

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pitolisant (Wakix®)

Bioprojet Deutschland GmbH
als örtlicher Vertreter von Bioprojet Pharma SAS

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 04.04.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Wirksamkeitsergebnisse für den doppelblinden Behandlungszeitraum der pädiatrischen Studie P11-06.....	11
Tabelle 1-8: Sicherheitsergebnisse für den doppelblinden Behandlungszeitraum der pädiatrischen Studie P11-06.....	13
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	22

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EDS	Schwerste Tagesschläfrigkeit (Excessive Daytime Sleepiness)
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICSD-3	International Classification of Sleep Disorder – Third Edition
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
LS-MWD	Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwert-Differenz
LS-MW	Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwert
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MWT	Maintenance of Wakefulness Tests
NT1	Narkolepsie Typ 1
NT2	Narkolepsie Typ 2
PDSS	Pediatric Daytime Sleepiness Scale
RCT	Randomized Controlled Trial
SE	Standardfehler
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SMD	Standardisierte mittlere Differenz
UE	Unerwünschtes Ereignis
UNS	Ullanlinna Narcolepsy Scale
VerfO	Verfahrensordnung

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Pitolisant
Handelsname:	Wakix®
ATC-Code:	N07XX11
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	36727 (Pitolisanhydrochlorid)
Pharmazentralnummer (PZN)	11617117 (Wakix® 4,5 mg Filmtabletten; 30 Stk.) 11617123 (Wakix® 18 mg Filmtabletten; 30 Stk.) 14886295 (Wakix® 18 mg Filmtabletten; 90 Stk.)
ICD-10-GM-Code	G47.4 Narkolepsie und Kataplexie
Alpha-ID	I64687 G47.4 Idiopathische Kataplexie I23594 G47.4 Kataplexie I23765 G47.4 619284 Narkolepsie I119809 G47.4 2073 Narkolepsie mit Kataplexie I119810 G47.4 83465 Narkolepsie ohne Kataplexie I23766 G47.4 Narkoleptisches Syndrom I109855 G47.4 Sekundäre Narkolepsie

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Wakix wird angewendet bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie. ^b	24.02.2023	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Das für das Dossier relevante Anwendungsgebiet umfasst Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie. Da Pitolisant auch bei Erwachsenen zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie zugelassen ist, lautet das vollständige Label laut Fachinformation „Wakix wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie.“ In dem Anwendungsgebiet zur Behandlung von Erwachsenen (Patienten ab 18 Jahren) mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie ist Pitolisant bereits vom G-BA bewertet worden.</p>		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Wakix wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie.	31.03.2016

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren	Nicht zutreffend
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

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

Pitolisant ist zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie als „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rats anerkannt. Damit gilt für Pitolisant als Orphan Drug der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt; für Pitolisant ist daher keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die pädiatrische Studie P11-06 wurde im Rahmen der Informationsbeschaffung als relevante Studie für die Nutzenbewertung identifiziert: eine doppelblinde, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Pitolisant bei Kindern im Alter von 6 bis 17 Jahre mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie, gefolgt von einer Open-Label-Phase. Die wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse der Studie P11-06 sind in Tabelle 1-7 dargestellt.

Tabelle 1-7: Wirksamkeitsergebnisse für den doppelblinden Behandlungszeitraum der pädiatrischen Studie P11-06

Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie					
Wirksamkeitsendpunkt	Pitolisant (N = 72)	Placebo (N = 38)	Pitolisant vs. Placebo		
	LS-MW (SE)	LS-MW (SE)	LS-MWD [95-%-KI]	p- Wert	SMD [95-%-KI]
UNS-Gesamtscore zur Beurteilung der Häufigkeit von Narkolepsie-Symptomen (EDS und Kataplexien) <i>Veränderung gegenüber Baseline</i>	-6,29 (1,14)	-2,60 (1,35)	-3,69 [-6,38; -0,99]	0,0073	-0,53 [-0,93; -0,13]
PDSS-Gesamtscore zur Beurteilung der EDS <i>Veränderung gegenüber Baseline</i>	-5,53 (0,66)	-2,11 (0,89)	-3,41 [-5,52; -1,31]	0,0015	-0,63 [-1,03; -0,23]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Maintenance of Wakefulness Test zur Beurteilung der EDS <i>Zeit bis Schlafbeginn</i>	HR [95-%-KI]			p-Wert	
	0,748 [0,616; 0,903]			0,004	
Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit Kataplexie					
Wirksamkeitsendpunkt	Pitolisant (N = 61)	Placebo (N = 29)	Pitolisant vs. Placebo		
UNS-Kataplexie-Subscore <i>Veränderung gegenüber Baseline</i>	LS-MW (SE)	LS-MW (SE)	LS-MWD [95-%-KI]	p- Wert	SMD [95-%-KI]
	-2,88 (0,44)	-1,12 (0,64)	-1,77 [-3,29; -0,24]	0,0229	-0,51 [-0,96; -0,06]
Schlaftagebuch: Wöchentliche Kataplexie-Rate <i>letzte Woche des Behandlungszeitraums</i>	LS-MW (SE)	LS-MW (SE)	Ratenverhältnis [95-%-KI] (gegenüber Baseline adjustiert)	p-Wert	
	2,14 (0,27)	5,05 (0,37)	0,42 [0,18; 1,01]	0,0540	
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.					
EDS: Schwerste Tagesschläfrigkeit (Excessive Daytime Sleepiness); HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwert-Differenz; PDSS: Pediatric Daytime Sleepiness Scale; SMD: Standardisierte mittlere Differenz; SE: Standardfehler; UNS: Ullanlinna Narcolepsy Scale					

Zur Bestimmung der Wirksamkeit von Pitolisant wurde als primärer Endpunkt die Veränderung des Ullanlinna Narcolepsy Scale (UNS) Scores (Intensität und Häufigkeit von Narkolepsiesymptomen) im Vergleich zur Baseline erhoben. Mit Pitolisant erreichten die Patienten eine signifikant stärkere Verbesserung des UNS-Scores als mit Placebo.

Als sekundäre Endpunkte wurden darüber hinaus die Veränderung des Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS) Scores und des Maintenance of Wakefulness Tests (MWT) gegenüber Baseline erhoben. In der Pitolisant-Gruppe konnte im Vergleich zu Placebo sowohl eine signifikante stärkere Verbesserung des PDSS als auch des MWT erzielt werden. Somit konnte Pitolisant gegenüber Placebo die EDS in einem relevanten Ausmaß verbessern. Bei Patienten mit Kataplexien wurde zudem die Änderung der wöchentlichen Kataplexie-Raten gemäß Schlaftagebuch sowie die Veränderung des UNS-Cataplexy-Subscores durch den Einfluss von Pitolisant erfasst, wobei bezüglich des UNS-Cataplexy-Subscores eine signifikante stärkere Verbesserung durch Pitolisant erzielt werden konnte und sich bei der Änderung der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

wöchentlichen Kataplexie-Raten ein numerischer Vorteil für Pitolisant gegenüber Placebo zeigte.

Die Tabelle 1-8 gibt einen Überblick zu den Sicherheitsdaten.

Tabelle 1-8: Sicherheitsergebnisse für den doppelblinden Behandlungszeitraum der pädiatrischen Studie P11-06

Sicherheitsendpunkt	Pitolisant n/N (%)	Placebo n/N (%)
Anzahl (Anteil) Patienten mit mind. 1 UE	22/73 (30,1)	13/37 (35,1)
Anzahl (Anteil) Patienten mit mind. 1 schweren UE	2/73 (2,8)	0/37
Anzahl (Anteil) Patienten mit schwerwiegenden UE	0/73	0/37
Anzahl (Anteil) Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten	0/73	0/37
Anzahl (Anteil) Patienten mit UE mit Todesfolge	0/73	0/37
Anzahl (Anteil) Patienten mit UE von speziellem Interesse – Insomnie	5/73 (6,8)	1/37 (2,7)
Anzahl (Anteil) Patienten mit UE von speziellem Interesse – Angst	1/73 (1,4)	1/37 (2,7)
Anzahl (Anteil) Patienten mit UE von speziellem Interesse – Dyspepsie	1/73 (1,4)	0/37
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation.		
UE: Unerwünschtes Ereignis		

