

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pitolisant Tagesschläfrigkeit bei obstruktiver Schlafapnoe, nach Vortherapie

Berlin, den 22. Februar 2022

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Pitolisant (Tagesschläfrigkeit bei obstruktiver Schlafapnoe, nach Vortherapie) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1275,

Auftrag: A21-140, Version 1.0, Stand: 20.01.2022:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5197/2021-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pitolisant-D-740.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2021-11-01-D-740:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/752/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
Arzneimittel	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ..	5
Eingeschlossene Studien	6
Studiendesign	6
Studiendauer	6
Dosierung der Studienmedikation	6
Einschlusskriterien	6
Ausschlusskriterien (Auswahl)	6
Begleittherapie	7
Studienpopulation	7
Primärer Endpunkt	7
Patientencharakteristika	7
Eignung der Studien zur Nutzenbewertung	8
Endpunkte	9
Bewertung von Effektivität und Sicherheit	10
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	10
Fazit	10
Literaturverzeichnis	10

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Bei der obstruktiven Schlafapnoe (OSA) erschlafft episodisch die Muskulatur der oberen Atemwege. In Folge kommt es zu einer Verengung oder vollständigen Blockade des Rachenbereichs mit lautem Schnarchen und Atemaussetzern. Der Abfall der Sauerstoffsättigung führt zu Aufweckreaktionen, sogenannten „Arousals“, welche die Schlafarchitektur stören.

Leitsymptom der OSA ist eine übermäßige Tagesschläfrigkeit (Excessive Daytime Sleepiness, EDS) mit Monotonie-Intoleranz. Ihr Schweregrad wird unter anderem beurteilt mit der Epworth Sleepiness Scale (ESS). Unbehandelt erhöht die OSA das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Eine häufige Komplikation ist die sekundäre Hypertonie mit fehlender Nachtabenkung.

Arzneimittel

Pitolisant wurde im September 2021 zugelassen zur Verbesserung der Wachheit und Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit bei erwachsenen Patienten mit OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie nicht ausreichend gebessert werden konnte oder die eine solche nicht vertragen haben. Außerdem besteht seit 2017 eine Zulassung von Pitolisant für die Behandlung der Narkolepsie.

Pitolisant ist ein Histamin-H3-Rezeptorantagonist bzw. inverser Agonist. In histaminergeren Neuronen fördert Pitolisant die Bildung und Freisetzung von Histamin in den synaptischen Spalt. Zudem führt Pitolisant zu einer vermehrten Freisetzung der Neurotransmitter Acetylcholin, Noradrenalin und Dopamin aus nicht-histaminergeren Neuronen. Der genaue Wirkmechanismus bei Patienten mit OSA und residualer EDS ist noch nicht geklärt (Dossier Modul 2).

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der Zusatznutzen von Pitolisant wird bewertet bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe. Die genaue Fragestellung der Dossierbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. 7]

Tabelle 1: 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-Therapie, nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte ^{b, c}	eine optimierte Standardtherapie der zugrunde liegenden OSA ^d
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).</p> <p>b. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Patientinnen/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; OSA: obstruktive Schlafapnoe</p>	

Die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) empfiehlt als Therapie der Wahl die Überdruckbehandlung mittels CPAP (Continuous positive Airway Pressure). Ziel ist eine Verbesserung der Schlafqualität mit einem AHI (Apnoe-Hypopnoe-Index) von weniger als 15 Ereignissen pro Stunde Schlafzeit ohne Symptome von Tagesschläfrigkeit (1).

Eine Alternative bei Unverträglichkeit der CPAP-Therapie sind Unterkieferprotrusionsschienen (UPS), insbesondere bei einem AHI < 30/h. Zudem kann bei geeigneten Patienten operativ die Engstelle zwischen Zungengrund und Rachenhinterwand erweitert werden. Dies erfolgt am häufigsten durch eine Tonsillektomie mit Uvulopalatopharyngoplastik (UPP). Bei kleinem Unterkiefer und engem Gesichtsschädelaufbau kann bei Versagen der konservativen Maßnahmen ein bimaxilläres Advancement erfolgen. In Einzelfällen kommt außerdem bei CPAP-Unverträglichkeit eine Stimulation des N. hypoglossus (Upper Airway Stimulation, UAS) infrage (1).

Übergewicht stellt einen wichtigen Risikofaktor für die OSA dar. Gewichtsreduzierende Maßnahmen werden deshalb begleitend zur Primärtherapie bei allen übergewichtigen Patienten empfohlen.

