



IQWiG-Berichte – Nr. 1275

**Pitolisant
(obstruktive Schlafapnoe) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A21-140
Version: 1.0
Stand: 20.01.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Pitolisant (obstruktive Schlafapnoe) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.11.2021

Interne Auftragsnummer

A21-140

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Boris A. Stuck, Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Marburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Hartmut Rentmeister.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen für seine Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Der Betroffene war nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Selver Altin
- Charlotte Guddat
- Florina Kerekes
- Ulrike Lampert
- Regine Potthast
- Volker Vervölgyi
- Carolin Weigel
- Pamela Wronski

Schlagwörter

Pitolisant, Störungen durch exzessive Somnolenz, Schlafapnoe – Obstruktive, Nutzenbewertung

Keywords

Pitolisant, Disorders of Excessive Somnolence, Sleep Apnea – Obstructive, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	3
2.2 Fragestellung	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	13
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	13
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	15
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	15
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	15
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	15
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	20
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	20
3.2.1 Behandlungsdauer	20
3.2.2 Verbrauch	21
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	21
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	21
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	21
3.2.6 Versorgungsanteile	21
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	22
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	22
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	22

4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	23
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25
5	Literatur	27
Anhang A	Suchstrategien.....	30
Anhang B	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	31

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pitolisant	3
Tabelle 3: Pitolisant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	6
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pitolisant	7
Tabelle 5: Pitolisant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	14
Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	16
Tabelle 7: Pitolisant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	22
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	23
Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	24

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AASM	American Academy of Sleep Medicine
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
APAP	Automatic positive Airway Pressure (automatischer positiver Atemwegsdruck)
CPAP	Continuous positive Airway Pressure (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck)
EDS	Excessive Daytime Sleepiness (übermäßige Tagesschläfrigkeit)
EMA	European Medicines Agency (europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report
ESS	Epworth Sleepiness Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICSD	International Classification of Sleep Disorders (Internationale Klassifikation von Schlafstörungen)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
nCPAP	nasaler kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck
OSA	obstruktive Schlafapnoe
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis
UPPP	Uvulopalatopharyngoplastik
UPS	Unterkieferprotrusionsschiene

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pitolisant gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.11.2021 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pitolisant gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.11.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pitolisant im Vergleich mit einer optimierten Standardtherapie der zugrundeliegenden obstruktiven Schlafapnoe (OSA) als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Verbesserung der Wachheit und Reduktion der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit OSA, deren übermäßige Tagesschläfrigkeit (Excessive Daytime Sleepiness [EDS]) durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine kontinuierliche-positiv-Atemwegsdruck (Continuous Positive Airway Pressure [CPAP])-Beatmung, nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte oder wenn eine solche Therapie nicht vertragen wurde.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pitolisant

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Verbesserung der Wachheit und Reduktion der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patientinnen und 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 ^{b, c}	eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden OSA ^d
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen optimal behandelt werden. Die Standardtherapie umfasst insbesondere Atem-Überdrucktherapien (CPAP). Es wird davon ausgegangen, dass die Standardtherapie weiterhin durchgeführt wird. Gewichtsreduzierende Maßnahmen können begleitende Strategien darstellen.</p> <p>c. Für Patientinnen und Patienten, die eine CPAP-Therapie verweigern oder nicht vertragen, soll eine Dokumentation der Gründe für die Verweigerung bzw. des fehlenden Vertragens der CPAP erfolgen.</p> <p>d. Sollten die Optimierungsmöglichkeiten ausgeschöpft sein, ist die Fortführung der bisherigen Therapie der OSA gemäß G-BA akzeptabel.</p> <p>CPAP: kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck; EDS: übermäßige Tagesschläfrigkeit; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; OSA: obstruktive Schlafapnoe</p>	

Der pU benennt eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden OSA als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Pitolisant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Der pU legt dar, dass keine geeigneten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Pitolisant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Ergänzend stellt der pU in Modul 4 A die Studien HAROSA I und HAROSA II mit einer Behandlungsdauer von jeweils 12 Wochen dar.

Die vom pU ergänzend vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Pitolisant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Studie HAROSA I

Die Studie HAROSA I ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit Pitolisant. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit diagnostizierter OSA. Die Patientinnen und Patienten mussten einen Apnoe-Hypnoe-Index (AHI) ≤ 10 /h Schlafzeit aufweisen, der in den letzten 12 Monaten oder 2 Wochen vor der Randomisierung mittels Polysomnografie unter einer nasalen CPAP (nCPAP)-Therapie bestimmt worden war. Vor dem Studienbeginn mussten die Patientinnen und Patienten ≥ 3 Monate die nCPAP-Therapie erhalten haben und trotz vorheriger Bemühungen, eine effiziente nCPAP-Therapie zu erreichen, weiterhin unter EDS leiden. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses sollte die nCPAP-Therapie ≥ 4 h/Tag angewendet werden und die Tagesschläfrigkeit gemessen mittels der Epworth Sleepiness Scale (ESS) einen Wert ≥ 12 aufweisen.

Die Studie HAROSA I umfasst eine 12-wöchige doppelblinde Studienphase und eine sich daran anschließende optionale, offene Extensionsphase. In der doppelblinden Studienphase wurden 244 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die im Verhältnis 3:1 entweder einer Behandlung mit Pitolisant (N = 183) oder Placebo (N = 61) randomisiert zugeteilt wurden.

Primärer Endpunkt in der Studie HAROSA I war die Änderung des ESS-Werts zwischen Studienbeginn und dem Ende der Behandlung. Sekundäre Endpunkte waren u. a. Endpunkte der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen.

Studie HAROSA II

Die Studie HAROSA II ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit Pitolisant. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit diagnostizierter OSA, die eine nCPAP-Therapie verweigern und deren Tagesschläfrigkeit gemessen mittels der ESS einen Wert ≥ 12 aufweist. Die Patientinnen und Patienten mussten einen AHI ≥ 15 /h

Schlafzeit aufweisen, der in den letzten 12 Monaten oder 2 Wochen vor der Randomisierung mittels Polysomnografie bestimmt wurde.

Übereinstimmend mit der Studie HAROSA I umfasst die Studie HAROSA II eine doppelblinde Studienphase und eine Extensionsphase. In der doppelblinden Studienphase wurden insgesamt 268 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die im Verhältnis 3:1 entweder einer Behandlung mit Pitolisant (N = 201) oder Placebo (N = 67) randomisiert zugeteilt wurden.

Primärer Endpunkt in der Studie HAROSA II war die Änderung des ESS-Werts zwischen Studienbeginn und dem Ende der Behandlung. Sekundäre Endpunkte waren u. a. Endpunkte der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen.