Während der pädiatrischen Studie P11-06 traten im doppelblinden Behandlungszeitraum keine unerwünschten Ereignisse auf, die zum Tode führten. Ebenfalls konnten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse oder Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen beobachtet werden.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der pädiatrischen Studie P11-06, dass sich mit Pitolisant die beiden Leitsymptome einer Narkolepsie, EDS und Kataplexien, auch bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren signifikant reduzieren lassen. Zeitgleich wurde Pitolisant als aktive Therapie während der pädiatrischen Studie gut vertragen. Das Sicherheitsprofil von Pitolisant ist bei Jugendlichen und Kindern mit Narkolepsie mit Placebo vergleichbar und ähnelt dem bei Erwachsenen. Es ist bekannt und gut handhabbar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

EDS und Kataplexien, die beiden Leitsymptome der Narkolepsie, beeinflussen die Lebensqualität der Betroffenen enorm und können zu erheblichen psychosozialen Konsequenzen führen. In Deutschland führt die Diagnose einer Narkolepsie deshalb je nach Schwere der Erkrankung zu einem Grad der Behinderung zwischen 50 und 80. Im Kindesalter führt eine Narkolepsie nicht selten zu erheblichen Entwicklungsstörungen. Hinzukommen können weitere Komorbiditäten, vor allem im psychiatrischen Bereich. Dazu gehören Angststörungen, Depressionen oder bipolaren Störungen sowie häufig auch ein Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivität-Syndrom als Kompensationsreaktion auf die Narkolepsie-Symptomatik.

Im pädiatrischen Bereich stehen derzeit mit den beiden zugelassenen Wirkstoffen Methylphenidat und Natriumoxybat nur unzureichende Therapiemöglichkeiten für die Behandlung einer Narkolepsie zur Verfügung. Insbesondere fehlte es bisher an Arzneimitteln mit einem günstigen Sicherheitsprofil, da beide bisher verfügbaren Wirkstoffe ein erhöhtes Missbrauchs- und Suchtpotential aufweisen und in Deutschland der Betäubungsmittel-Verordnung unterliegen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mit Pitolisant, das bereits seit dem Jahr 2016 zur Behandlung einer Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie bei Erwachsenen in Deutschland zugelassen ist, steht jetzt auch für Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie eine wirksame und sichere Therapieoption ohne erhöhtes Missbrauchs- und Suchtpotential zur Verfügung. Durch seine einfache Einnahme als Tablette am Morgen ist zudem das Risiko für Anwendungsfehler sehr gering. Da Pitolisant in diesem Anwendungsgebiet als „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rats anerkannt ist, gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt.

Die pädiatrische Studie P11-06 ist die bestverfügbare Evidenz für die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pitolisant. Hervorzuheben ist, dass es sich dabei trotz der vulnerablen Patientenpopulation und der Seltenheit der Erkrankung um eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie handelt. Die Studie P11-06 entspricht der Evidenzstufe I b (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 Verfo; Gemeinsamer Bundesausschuss 2022). Die dargestellten Endpunkte sind patientenrelevant, da sie der Erhebung der Leitsymptome der Narkolepsie und der Erfassung von Nebenwirkungen dienen, und wurden standardisiert und verblindet erhoben. Die Aussagekraft der Studie ist als hoch einzuschätzen, sodass die Aussagesicherheit eines Hinweises beansprucht wird. Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Studie P11-06 in Europa durchgeführt wurde. Die Studie P11-06 wird von der EMA gemäß der Zulassung von Pitolisant für die Behandlung von Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren als angemessen und adäquat betrachtet, um Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet zu generieren.

