

## 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 <sup>a</sup>
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 <sup>b, c</sup>	eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden OSA <sup>d</sup>
<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 ausgereizt 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)  $\leq 10/h$  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  $\geq 3$  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  $\geq 4$  h/Tag angewendet werden und die Tagesschläfrigkeit gemessen mittels der Epworth Sleepiness Scale (ESS) einen Wert  $\geq 12$  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  $\geq 12$  aufweist. Die Patientinnen und Patienten mussten einen AHI  $\geq 15/h$

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 <sup>a</sup>	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 <sup>b, c</sup>	eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden OSA <sup>d</sup>	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 ausgereizt 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.