Fehlende Eignung der vom pU vorgelegten Daten aus den Studien HAROSA I und HAROSA II für die Nutzenbewertung

Die vom pU vorgelegten Studien HAROSA I und HAROSA II sind bereits aufgrund ihrer zu kurzen Behandlungsdauer von 12 Wochen in der doppelblinden Studienphase nicht für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet geeignet. Bei der OSA handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Folglich sind für Aussagen zum Zusatznutzen Langzeitstudien erforderlich, da nicht nur kurzfristige Effekte, sondern insbesondere Langzeiteffekte von Interesse sind.

Hinzu kommt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in beiden Studien nicht adäquat umgesetzt wurde und die Population in der Studie HAROSA II möglicherweise nicht der Zulassungspopulation für Pitolisant entspricht.

Ergebnisse

Zusammenfassend liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Pitolisant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Verbesserung der Wachheit und Reduktion der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer 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, keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pitolisant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Pitolisant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pitolisant.

Tabelle 3: Pitolisant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Verbesserung der Wachheit und Reduktion der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patientinnen und 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 ^{b, c}	eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden OSA ^d	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen optimal behandelt werden. Die Standardtherapie umfasst insbesondere Atem-Überdrucktherapien (CPAP). Es wird davon ausgegangen, dass die Standardtherapie weiterhin durchgeführt wird. Gewichtsreduzierende Maßnahmen können begleitende Strategien darstellen.</p> <p>c. Für Patientinnen und Patienten, die eine CPAP-Therapie verweigern oder nicht vertragen, soll eine Dokumentation der Gründe für die Verweigerung bzw. des fehlenden Vertragens der CPAP erfolgen.</p> <p>d. Sollten die Optimierungsmöglichkeiten ausgeschöpft sein, ist die Fortführung der bisherigen Therapie der OSA gemäß G-BA akzeptabel.</p> <p>CPAP: kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck; EDS: übermäßige Tagesschläfrigkeit; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; OSA: obstruktive Schlafapnoe</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pitolisant im Vergleich mit einer optimierten Standardtherapie der zugrundeliegenden obstruktiven Schlafapnoe (OSA) als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Verbesserung der Wachheit und Reduktion der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit OSA, deren übermäßige Tagesschläfrigkeit (Excessive Daytime Sleepiness [EDS]) durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine kontinuierliche-positiv-Atemwegsdruck (Continuous Positive Airway Pressure [CPAP])-Beatmung, nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte oder wenn eine solche Therapie nicht vertragen wurde.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pitolisant

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Verbesserung der Wachheit und Reduktion der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patientinnen und 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 ^{b, c}	eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden OSA ^d
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen optimal behandelt werden. Die Standardtherapie umfasst insbesondere Atem-Überdrucktherapien (CPAP). Es wird davon ausgegangen, dass die Standardtherapie weiterhin durchgeführt wird. Gewichtsreduzierende Maßnahmen können begleitende Strategien darstellen.</p> <p>c. Für Patientinnen und Patienten, die eine CPAP-Therapie verweigern oder nicht vertragen, soll eine Dokumentation der Gründe für die Verweigerung bzw. des fehlenden Vertragens der CPAP erfolgen.</p> <p>d. Sollten die Optimierungsmöglichkeiten ausgeschöpft sein, ist die Fortführung der bisherigen Therapie der OSA gemäß G-BA akzeptabel.</p> <p>CPAP: kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck; EDS: übermäßige Tagesschläfrigkeit; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; OSA: obstruktive Schlafapnoe</p>	

Der pU benennt eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden OSA als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pitolisant (Stand zum 01.09.2021)
- bibliografische Recherchen zu Pitolisant (letzte Suche am 01.09.2021)
- Suchen in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Pitolisant (letzte Suche am 01.09.2021)
- Suchen auf der Internetseite des G-BA zu Pitolisant (letzte Suche am 01.09.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Pitolisant (letzte Suche am 15.11.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Pitolisant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

In Ermangelung relevanter direkt vergleichender Studien hat der pU die Informationsbeschaffung in Modul 4 A auf RCTs ausgeweitet, die für einen indirekten Vergleich über einen Brückenkomparator geeignet sind, sowie anschließend auf nicht randomisierte vergleichende Studien bzw. alle Studientypen (weitere Untersuchungen).

Der pU legt dar, dass keine geeigneten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Pitolisant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Ergänzend stellt der pU in Modul 4 A die Studien HAROSA I [3] und HAROSA II [4] mit einer Behandlungsdauer von jeweils 12 Wochen dar.

Die vom pU ergänzend vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Pitolisant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie HAROSA I

Die Studie HAROSA I ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit Pitolisant. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit diagnostizierter OSA. Die Diagnose der OSA erfolgte nach den Kriterien der internationalen Klassifikation von Schlafstörungen, 2. Auflage (ICSD-2) [3,5]. Die Patientinnen und Patienten mussten einen Apnoe-Hypnoe-Index (AHI) ≤ 10 /h Schlafzeit aufweisen, der in den letzten 12 Monaten oder 2 Wochen vor der Randomisierung mittels Polysomnografie unter einer nasalen CPAP (nCPAP)-Therapie bestimmt worden war. Vor dem Studienbeginn mussten die Patientinnen und Patienten ≥ 3 Monate die nCPAP-Therapie erhalten haben und trotz vorheriger Bemühungen, eine effiziente nCPAP-Therapie zu erreichen, weiterhin unter EDS leiden. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses sollte die nCPAP-Therapie ≥ 4 h/Tag angewendet werden

und die Tagesschläfrigkeit gemessen mittels der Epworth Sleepiness Scale (ESS) einen Wert ≥ 12 aufweisen.

Die Studie HAROSA I umfasst eine 12-wöchige doppelblinde Studienphase und eine sich daran anschließende optionale, offene Extensionsphase. In der doppelblinden Studienphase wurden 244 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die im Verhältnis 3:1 entweder einer Behandlung mit Pitolisant (N = 183) oder Placebo (N = 61) randomisiert zugeteilt wurden.

Der doppelblinde Behandlungszeitraum begann mit einer Phase der Dosisescalation bzw. Dosisanpassung von Pitolisant. Ab Woche 4 wurde die zu dem Zeitpunkt bestehende Pitolisant-Dosis über den weiteren Zeitraum von 9 Wochen stabil gehalten. Dies weicht von den Vorgaben der Fachinformation von Pitolisant [6] ab, wonach die Dosis jederzeit nach Ermessen der Ärztin oder des Arztes und gemäß dem Ansprechen der Patientin oder des Patienten verringert oder erhöht werden kann.