Pitolisant ist das erste für Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren zugelassene Arzneimittel, das beide Leitsymptome der Narkolepsie therapieren kann ohne dabei ein erhöhtes Sucht- oder Missbrauchspotential aufzuweisen. Wirksamkeit und Sicherheit in der pädiatrischen Population konnten in der qualitativ hochwertigen prospektiven klinischen Studie P11-06 gezeigt werden. Im Gegensatz dazu stehen für die bisherigen Therapieoptionen Methylphenidat keine Daten aus einer randomisierten kontrollierten Studie bzw. für Natriumoxybat nur Daten aus einer Studie im Randomised-Withdrawal-Design mit einem lediglich 2-wöchigen doppelblinden, randomisierten kontrollierten Behandlungszeitraum zur Verfügung.

Mit Pitolisant wurde eine signifikante Abschwächung schwerwiegender Narkolepsie-Symptome erreicht. Insbesondere für die EDS, als Leitsymptom aller Narkolepsien, hatte Pitolisant einen relevanten Behandlungseffekt. Die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte zeigen eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung. Unter Pitolisant beobachtete Nebenwirkungen waren fast ausschließlich von leichter bis moderater Intensität und werden als gut kontrollierbar eingestuft. Insgesamt ist das Nebenwirkungsprofil von Pitolisant mit Placebo vergleichbar. Medizinischer Nutzen und Zusatznutzen werden durch das Nebenwirkungsprofil von Pitolisant nicht maßgeblich eingeschränkt. Zudem können die mit den bisherigen Therapieoptionen verbundenen Sicherheitsbedenken hinsichtlich Sucht- und Missbrauchspotential mit Pitolisant vermieden werden. In der Gesamtschau wird für Pitolisant für

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

die Behandlung von Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie ein **Hinweis für einen mindestens geringen Zusatznutzen** beansprucht.

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

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

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

Bei der Narkolepsie handelt es sich um eine seltene, neurologische und chronische Erkrankung, die sowohl Kinder als auch Erwachsene betrifft. Bei 50 % der Patienten manifestiert sich die Erkrankung vor dem vollendeten 18. Lebensjahr. Die Ursachen für das Auftreten einer Narkolepsie sind noch nicht vollständig bekannt. Entsprechend der International Classification of Sleep Disorder – Third Edition (ICSD-3) werden zwei Subtypen der Narkolepsie differenziert: Narkolepsie Typ 1 (NT1, mit Kataplexie und/oder Hypocretin-1-Defizit) und Narkolepsie Typ 2 (NT2, ohne Kataplexie oder Hypocretin-1-Defizit).

Leitsymptom der Narkolepsie ist eine schwerste Tagesschläfrigkeit (Excessive Daytime Sleepiness, EDS), die alle Patienten betrifft und zudem bei vielen Patienten auch als erstes Krankheitssymptom auftritt. Typischerweise äußert sich die EDS als ein übermäßiges, nicht zu unterdrückendes Schlafbedürfnis während des Tages. Bei Kindern ist es teilweise schwierig die EDS vom normalen altersabhängigem Bedürfnis nach Schlafepisoden am Tag zu unterscheiden. Oft reagiert diese Altersgruppe auf das exzessive Schlafbedürfnis mit Hyperaktivität, Stimmungsschwankungen, Aggressivität oder Reizbarkeit.

Für Patienten, die an einer NT1 leiden, werden Kataplexien als weiteres Leitsymptom beschrieben. 60 bis 75 % der Kinder, die an einer Narkolepsie leiden, sind von Kataplexien betroffen. Typischerweise treten erste kataplektische Reaktionen erst Monate bis Jahre nach Manifestation der EDS auf. Kataplexien sind das einzige Symptom, das spezifisch für eine Narkolepsie ist. Bei Kindern ist eine Kataplexie typischerweise als eine ausgeprägte Schwäche der Gesichts-, Kiefer- und Augenlidmuskulatur kombiniert mit einer Vorwölbung der Zunge und einer Extension des Halses zu beobachten. Sie tritt bei Kindern oft spontan ohne erkennbaren Auslöser auf.