Bei residualer Tagesschläfrigkeit trotz optimierter Primärtherapie der OSA stehen derzeit nur wenige Therapieoptionen zur Verfügung. 2010 zog die EMA (Europäische Arzneimittel-Agentur) die Zulassung von Modafinil zur Therapie der residualen Tagesschläfrigkeit

keit zurück. Laut Leitlinie der DGSM kann – nach Ausschluss anderer Differenzialdiagnosen – im Einzelfall der Off-Label-Use von Modafinil erwogen werden (Stand Juli 2020) (1). Eine Überarbeitung des Kapitels zur residualen Tagesschläfrigkeit ist geplant.

Insgesamt entspricht aus Sicht der AkdÄ die durch den G-BA festgelegte ZVT den Empfehlungen der DGSM-Leitlinie sowie weiterer europäischer Leitlinien (1-3).

Eingeschlossene Studien

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) stellt im Rahmen der Nutzenbewertung die Ergebnisse der **Studien HAROSA I** und **HAROSA II** dar. Die Studie HAROSA I schließt Patienten mit OSA ein, die trotz effektiver CPAP-Therapie unter EDS leiden, während die Studie HAROSA II Pitolisant bei Patienten untersucht, die eine CPAP-Therapie ablehnen oder für diese keine ausreichende Adhärenz aufweisen. Aufgrund ihres ähnlichen Designs werden die beiden Studien im Folgenden gemeinsam beschrieben: [IQWiG Dossierbewertung, S. 8–10; Dossier pU, Modul 4A, S. 72–97]

Studiendesign

- doppelblinde, multizentrische, randomisierte Studien mit Zuteilungsverhältnis 3:1 zu Pitolisant und Placebo

Studiendauer

- Screening zwei Wochen, Behandlung zwölf Wochen, optionale offene Extensionsphase über 40 Wochen

Dosierung der Studienmedikation

- Woche 1–3 (HAROSA I) bzw. Woche 1–2 (HAROSA II): individuelle Dosisanpassung (Start mit 5 mg/Tag, Steigerung bis maximal 20 mg/Tag, Details siehe Modul 4A, S. 84 und S. 90)
- ab Woche 4 (HAROSA I) bzw. Woche 3 (HAROSA II): unveränderte Fortführung der zuvor erreichten Dosis

Einschlusskriterien

- OSA entsprechend ICSD (International Classification of Sleep Disorders)-3-Kriterien
- Anwendung einer CPAP-Therapie ≥ 3 Monate mit ≥ 4 h/Tag bei Studieneinschluss (HAROSA I) bzw. Ablehnung einer CPAP-Therapie (HAROSA II)
- AHI ≤ 10 /h (HAROSA I) bzw. AHI ≥ 15 /h (HAROSA II)
- ESS ≥ 12

Ausschlusskriterien (Auswahl)

- RLS (Restless Legs Syndrom)
- PLM (Periodic Limb Movement) Arousal-Index > 10 /h
- BDI (Beck Depression Inventory)-13-Score > 16

- BMI > 40 kg/m²
- Zustand nach chirurgischer Therapie der OSA
- Anwendung von UPS
- akute kardiovaskuläre oder psychiatrische Erkrankung

Begleittherapie

- Fortführung der CPAP-Therapie (HAROSA I) bzw. Angebot, eine CPAP-Therapie aufzunehmen mit konsekutivem Studienabbruch (HAROSA II)
- keine chirurgische Therapie der OSA und keine Anwendung von UPS
- Verbot unter anderem von Hypnotika, Opioiden, nicht verschreibungspflichtigen Schlafmitteln, Stimulanzien, trizyklischen Antidepressiva (vollständige Aufzählung siehe Modul 4A, S. 86)

Studienpopulation

- 244 (HAROSA I) bzw. 268 (HAROSA II) Patientinnen und Patienten

Primärer Endpunkt

- Veränderung des ESS-Scores von Baseline zu Woche 12

Patientencharakteristika

Beide Studien wurden in Europa durchgeführt. Informationen zum Anteil deutscher Patienten liegen nicht vor. Die Patienten waren mehrheitlich männlich mit einem Altersdurchschnitt von 53 (HAROSA I) bzw. 52 Jahren (HAROSA II). Die Erkrankungsdauer war in der Studie HAROSA I mit knapp vier Jahren deutlich länger als in der Studie HAROSA II (knapp ein Jahr). Mehr als die Hälfte der Patienten litt an kardiovaskulären Vorerkrankungen (siehe Tabelle 2). Die Studie HAROSA II schloss sowohl Patienten ein, die eine CPAP-Therapie primär ablehnten, als auch Patienten, die nicht adhärent zur CPAP-Therapie waren. Es ist unklar, mit welchem Anteil diese beiden Patientengruppen in der Studie HAROSA II vertreten sind.