In den 2 Wochen vor der Randomisierung (Auswaschphase) waren die Patientinnen und Patienten angehalten, nicht erlaubte Begleitmedikationen (z. B. alle Medikamente, die zur Behandlung der Somnolenz indiziert sind, trizyklische Antidepressiva, Psychostimulanzen) abzusetzen. Auch während des Studienverlaufs war die Einnahme solcher Medikamente sowie der Einsatz chirurgischer Therapieverfahren (einschließlich Uvulopalatopharyngoplastik [UPPP]) bzw. der Unterkieferprotrusionsschiene (UPS) zur Behandlung der zugrundeliegenden OSA untersagt. Nach der 12-wöchigen doppelblinden Studienphase konnten Patientinnen und Patienten des Interventions- bzw. des Komparatorarms optional in der offenen, 40-wöchigen Extensionsphase die Behandlung mit Pitolisant fortsetzen bzw. initiieren.

Primärer Endpunkt in der Studie HAROSA I war die Änderung des ESS-Werts zwischen Studienbeginn und dem Ende der Behandlung. Sekundäre Endpunkte waren u. a. Endpunkte der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen.

Studie HAROSA II

Die Studie HAROSA II ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit Pitolisant. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit diagnostizierter OSA, die eine nCPAP-Therapie verweigern und deren Tagesschläfrigkeit gemessen mittels der ESS einen Wert ≥ 12 aufweist. Die Diagnose der OSA erfolgte nach den Kriterien der ICSD-2 [4,5]. Die Patientinnen und Patienten mussten einen AHI ≥ 15 /h Schlafzeit aufweisen, der in den letzten 12 Monaten oder 2 Wochen vor der Randomisierung mittels Polysomnografie bestimmt wurde.

Übereinstimmend mit der Studie HAROSA I umfasst die Studie HAROSA II eine doppelblinde Studienphase und eine Extensionsphase. In der doppelblinden Studienphase wurden insgesamt 268 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die im Verhältnis 3:1 entweder einer Behandlung mit Pitolisant (N = 201) oder Placebo (N = 67) randomisiert zugeteilt wurden.

Das Dosierungsregime von Pitolisant sowie die nicht erlaubten Begleitmedikationen und Therapieverfahren zur Behandlung der zugrundeliegenden OSA während der Studie entsprechen ebenfalls den in der Studie HAROSA I beschriebenen Vorgaben (siehe Angaben zur Studie HAROSA I).

Im Studienverlauf wurden die Patientinnen und Patienten unter Berücksichtigung ihres kardiovaskulären Profils gefragt, ob sie ihre ablehnende Meinung zur Anwendung der nCPAP-Therapie überdenken wollen. Sofern Patientinnen und Patienten der Anwendung der nCPAP-Therapie daraufhin zustimmten, bekamen sie die Möglichkeit, die Studie abubrechen.

Primärer Endpunkt in der Studie HAROSA II war die Änderung des ESS-Werts zwischen Studienbeginn und dem Ende der Behandlung. Sekundäre Endpunkte waren u. a. Endpunkte der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen.

Fehlende Eignung der vom pU vorgelegten Daten aus den Studien HAROSA I und HAROSA II für die Nutzenbewertung

Studiendauer der Studien HAROSA I und HAROSA II nicht ausreichend

Beide RCTs sind aufgrund ihrer zu kurzen Behandlungsdauer von 12 Wochen nicht für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der OSA geeignet. Bei der OSA handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die eine lebenslange Behandlung erfordert [7,8]. Auch die Allgemeinen Methoden des IQWiG beschreiben, dass Kurzzeitstudien für die Evaluation von Interventionen zur Behandlung chronischer Erkrankungen in der Regel nicht für die vollständige Nutzenbewertung geeignet sind [9]. Dies trifft insbesondere dann zu, wenn die Behandlung über mehrere Jahre oder sogar lebenslang erforderlich ist. Folglich sind für Aussagen zum Zusatznutzen Langzeitstudien erforderlich, da nicht nur kurzfristige Effekte, sondern insbesondere Langzeiteffekte von Interesse sind. Dies betrifft nicht nur Aussagen zu Nutzenendpunkten, sondern auch zu Schadenendpunkten, da sich unerwünschte Ereignisse (UEs) eventuell erst mit einer längeren Einnahme des Arzneimittels zeigen könnten.

Der pU kommt ebenfalls zu dem Ergebnis, dass keine geeigneten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Pitolisant vorliegen. Dennoch stellt der pU die Ergebnisse der beiden 12-wöchigen Studien HAROSA I [3] und HAROSA II [4] ergänzend dar und beschreibt, dass diese zwar keine Beurteilbarkeit der Langzeiteffekte gewährleisten, aber auf einen langfristigen Zusatznutzen von Pitolisant hindeuten. Basierend darauf beansprucht der pU für Pitolisant einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Dem Vorgehen des pU wird nicht zugestimmt. Für die Nutzenbewertung von Pitolisant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet sind für die Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden Studien von mindestens 24 Wochen notwendig. Auch der Leitlinie der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zu Insomnien ist zu entnehmen, dass für Medikamente wie Pitolisant, die nicht nur kurzzeitig eingenommen werden, Langzeitstudien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen notwendig sind [10].

Zweckmäßige Vergleichstherapie in den Studien HAROSA I und HAROSA II nicht umgesetzt

Der G-BA hat im vorliegenden Anwendungsgebiet eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden OSA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Diese ist, wie nachfolgend begründet, in den beiden Studien HAROSA I und HAROSA II nicht umgesetzt.

Studie HAROSA I

In der Studie HAROSA I waren Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die vor dem Studienbeginn seit mindestens 3 Monaten eine nCPAP-Therapie (≥ 4 h/Tag) zur Behandlung der OSA erhalten haben. Ob die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen die nCPAP-Therapie während der Studie fortgesetzt haben, geht aus den Studienunterlagen nicht explizit hervor. So sah das Studienprotokoll zwar ursprünglich vor, die Einhaltung der nCPAP-Therapie bei jeder Studienvisite zu überprüfen, jedoch wurden diese Daten nach einer Protokolländerung nur zu Visite 1 (2 Wochen vor der Randomisierung) dokumentiert. Der pU legt in Modul 4 A dar, dass die nCPAP-Compliance in der Studie HAROSA I nicht systematisch erfasst wurde, aber Teil der routinemäßigen Nachsorge war, und die Prüferärztinnen und Prüferärzte keine unerwartete Abnahme der nCPAP-Compliance beobachtet haben.