Weitere Symptome, die im Rahmen einer Narkolepsie auftreten sind ein stark fragmentierter Nachtschlaf, schlafbezogene Halluzinationen und Schlafparalysen. Vor allem bei Kleinkindern ist es schwierig Schlafparalysen und Halluzinationen zu identifizieren, weil Kinder in diesem Alter ihre Erlebnisse nur eingeschränkt kommunizieren können.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine Narkolepsie führt zu erheblichen psychosozialen Konsequenzen und beeinflusst die Lebensqualität der Betroffenen enorm. Depressionen, bipolare Störungen und Angststörungen sind häufige Komorbiditäten. Auch das Sozialleben wird vor allem durch die EDS negativ beeinflusst. Kinder schildern im Zusammenhang mit ihren Symptomen häufig ein Gefühl der Hilflosigkeit und sehen in ihrer Erkrankung eine erhebliche Behinderung für die Akzeptanz in der Schule, beim Sport und bei sozialen Aktivitäten. Meist resultiert daraus ein stark vermindertes Selbstwertgefühl. Erschwerend kommt hinzu, dass eine NT1 im Kindesalter bei ca. 17 % von einem verfrühten Eintritt in die Pubertät begleitet wird, was eine zusätzliche Belastung für das Kind bedeuten kann.

Pitolisant ist seit dem Jahr 2016 in Deutschland zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie bei Erwachsenen zugelassen. Durch die Erweiterung der Zulassung auf die Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren ergänzt Pitolisant die wenigen Behandlungsmöglichkeiten für Jugendliche und Kinder mit Narkolepsie um eine wertvolle Therapieoption.

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

Eine kurative Behandlung der Narkolepsie ist derzeit nicht möglich. Daher zielt jede Therapiemaßnahme auf eine Behandlung der Symptome ab. Im pädiatrischen Bereich sind lediglich Methylphenidat (ab 6 Jahren) und Natriumoxybat (ab 7 Jahren, nur für die Behandlung einer Narkolepsie mit Kataplexien) für die Therapie einer Narkolepsie zugelassen. Sowohl Methylphenidat als auch Natriumoxybat unterliegen in Deutschland der Betäubungsmittel-Verordnung und weisen dementsprechend ein erhöhtes Missbrauchs- und Suchtpotential auf. Die korrekte Anwendung von Natriumoxybat stellt zudem für den Patienten im Vergleich zu den anderen Therapieoptionen eine größere Herausforderung dar, da die Anwendung in zwei geteilten Dosen zur Nacht erfolgt. Die erste Dosis ist vor dem Zubettgehen und die zweite Dosis 2,5 bis 4 Stunden nach der ersten Anwendung einzunehmen. Zusätzlich sollte immer ein möglichst gleichbleibender Abstand zur letzten Mahlzeit eingehalten werden, weil die Bioverfügbarkeit von Natriumoxybat sonst starken Schwankungen unterliegt. Schwankungen des Wirkstoffspiegels im Blut können einerseits zu einer ungenügenden Wirksamkeit, andererseits zu vermehrt auftretenden unerwünschten Ereignissen führen.

In Ermangelung von Therapieoptionen im pädiatrischen Bereich erfolgt häufig der Einsatz nicht zugelassener Wirkstoffe als Off-Label-Use. So führt die europäische Leitlinie beispielsweise den Einsatz von Modafinil, Venlafaxin oder Clomipramin im Rahmen einer Kombinationstherapie auf. Auch Pitolisant wird von der europäischen Leitlinie als Erstlinientherapie für Kinder mit Narkolepsie empfohlen. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Leitlinie 2021 galt der Einsatz von Pitolisant als Off-Label-Use. Problematisch ist beim

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Off-Label-Use, dass die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in der Regel nicht im Rahmen randomisierter, kontrollierter Studien festgestellt wurden. Außerdem ist ein Off-Label-Use auch nur in Ausnahmefällen Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung.