Tabelle 2: Patientencharakteristika der Studien HAROSA I und HAROSA II

	HAROSA I		HAROSA II	
	Pitolisant (n = 183)	Placebo (n = 61)	Pitolisant (n = 201)	Placebo (n = 67)
Alter, MW [Jahre]	54	51	52	52
männliches Geschlecht [%]	81	87	75	76
kardiovaskuläre Vorerkrankung [%]	61	44	55	52
Zeit seit OSA-Diagnose [Monate]	45	49	12	12

	HAROSA I		HAROSA II	
	Pitolisant (n = 183)	Placebo (n = 61)	Pitolisant (n = 201)	Placebo (n = 67)
ESS-Gesamtscore, MW [(4) Table 2), ((5) Table 2)]	15	15	16	16
AHI, MW	4	4	48	48

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; ESS: Epworth Sleepiness Scale; MW: Mittelwert; OSA: obstruktive Schlafapnoe

Eignung der Studien zur Nutzenbewertung

Aus Sicht des IQWiG sind die Studien HAROSA I und HAROSA II aufgrund ihrer Dauer von zwölf Wochen für die Nutzenbewertung ungeeignet. Die AkdÄ schließt sich dieser Einschätzung an. Die OSA stellt eine chronische Erkrankung dar, die zumeist lebenslang mittels CPAP behandelt wird. Es ist davon auszugehen, dass auch die residuale EDS eine Dauertherapie erfordert. Zur Beurteilung möglicher Risiken der Langzeitanwendung ist aus Sicht der AkdÄ eine Studiendauer von mindestens einem Jahr notwendig. [IQWiG Dossierbewertung, S. 10–13; Dossier pU, Modul 4A, S. 22–23]

In beiden Studien waren sowohl bei Studienbeginn als auch im Studienverlauf der Einsatz alternativer OSA-Therapien (chirurgische Interventionen, UPS) untersagt. In der Studie HAROSA II führte diese Beschränkung zu einem Fehlen jeglicher primärer Therapie trotz ausgeprägter OSA bei Studieneinschluss (AHI durchschnittlich 48/h): Wenn sich die Patienten in HAROSA II im Studienverlauf auf Befragung doch noch für eine CPAP-Therapie entschieden, wurden sie von der Studie ausgeschlossen und nicht weiter nachverfolgt. Die Studie HAROSA II erscheint deshalb in zweierlei Hinsicht ungeeignet für die Nutzenbewertung: Erstens erhielt die Kontrollgruppe keine Vergleichstherapie und zweitens bestehen erhebliche Zweifel, ob die eingeschlossenen Patienten der Zulassungspopulation entsprechen. Die Behandlung mit Pitolisant wäre bei diesen Patienten nur dann mit der Zulassung vereinbar, wenn trotz individueller Anpassung alle etablierten Therapieoptionen aus Patientensicht unerwünscht bzw. aus ärztlicher Sicht nicht indiziert wären. Diese – klinisch wenig plausible – Konstellation ist für die Studie HAROSA II nicht dokumentiert.

In der Studie HAROSA I waren alle Patienten bei Studieneinschluss adhärent zu einer CPAP-Therapie. Auch wenn keine Angaben dazu vorliegen, auf welche Weise die Adhärenz überprüft wurde, spricht der niedrige AHI-Index für eine insgesamt effektive CPAP-Therapie. Im Unterschied zur Studie HAROSA II scheinen die Zulassungsbedingungen von Pitolisant hier zumindest zu Studienbeginn erfüllt. Allerdings ist aus Sicht der AkdÄ die Population der Studie HAROSA I nur eingeschränkt mit der Zielpopulation vergleichbar, da Patienten mit alternativen OSA-Therapien (UPS/chirurgische Interventionen) oder Kombinationstherapien (z. B. CPAP-Therapie plus UPS) aus der Studie ausgeschlossen wurden. Im Studienverlauf wurde weder die Adhärenz zur CPAP-Therapie dokumentiert noch erfolgte systematisch eine individuelle Optimierung der CPAP-Therapie (z. B. Modusänderung der PAP-Therapie oder Einsatz von Befeuchtern). Laut G-BA ist eine unveränderte Fortführung der Primärtherapie nur dann akzeptabel, wenn die Optimierungsmöglichkeiten bereits ausgereizt wurden. Es liegen jedoch

keine Daten dazu vor, ob und in welchem Umfang vor Studienbeginn eine individuelle Anpassung der CPAP-Therapie oder eine Evaluation alternativer Therapien erfolgte. Nach Einschätzung der AkdÄ war damit eine leitliniengemäße Therapie in der Studie HAROSA I nicht gewährleistet.