Selbst wenn grundsätzlich davon auszugehen ist, dass Patientinnen und Patienten die nCPAP-Therapie zur Behandlung der zugrundeliegenden OSA während der Studienbehandlung fortgesetzt haben: es liegen keine Informationen vor, ob Optimierungen der nCPAP-Therapie während der Studienbehandlung vorgesehen waren bzw. stattgefunden haben. Gemäß Hinweis des G-BA ist eine unveränderte Fortsetzung der bisherigen Therapie der OSA als zweckmäßige Vergleichstherapie dann akzeptabel, wenn die Optimierungsmöglichkeiten bereits ausgereizt sind (vgl. Tabelle 4). Laut den Einschlusskriterien sollten vor Studieneinschluss zwar Bemühungen im Hinblick auf die Effizienz der nCPAP-Therapie unternommen worden sein, anhand welcher Kriterien die Effizienz der nCPAP-Therapie bewertet wurde und ob die Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn eine optimierte nCPAP-Therapie erhielten, ist jedoch unklar.

Zudem wurden andere primäre OSA-Therapien (außer der CPAP-Therapie) in der Studie HAROSA I nicht eingesetzt. So wird in nationalen und internationalen Leitlinien die CPAP-Therapie zwar als Referenzmethode genannt. Darüber hinaus werden im Anwendungsgebiet verschiedene weitere Therapiemöglichkeiten oder -optimierungen der OSA empfohlen [7,8,11,12]. Diese umfassen z. B. eine Anpassung der Nutzungszeit von PAP-Therapien sowie Maskenwechsel, Druckänderungen oder Einsatz von Befeuchtern. Zudem kann eine Modusänderung der PAP-Therapie erwogen werden. Hierbei kommen automatischer positiver Atemwegsdruck (APAP) und Bi-Level-Verfahren infrage. Alternativ kann auch eine Umstellung auf eine andere Therapiemethode wie eine UPS erfolgen. Möglich sind auch Kombinationstherapien aus PAP-Therapie und einer UPS sowie ggf. chirurgische Therapieverfahren. Darüber hinaus kann bei lageabhängiger OSA eine Lagetherapie erwogen

werden und bei übergewichtigen Patientinnen und Patienten sind therapiebegleitende Maßnahmen zur Gewichtsreduktion empfohlen [7,8,11].

In der Studie HAROSA I waren u. a. alternative Therapieverfahren, wie z. B. die UPS und chirurgische Eingriffe (einschließlich UPPP) zur Behandlung der zugrundeliegenden OSA sowohl vor als auch während der Studienbehandlung nicht erlaubt [3]. Diese Therapieverfahren stellen aber weitere Optimierungsmöglichkeiten der primären OSA-Therapie dar. Insgesamt ist in der Studie HAROSA I somit nicht davon auszugehen, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie einer optimierten Standardtherapie der zugrundeliegenden OSA umgesetzt ist.

Studie HAROSA II

In der Studie HAROSA II wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die eine Behandlung mit der nCPAP-Therapie verweigerten. Der pU beschreibt in Modul 4 A, dass die Patientinnen und Patienten während der Studie zu den Visiten gefragt wurden, ob sie ihre Meinung zur Anwendung der CPAP-Therapie überdenken wollen. In den Studienunterlagen finden sich allerdings diskrepante Angaben dazu, ob diese Frage den Patientinnen und Patienten während des gesamten Studienverlaufs oder erst nach Ende der doppelblinden Studienphase gestellt wurde. Sofern die Patientinnen und Patienten der Anwendung der CPAP-Therapie zustimmten, bekamen sie die Möglichkeit die Studie abubrechen. Folglich wurden Patientinnen und Patienten, die gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie eine Standardtherapie der zugrundeliegenden OSA erhalten haben, nicht weiter beobachtet. Laut Angaben im European Public Assessment Report (EPAR) [5] haben insgesamt 6 Patientinnen und Patienten die Studie HAROSA II abgebrochen, um die nCPAP-Therapie anzuwenden.

Weitere alternative Therapieverfahren zur Behandlung der zugrundeliegenden OSA, wie z. B. UPS und chirurgische Therapieverfahren (einschließlich UPPP) waren sowohl vor dem Studieneinschluss als auch während der Studienbehandlung verboten. Relevante Therapieverfahren gemäß nationaler und internationaler Leitlinien (siehe Angaben zur Studie HAROSA I) waren in der Studie HAROSA II somit nicht erlaubt. Daher ist anzunehmen, dass die zugrundeliegende OSA der Studienpopulation nicht behandelt wurde. Auch im EPAR wird darauf hingewiesen, dass Patientinnen und Patienten in der Studie HAROSA II keine primäre Therapie der zugrundeliegenden OSA erhalten haben [5].

Insgesamt wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie HAROSA II nicht umgesetzt.

Umsetzung der Zulassungspopulation für Pitolisant in der Studie HAROSA II fraglich

Gemäß Zulassung ist Pitolisant indiziert für erwachsene Patientinnen und Patienten mit OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. CPAP-Beatmung, nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte oder wenn eine solche Therapie nicht vertragen wurde. Das Anwendungsgebiet setzt somit voraus, dass Patientinnen und Patienten zuvor mit mindestens 1 primären OSA-Therapie behandelt wurden.

In der Studie HAROSA II wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die eine nCPAP-Therapie verweigerten. Weitere Informationen zur Vorbehandlung der Studienpopulation gehen aus den Einschlusskriterien der Studie HAROSA II nicht hervor. Auch die Gründe, weshalb Patientinnen und Patienten die nCPAP-Therapie verweigern, wurden gemäß Angaben des pU in Modul 4 A nicht erfasst. Insgesamt ist unklar, ob Patientinnen und Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt vor dem Studieneinschluss mit einer CPAP-Therapie bzw. einer anderen OSA-Therapie behandelt worden waren. In Modul 4 A gibt der pU lediglich an, dass die OSA-Diagnose im Mittel 11,9 Monaten zurückliegt und es davon auszugehen ist, dass seither Versuche unternommen wurden, die CPAP-Compliance zu optimieren und alternative Behandlungsoptionen in Erwägung gezogen worden sind, bevor den Patientinnen und Patienten die Teilnahme an der Studie HAROSA II angeboten wurde.

Insgesamt ist somit fraglich, inwiefern die gemäß der Fachinformation erforderliche Vorbehandlung mit einer primären OSA-Therapie auf die Population der Studie HAROSA II zutrifft.

