6- bis 12-Fache der therapeutischen	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		Dosierung, d. h. 108 mg bis 216 mg) zu einer leichten bis mäßigen Verlängerung des QTc-Intervalls (10-13 ms). Patienten mit Herz-erkrankungen, Hypertonie oder einem Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse, 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- oder mittelschweren Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4) sollten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).“ (Abschnitt 4.4)	
4	Monitoring bei Behandlungsabbruch	“In klinischen Studien wurde über keinen Rebound-Effekt berichtet. Trotzdem sollte beim Absetzen der Behandlung eine Überwachung erfolgen.” (Abschnitt 4.4)	ja
Quelle: Fachinformation (Bioprojet Pharma 2021)			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: Juli 2021

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-21 bei.

Die in Tabelle 3-21 genannten Leistungen sind Teil der regelhaften ärztlichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung und sind daher im EBM abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

2021 / Quartal 3 (Kassenärztliche Bundesvereinigung 2021)

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Bioprojet Pharma (2021). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Ozawade 4,5 mg/18 mg Filmtabletten. Stand Juli 2021.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (2021). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand 3. Quartal 2021. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2021.pdf [Zugriffsdatum: 09.09.2021].