Die Symptome und Folgen einer Narkolepsie stellen die Betroffenen in allen Bereichen des Lebens vor enorme Herausforderungen und beeinträchtigen die Lebensqualität der Betroffenen stark. In Deutschland führt die Diagnose einer Narkolepsie deshalb je nach Schwere der Erkrankung zu einem Grad der Behinderung zwischen 50 und 80. Da eine Narkolepsie bei 50 % der Patienten vor dem vollendeten 18. Lebensjahr diagnostiziert wird, führt sie nicht selten zu erheblichen Entwicklungsstörungen im Kindesalter. Oft sind schulische sowie psychosoziale Probleme die Folge. Meist resultieren über die eigentliche Symptomatik hinaus weitere Komorbiditäten vor allem im psychiatrischen Bereich.

Die Therapie der Symptome einer Narkolepsie kann die Lebensqualität der Betroffenen entscheidend verbessern und so zur sozialen Integrität sowie schulischen und beruflichen Entwicklung der Patienten beitragen. Vor allem im pädiatrischen Bereich stehen derzeit mit den beiden zugelassenen Wirkstoffen Methylphenidat und Natriumoxybat, die in Deutschland der Betäubungsmittelverordnung unterliegen, nur unzureichende Therapiemöglichkeiten für die Behandlung einer Narkolepsie zur Verfügung. Zusätzlich fehlt es besonders bei dieser vulnerablen Patientengruppe an Arzneimitteln mit einem günstigen Sicherheitsprofil.

Pitolisant hat sich bereits seit dem Jahr 2016 zur Behandlung einer Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie bei Erwachsenen in Deutschland als wirksame und sichere Therapieoption bewährt. Pitolisant ist für beide Narkolepsie-Typen eine relevante Therapieoption, da es sowohl EDS als auch Kataplexien signifikant reduzieren kann. Zudem gilt Pitolisant im Gegensatz zu Methylphenidat und Natriumoxybat nicht als Betäubungsmittel und ist daher nicht mit einem erhöhten Missbrauchs- und Suchtpotential assoziiert. Aufgrund seiner einfachen Anwendung als Tablette ist auch das Risiko für Anwendungsfehler im Rahmen der Arzneimitteltherapie sehr gering. Die Erweiterung seiner Anwendung auf Jugendliche und Kinder von 6 bis 17 Jahre stellt somit für diese Population eine wertvolle Therapieoption dar, die durch die Verringerung der Leitsymptome der Narkolepsie die Lebensqualität der Patienten entscheidend verbessern kann. Hervorzuheben ist, dass Pitolisant bereits Eingang in die europäische Leitlinien-Empfehlungen für Kinder gefunden hat, obwohl es zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Leitlinie im Jahr 2021 keine Zulassung für diese Population hatte.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren	Plausibelster Wert 122 (Obergrenze 416)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren	Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie	Mindestens gering	Plausibelster Wert 122 (Obergrenze 416)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren	4.692,93 € - 9385,85 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren	Nicht zutreffend	-	-

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Pitolisant ist zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie als „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rats anerkannt. Damit gilt für Pitolisant als Orphan Drug der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt; für Pitolisant ist daher keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Dosierung und Art der Anwendung

Wakix sollte je nach dem individuellen Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit gemäß einem Dosissteigerungsschema in der optimalen Dosis angewendet werden, ohne eine Dosis von 36 mg/Tag (18 mg/Tag bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 40 kg) zu überschreiten.

- 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 werden.
- Woche 4: Bei Kindern ab einem Gewicht von 40 kg kann die Dosis auf 36 mg (zwei 18-mg-Tabletten) pro Tag erhöht werden.

Die Dosis kann jederzeit im Ermessen des Arztes und gemäß dem Ansprechen des Patienten verringert (bis auf 4,5 mg pro Tag) oder erhöht (bis zu 36 mg pro Tag bei Kindern ab einem Gewicht von 40 kg oder 18 mg pro Tag bei Kindern unter einem Gewicht von 40 kg) werden.

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

Aufrechterhaltung der Wirksamkeit

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

Besondere Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen, Gegenanzeigen

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

Gegenanzeigen sind Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile, schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).