Zusammenfassung

Insgesamt liegen keine Daten vor, die zur Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung geeignet sind. Grundsätzlich sind die Studien HAROSA I und HAROSA II wegen der zu kurzen Behandlungsdauer nicht geeignet zur Bewertung des Zusatznutzens von Pitolisant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Hinzu kommt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in beiden Studien nicht adäquat umgesetzt wurde und die Population in der Studie HAROSA II möglicherweise nicht der Zulassungspopulation für Pitolisant entspricht.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pitolisant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Verbesserung der Wachheit und Reduktion der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer 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, liegen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pitolisant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pitolisant im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Pitolisant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Verbesserung der Wachheit und Reduktion der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patientinnen und 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 ^{b, c}	eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden OSA ^d	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen optimal behandelt werden. Die Standardtherapie umfasst insbesondere Atem-Überdrucktherapien (CPAP). Es wird davon ausgegangen, dass die Standardtherapie weiterhin durchgeführt wird. Gewichtsreduzierende Maßnahmen können begleitende Strategien darstellen.</p> <p>c. Für Patientinnen und Patienten, die eine CPAP-Therapie verweigern oder nicht vertragen, soll eine Dokumentation der Gründe für die Verweigerung bzw. des fehlenden Vertragens der CPAP erfolgen.</p> <p>d. Sollten die Optimierungsmöglichkeiten ausgeschöpft sein, ist die Fortführung der bisherigen Therapie der OSA gemäß G-BA akzeptabel.</p> <p>CPAP: kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck; EDS: übermäßige Tagesschläfrigkeit; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; OSA: obstruktive Schlafapnoe</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Daten aus den ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen beansprucht.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das klinische Symptom der EDS bei einer zugrundeliegenden OSA stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß Fachinformation von Pitolisant [6], wonach Pitolisant angewendet wird zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patientinnen und 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.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein starker therapeutischer Bedarf an einer sicheren und wirksamen Behandlung der residualen EDS trotz einer primären OSA-Therapie, zu deren Reduktion es bislang an einer wirksamen Therapie fehle. Es bestehe zudem Behandlungsbedarf aufgrund der Einschränkung der Lebensqualität durch die residuale EDS unabhängig von der primären OSA-Therapie.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte. Dieses Vorgehen wird im Folgenden detaillierter beschrieben und ist in Tabelle 6 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
Ausgangsbasis: vorausberechnete erwachsene Bevölkerung in Deutschland im Jahr 2021			69 698 000
1	Patientinnen und Patienten mit EDS bei OSA	6,3	4 390 974
2a	Patientinnen und Patienten, die compliant zur CPAP-Therapie sind	74,7 ^a	3 277 897
2b	Patientinnen und Patienten, die compliant zur CPAP-Therapie sind und ein Ansprechen hinsichtlich der EDS zeigen	45,2–89,2	1 481 609–2 923 884
3	Zielpopulation in Deutschland (Anzahl aus Schritt 1 abzüglich Anzahl aus Schritt 2b)	-	1 467 090–2 909 365
4	GKV-Zielpopulation	88,1	1 292 761–2 563 655
<p>a. Der ausgewiesene Anteil ist das aufgerundete Ergebnis einer eigenen Berechnung ($3\,277\,897 / 4\,390\,974$) und soll annäherungsweise und beispielhaft den Anteilswert in diesem Herleitungsschritt zeigen.</p> <p>CPAP: kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck; EDS: übermäßige Tagesschläfrigkeit; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; OSA: obstruktive Schlafapnoe; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Schritt 1) Patientinnen und Patienten mit EDS bei OSA

Der pU ermittelt zunächst die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer EDS bei OSA. Hierzu zieht er eine Publikation von Fietze et al. (2019) [13] heran, in der basierend auf einer Stichprobe aus Mecklenburg-Vorpommern mit 1208 Studienteilnehmenden im Alter zwischen 20 und 81 Jahren ein Gesamtwert sowie schweregradspezifische Prävalenzwerte angegeben sind. Dabei wurde das Vorliegen einer EDS bei OSA definiert über das gleichzeitige Vorliegen eines AHI-Wertes $\geq 5/h$ Schlafzeit für eine OSA und eines Epworth-Sleepiness-Scale (ESS)-Wertes > 10 für eine EDS bei Diagnose. Zur Erhebung von schweregradspezifischen Prävalenzen wurden in der Studie anhand der OSA folgende 3 Schweregrade definiert: mild ($5 \leq \text{AHI} < 15/h$ Schlafzeit), moderat ($15 \leq \text{AHI} < 30/h$ Schlafzeit) und schwer ($\text{AHI} \geq 30/h$ Schlafzeit). Den Gesamtwert der Prävalenz in Höhe von 6,3 % multipliziert der pU mit der zum Stichtag des 31.12.2021 durch das Statistische Bundesamt vorausberechneten Anzahl Erwachsener in Deutschland [14] und gibt als Ergebnis eine Anzahl von 4 390 974 Patientinnen und Patienten mit EDS bei OSA an.

Schritte 2a) und b) Patientinnen und Patienten, die compliant zur CPAP-Therapie sind und ein Ansprechen hinsichtlich der EDS zeigen

Unter der Annahme, dass alle Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 eine CPAP-Therapie erhalten, ermittelt der pU davon diejenigen, die sich zu einer CPAP-Therapie compliant verhalten, d. h. das CPAP-Therapiegerät mindestens 4 Stunden pro Nacht nutzen (Schritt 2a), und dabei ein Ansprechen der EDS aufweisen (Schritt 2b). Diese Patientinnen und Patienten kommen gemäß dem Anwendungsgebiet nicht infrage für eine Behandlung mit Pitolisant und werden folglich vom pU von der in Schritt 1 ermittelten Patientenzahl abgezogen.

Schritt 2a) Patientinnen und Patienten, die compliant zur CPAP-Therapie sind

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die compliant zur CPAP-Therapie sind, in 2 Teilschritten.

Schritt 2a, Teilschritt 1) Patientinnen und Patienten nach Schweregrad der zugrundeliegenden OSA

Der Publikation von Fietze et al. (2019) aus Schritt 1 entnimmt der pU Anteilswerte der EDS bei OSA, die nach Schweregrad der OSA ausgewiesen sind. Für eine milde OSA ($5 \geq \text{AHI} < 15/\text{h}$ Schlafzeit) entnimmt der pU einen Anteilswert von 3,5 %, für eine moderate OSA ($15 \geq \text{AHI} < 30/\text{h}$ Schlafzeit) 1,9 % und für eine schwere OSA ($\text{AHI} \geq 30/\text{h}$ Schlafzeit) 0,9 % [13]. Die schweregradspezifischen Anteilswerte multipliziert der pU anschließend mit der in Schritt 1 verwendeten Anzahl der Erwachsenen in Deutschland zum 31.12.2021 [14] und gibt für die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit EDS und milder OSA eine Anzahl von 2 439 430, für die moderate Form 1 324 262 und die schwere Form 627 282 an.

Schritt 2a, Teilschritt 2) Nach Schweregrad gewichtete Anzahl der Patientinnen und Patienten, die compliant zur CPAP-Therapie sind

Für den 2. Teilschritt zieht der pU eine Publikation von McArdle et al. (1999) [15] heran, eine monozentrische Beobachtungsstudie, an der 1155 Patientinnen und Patienten eines medizinischen Schlafzentrums in Schottland zwischen den Jahren 1986 und 1997 teilnahmen. Für Patientinnen und Patienten mit EDS (ESS-Score > 10) und mit CPAP-Therapie schätzt der pU aus einer Abbildung Anteilswerte zur Compliance, die in der Studie definiert war als eine Mindestnutzungsdauer von 2 Stunden pro Nacht nach 1 Jahr Behandlung, differenziert nach verschiedenen Schweregraden der OSA. Bei der Einteilung in die 3 Schweregrade mittels AHI wurden vergleichbare Schwellenwerte angewendet wie in der Publikation von Fietze et al. in Schritt 1. Der pU entnimmt der Publikation von McArdle et al. folgende Anteilswerte für die Compliance der Patientinnen und Patienten: 67 % bei milder OSA, 81 % bei moderater und 91 % bei schwerer OSA [15]. Die Anteilswerte multipliziert der pU mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit den entsprechenden Schweregraden einer OSA aus Teilschritt 1 und bildet aus den Produkten schließlich eine Summe von 3 277 897 Patientinnen und Patienten, die compliant zur CPAP-Therapie sind.

Schritt 2b) Patientinnen und Patienten, die compliant zur CPAP-Therapie sind und ein Ansprechen hinsichtlich der EDS zeigen

Für das Ansprechen der EDS bei einer Primärtherapie der OSA mittels CPAP-Behandlung zieht der pU einen Anteilswert in Höhe von 45,2 % für die Untergrenze heran, den er anhand von Angaben in einer Publikation von Koutsourelakis et al. (2009) berechnet [16]. Die dort berichtete Studie umfasst 208 Patientinnen und Patienten, die zwischen den Jahren 2004 und 2008 an einem griechischen Zentrum für Schlafstörungen eines Krankenhauses rekrutiert wurden, eine Compliance zur CPAP-Behandlung aufweisen, die in der Studie definiert wurde als eine Mindestnutzungsdauer des CPAP-Gerätes von 4 Stunden pro Nacht über einen Zeitraum von 6 Monaten, und deren ESS-Score < 11 unter einer CPAP-Therapie lag.

Den Anteilswert der Obergrenze leitet der pU von einer Angabe in der Publikation von Pépin et al. (2009) [17] ab. Dabei handelt es sich um eine multizentrische Querschnittstudie, die 502 Patientinnen und Patienten aus 37 medizinischen Schlafzentren in Frankreich umfasst. Für Patientinnen und Patienten mit OSA und mit einem ESS-Score ≥ 11 bei Diagnose ist in der Publikation nach circa einem Jahr kontinuierlicher CPAP-Therapie bei einer Mindestnutzungsdauer des CPAP-Gerätes von 3 Stunden pro Nacht ein Anteil der Patientinnen und Patienten mit residualer EDS in Höhe von 10,8 % angegeben. Daraus leitet der pU einen Anteilswert von 89,2 % (100–10,8 %) für Patientinnen und Patienten ab, die hinsichtlich ihrer EDS ein Ansprechen zeigen.

Die Anteilswerte der Unter- und Obergrenze multipliziert der pU mit der Patientenzahl aus Schritt 2a und gibt als Ergebnis eine Spanne von 1 481 609 bis 2 923 884 Patientinnen und Patienten mit Ansprechen der EDS auf die CPAP-Behandlung der zugrundeliegenden OSA an.

Schritt 3) Zielpopulation in Deutschland (Anzahl aus Schritt 1 abzüglich Schritt 2b)

Anschließend subtrahiert der pU die Anzahlen derjenigen Patientinnen und Patienten, die hinsichtlich ihrer EDS auf eine CPAP-Therapie der zugrundeliegenden OSA angesprochen haben (Schritt 2b), von denjenigen, die von einer OSA mit EDS betroffen sind. Als Ergebnis gibt der pU eine Spanne von 1 467 090 bis 2 909 365 Patientinnen und Patienten in Deutschland an.

Schritt 4) GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,1 % [18,19] gibt der pU eine Anzahl von 1 292 761 bis 2 563 655 Patientinnen und Patienten für die GKV-Zielpopulation an.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Es liegen jedoch methodische Schwächen vor, woraus sich Unsicherheiten in einzelnen Herleitungsschritten ergeben. Insgesamt sind die Patientenzahlen als unsicher einzuschätzen. Wesentliche Aspekte hierzu werden nachfolgend näher beschrieben.

Zu Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit EDS bei OSA

Verschiedene Aspekte bedingen teilweise eine potenzielle Überschätzung und teilweise eine potenzielle Unterschätzung, sodass sich insgesamt Unsicherheit in diesem Berechnungsschritt ergibt.

Eine potenzielle Überschätzung ergibt sich aus den folgenden Aspekten:

- Es ist von einem Selektionsbias auszugehen. Zur Erhebung der Prävalenz von EDS bei OSA war es erforderlich, dass die Probanden in einem Schlaflabor übernachteten, wozu sich laut Fietze et al. (2019) v. a. Personen mit subjektiven Schlafproblemen bereiterklärt haben [13].

- Des Weiteren weisen die Autorinnen und Autoren darauf hin, dass bekannte Risikofaktoren der OSA, wie z. B. Hypertonie, Diabetes und Übergewicht, u. a. in Mecklenburg-Vorpommern, wo die Studienteilnehmenden rekrutiert wurden, häufiger vorkommen als im Bund insgesamt. Dies ist nachvollziehbar [13,20-22].

Eine potenzielle Unterschätzung kann sich daraus ergeben, dass die Kriterien zur Erhebung der OSA in der Studie den American-Academy-of-Sleep-Medicine(AASM)-Kriterien aus dem Jahr 2007 entsprechen. Wie vom pU angemerkt, sind die im Jahr 2012 überarbeiteten AASM-Kriterien niedrigschwelliger, wodurch in nachfolgenden Studien höhere Prävalenzwerte gemessen wurden [13].

Zu Schritt 2a, Teilschritt 2): Patientinnen und Patienten, die compliant zur CPAP-Therapie sind

Verschiedene Aspekte führen in diesem Berechnungsschritt zu Unsicherheit:

- Der pU geht davon aus, dass alle Patientinnen und Patienten mit EDS bei OSA eine CPAP-Therapie erhalten. Damit überträgt er implizit diese Compliance-Anteilswerte auf die Compliance zu anderen Therapieformen, die zur Behandlung einer OSA infrage kommen. Andere Therapien werden somit nicht berücksichtigt.
- Zudem beziehen sich die Anteilswerte zur Compliance, die der pU aus der Studie von McArdle et al. (1999) [15] heranzieht, auf einen Beobachtungszeitraum von 1 Jahr. Der Publikation ist jedoch zu entnehmen, dass die Anteilswerte nach einem längeren Beobachtungszeitraum weiterhin abnehmen. Inwieweit sich die angenommenen Anteilswerte für die Compliance auf die Patientinnen und Patienten des Betrachtungsjahres übertragen lassen, ist hierdurch unklar.
- Darüber hinaus ist anzumerken, dass der Erhebungszeitraum der herangezogenen Studie (1986–1997) [15] mehr als 20 Jahre zurückliegt. Es ist nicht auszuschließen, dass sich seither Versorgungsmodalitäten der EDS bei OSA verändert haben, die zu einer Veränderung der Compliance geführt haben könnten.

Zu Schritt 2b: Patientinnen und Patienten mit Ansprechen der EDS

Der Anteilswert der Untergrenze, den der pU der Publikation von Koutsourelakis et al. (2009) entnimmt [16], bezieht sich nach Angabe der Autorinnen und Autoren auf einen Beobachtungszeitraum von 6 Monaten, während die Publikation zur Obergrenze [17] sowie die Publikation aus Schritt 2a [15] einen Beobachtungszeitraum von circa 12 Monaten umfassen. Dies führt zu Unsicherheit.

Ferner berichten McArdle et al. (1999) [15] in ihrer Publikation, dass den Anteilswerten zur Compliance (Schritt 2a) eine nächtliche Nutzungsdauer von mindestens 2 Stunden zugrunde liegt, wohingegen in Schritt 2b von einer Nutzungsdauer von mindestens 4 Stunden pro Nacht [16] für die untere Grenze und von 3 Stunden pro Nacht [17] für die obere Grenze ausgegangen

wurde. Hierdurch kann die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit residualer EDS bei OSA trotz Compliance zu einer CPAP-Therapie gegebenenfalls überschätzt sein.

Zu Schritt 3: Zielpopulation in Deutschland (Anzahl aus Schritt 1 abzüglich Schritt 2b)

Der pU schließt nur diejenigen Patientinnen und Patienten aus, die hinsichtlich einer EDS nach einer CPAP-Therapie erfolgreich behandelt wurden. Auch wenn CPAP die Standardtherapie darstellt, enthält die Zielpopulation Patientinnen und Patienten, die durch eine andere Therapieform (z. B. eine UPS oder Lagetherapie) hinsichtlich einer EDS erfolgreich behandelt wurden. Diese sind jedoch ebenfalls vom vorliegenden Anwendungsgebiet ausgeschlossen. Dieses Vorgehen kann gegebenenfalls zu einer Überschätzung der Patientenzahlen führen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, dass sich eine Zunahme der Risikofaktoren einer OSA langfristig entsprechend auf die Entwicklung der Prävalenz der EDS bei OSA auswirken könne. Es seien jedoch keine Studienerkenntnisse verfügbar, die Schätzungen zur kurzfristigen Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz im Allgemeinen ermöglichen.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 7 in Verbindung mit Tabelle 8.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Pitolisant eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden OSA benannt. Der G-BA geht davon aus, dass die Standardtherapie insbesondere eine CPAP-Therapie umfasst und bei einer Behandlung mit Pitolisant beibehalten wird.

Der pU gibt die Behandlungsdauer, den Verbrauch sowie die Kosten ausschließlich für Pitolisant an. Es wird davon ausgegangen, dass die Kosten für die optimierte Standardtherapie, z. B. eine CPAP-Beatmung, patientenindividuell unterschiedlich sind. Daher wird auf eine detaillierte Bewertung der optimierten Standardtherapie verzichtet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angabe des pU zur Behandlungsdauer entspricht der Fachinformation von Pitolisant [6].

Der Fachinformation von Pitolisant ist zu entnehmen, dass der Bedarf für die Fortsetzung der Behandlung in regelmäßigen Abständen überprüft werden soll [6]. Da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

3.2.2 Verbrauch

Die Angabe des pU zur Spanne des Jahresverbrauchs pro Patientin bzw. Patient (1642,5 mg bis 6570 mg) entspricht der Fachinformation [6].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU gibt das Datum der Abfrage in der Lauer-Taxe nicht an. Bei Abfrage von Pitolisant zum 01.11.2021 sind die Angaben des pU zu der Dosierung von 9 mg in der Packungsgröße von 30 Stück plausibel. Für die Dosierung von 18 mg in der Packungsgröße von 90 Stück ergeben sich bei Berücksichtigung des in der Lauer-Taxe zu diesem Stand ausgewiesenen Herstellerrabatt gemäß § 130a SGB V Abs. 3a mit 1092,09 € niedrigere Kosten als vom pU angegeben (1185,09 €).

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Das Vorgehen des pU für Pitolisant keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu veranschlagen, ist im Abgleich mit der Fachinformation [6] plausibel.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Pitolisant Jahrestherapiekosten in Höhe von 4806,20 € (für die Dosierung von 18 mg bei einer Packungsgröße von 90 Filmtabletten pro Packung) bzw. 9762,78 € (für die Dosierung von 9 mg bei einer Packungsgröße von 30 Filmtabletten pro Packung) auf Grundlage der Angaben in der Fachinformation. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten.

Für die Untergrenze der Arzneimittelkosten können sich bei Berücksichtigung des Herstellerrabatts niedrigere Kosten ergeben. Die Angabe des pU zur Obergrenze der Arzneimittelkosten ist plausibel.

Es wird davon ausgegangen, dass die Kosten für die optimierte Standardtherapie patientenindividuell unterschiedlich sind und auch bei der Behandlung mit Pitolisant anfallen können.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten mit Pitolisant behandelt werde, da bisher nur wenige Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Er macht jedoch keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Pitolisant.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Pitolisant wird angewendet, zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patientinnen und 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.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Pitolisant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Verbesserung der Wachheit und Reduktion der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patientinnen und 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 ^{b, c}	eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden OSA ^d	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen optimal behandelt werden. Die Standardtherapie umfasst insbesondere Atem-Überdrucktherapien (CPAP). Es wird davon ausgegangen, dass die Standardtherapie weiterhin durchgeführt wird. Gewichtsreduzierende Maßnahmen können begleitende Strategien darstellen.</p> <p>c. Für Patientinnen und Patienten, die eine CPAP-Therapie verweigern oder nicht vertragen, soll eine Dokumentation der Gründe für die Verweigerung bzw. des fehlenden Vertragens der CPAP erfolgen.</p> <p>d. Sollten die Optimierungsmöglichkeiten ausgeschöpft sein, ist die Fortführung der bisherigen Therapie der OSA gemäß G-BA akzeptabel.</p> <p>CPAP: kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck; EDS: übermäßige Tagesschläfrigkeit; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; OSA: obstruktive Schlafapnoe</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Pitolisant	erwachsene Patientinnen und 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	1 292 761– 2 563 655	Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Es liegen jedoch methodische Schwächen vor, woraus sich Unsicherheiten in einzelnen Herleitungsschritten ergeben. Insgesamt sind die Patientenzahlen als unsicher einzuschätzen.
<p>a. Angabe des pU</p> <p>CPAP: kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck; EDS: übermäßige Tagesschläfrigkeit; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; OSA: obstruktive Schlafapnoe; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Pitolisant	erwachsene Patientinnen und 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	4806,20–9762,78	0	0	4806,20–9762,78	Für die Untergrenze der Arzneimittelkosten können sich bei Berücksichtigung des Herstellerrabatts niedrigere Kosten ergeben. Die Angabe des pU zur Obergrenze der Arzneimittelkosten ist plausibel. Es wird davon ausgegangen, dass Kosten für eine optimierte Standardtherapie auch bei der Behandlung mit Pitolisant anfallen können.
optimierte Standardtherapie der zugrunde liegenden OSA	zufriedenstellend behandelt werden konnte oder wenn eine solche Therapie nicht vertragen wurde	patienten-individuell unterschiedlich	0	0	patienten-individuell unterschiedlich	Die entstehenden Jahrestherapiekosten sind patientenindividuell unterschiedlich.
a. Angaben des pU CPAP: kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck; EDS: übermäßige Tagesschläfrigkeit; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; OSA: obstruktive Schlafapnoe; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

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

Pitolisant sollte in Abhängigkeit vom individuellen Ansprechen des Patienten und der individuellen Verträglichkeit in der niedrigsten wirksamen Dosis, gemäß nachstehendem Dosissteigerungsschema angewendet werden. Eine Dosis von 18 mg/Tag sollte nicht überschritten werden:

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

Die Dosis kann jederzeit nach Ermessen des Arztes und gemäß dem Ansprechen des Patienten verringert (bis auf 4,5 mg pro Tag) oder erhöht (auf bis zu 18 mg pro Tag) werden.

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

Aufrechterhaltung der Wirksamkeit

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

Besondere Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen, Gegenanzeigen

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

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

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Pepin JL, Georgiev O, Tiholov R et al. Pitolisant for Residual Excessive Daytime Sleepiness in OSA Patients Adhering to CPAP: A Randomized Trial. Chest 2021; 159(4): 1598-1609. <https://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2020.09.281>.
4. Dauvilliers Y, Verbraecken J, Partinen M et al. 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 2020; 201(9): 1135-1145. <https://dx.doi.org/10.1164/rccm.201907-1284OC>.
5. European Medicines Agency. Ozawade; Assessment report [online]. 2021 [Zugriff: 21.12.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/ozawade-epar-public-assessment-report_en.pdf.
6. Bioprojet Pharma. Ozawade 4,5 mg/18 mg Filmtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 14.12.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
7. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen – Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen“ [online]. 2017 [Zugriff: 14.12.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/063-0011_S3_SBAS_2017-08_2_verlaengert_und_Hinweis_Teil-Aktualisierung_2020-07.pdf.
8. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. J Clin Sleep Med 2009; 5(3): 263-276.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
10. European Medicines Agency. Guideline on medicinal products for the treatment of insomnia [online]. 2011 [Zugriff: 14.12.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-medicinal-products-treatment-insomnia_en.pdf.

11. Stuck BA, Arzt M, Fietze I et al. Teil-Aktualisierung S3-Leitlinie Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen. Somnologie 2020; 24(3): 176-208.
<https://dx.doi.org/10.1007/s11818-020-00257-6>.
12. Fietze I, Blum HC, Grüger H et al. Diagnostik und Therapie der residualen Tagesschläfrigkeit bei Patienten mit therapierter obstruktiver Schlafapnoe. Somnologie 2021; 25(2): 99-109. <https://dx.doi.org/10.1007/s11818-021-00305-9>.
13. Fietze I, Laharnar N, Obst A et al. Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences - Results of SHIP-Trend. J Sleep Res 2019; 28(5): e12770. <https://dx.doi.org/10.1111/jsr.12770>.
14. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand in Deutschland 2021. Grundlage: 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Basis 2018). Variante 2: moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und des Wanderungssaldos (G2L2W2). Destatis-Datenbankabfrage [online]. 2021 [Zugriff: 04.01.2021]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
15. McArdle N, Devereux G, Heidarnjad H et al. Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159(4 Pt 1): 1108-1114.
<https://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.159.4.9807111>.
16. Koutsourelakis I, Perraki E, Economou NT et al. Predictors of residual sleepiness in adequately treated obstructive sleep apnoea patients. Eur Respir J 2009; 34(3): 687-693.
<https://dx.doi.org/10.1183/09031936.00124708>.
17. Pépin JL, Viot-Blanc V, Escourrou P et al. Prevalence of residual excessive sleepiness in CPAP-treated sleep apnoea patients: the French multicentre study. Eur Respir J 2009; 33(5): 1062-1067. <https://dx.doi.org/10.1183/09031936.00016808>.
18. Bundesministerium für Gesundheit. Kennzahlen, Daten, Bekanntmachungen. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand Juni 2021 [online]. [Zugriff: 08.09.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf.
19. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag 31.12.2020. Destatis-Datenbankabfrage. Stand: 30.07.2021 [online]. [Zugriff: 08.09.2021]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
20. Neuhauser H, Kuhnert R, Born S. 12-Monats-Prävalenz von Bluthochdruck in Deutschland. Journal of Health Monitoring 2017; 2(1): 57-63.
<https://dx.doi.org/10.17886/RKI-GBE-2017-007>.
21. Schienkiewitz A, Mensink GBM, Kuhnert R et al. Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland. Journal of Health Monitoring 2017; 2(2): 21-28.
<https://dx.doi.org/10.17886/RKI-GBE-2017-025>.

22. Robert Koch-Institut. Diabetes in Deutschland; Bericht der Nationalen Diabetes-Surveillance [online]. 2019 [Zugriff: 01.12.2021]. URL: https://diabsurv.rki.de/SharedDocs/downloads/DE/DiabSurv/diabetesbericht2019.pdf?__blob=publicationFile&v=12#download=1.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
pitolisant OR tripolisant OR BF-2.649

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
pitolisant* OR tripolisant* OR BF-2.649 OR BF2.649

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
pitolisant OR tripolisant OR BF-2.649 OR BF2.649 OR BF 2.649

Anhang B Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Stuck, Boris A.	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?