Endpunkte

Die Studien HAROSA I und HAROSA II zeigten einen statistisch signifikanten Kurzzeiteffekt auf den primären Endpunkt „Veränderung des ESS-Scores von Baseline zu Woche 12“ sowie auf die sekundären Endpunkte CGI-C (Clinical Global Impression of Change) und PGOE (Patient's Global Opinion of Efficacy). Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Effektivität von Pitolisant.

Tabelle 3: Effektivität von Pitolisant in den Studien HAROSA I und HAROSA II

	HAROSA I		HAROSA II	
	Pitolisant (n = 183)	Placebo (n = 61)	Pitolisant (n = 201)	Placebo (n = 67)
Veränderung ESS (DB-LOCF)*, MW (SD) [(4) Table 2) (5) Table 2)]	-6 (4)	-3 (6)	-6 (5)	-4 (6)
Differenz zu Placebo, LSM (95 % CI), p-Wert	-3 (-4; -1) p < 0,001 ((4), S. 1602)		-3 (-4; -2) p < 0,001 ((5), S. 1138)	
Patienten mit ESS ≤ 10 (NRI) in Woche 12	62 %	44 %	64 %	43 %
RR (95 % CI, p-Wert)	1,42 (1,05; 1,92) p = 0,0083		1,44 (1,08; 1,92) p = 0,0024	
Patienten mit Verbesserung im CGI-C (NRI)**	74 %	51 %	80 %	54 %
RR (95 % CI), p-Wert	1,45 (1,12; 1,89) p = 0,0009		1,48 (1,17; 1,87) p < 0,0001	
Patienten mit Verbesserung im PGOE (NRI)**	73 %	54 %	82 %	58 %
RR (95 % CI), p-Wert	1,34 (1,05; 1,72) p = 0,0068		1,40 (1,13; 1,74) p = 0,0001	

CGI-C: Clinical Global Impression of Change; CI: Konfidenzintervall; DB-LOCF: Database with Last Observation Carried Forward; ESS: Epworth Sleepiness Scale; LSM: Least Squares Mean; MW: Mittelwert; NRI: Non-Responder Imputation; PGOE: Patient's Global Opinion of Efficacy; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung.
* Baseline zu Woche 12
** umfasst sehr deutliche, deutliche und minimale Besserungen (CGI-C) bzw. ausgeprägte, moderate oder minimale Effekte (PGOE) von Baseline zu Woche 12

Unerwünschte Ereignisse (UE) traten in beiden Studien unter Pitolisant numerisch gehäuft auf (HAROSA I: 47 % vs. 33 %; HAROSA II: 30 % vs. 25 %). Die häufigste UE war Schlaflosigkeit (HAROSA I: 10 % vs. 3 %; HAROSA II: 6 % vs. 3 %). Weitere, unter Pitolisant numerisch gehäufte UE betrafen abdominale Beschwerden, Angst und QT-Verlängerungen (Häufigkeit < 2 %). Schwerwiegende UE traten lediglich im Pitolisant-Arm der Studie HAROSA II auf (eine QT-Verlängerung, die zum Studienabbruch führte, sowie ein Herz-Kreislaufversagen mit tödlichem Ausgang).

Bewertung von Effektivität und Sicherheit

Pitolisant beeinflusste den primären Endpunkt in beiden Studien signifikant. Die klinische Relevanz der ESS-Veränderung (Differenz von drei Punkten zwischen Placebo/Pitolisant) ist jedoch als marginal einzuschätzen. Auffällig ist zudem, dass sich der ESS-Wert in den ersten drei Studienwochen unter Placebo und Pitolisant in ähnlichem Ausmaß verbesserte [(4) Figure 3), ((5) Figure 3)] Die sekundären Endpunkte CGI-C und PGOE wurden ebenfalls in beiden Studien signifikant beeinflusst. Hier könnte aus Sicht der AkdÄ ein klinisch relevanter Kurzzeiteffekt vorliegen, der allerdings aufgrund der inadäquat umgesetzten Basistherapie der OSA nicht sicher einzuordnen ist. UE betreffen in erster Linie Schlafstörungen. Daten zur Toleranzentwicklung fehlen. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Langzeittherapie lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht beurteilen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da der pU keine geeigneten Studien vorlegen kann. Die AkdÄ folgt der Einschätzung des IQWiG aufgrund der fehlenden Langzeitdaten sowie der unzureichend umgesetzten Standardtherapie der OSA.

Fazit

Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der **Zusatznutzen** von Pitolisant zur Verbesserung der Wachheit und Reduktion der EDS bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte, **nicht belegt** ist.

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V. (DGSM): S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen – Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen“: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/063-001l_S3_SBAS_2017-08_2_verlaengert_und_Hinweis_Teil-Aktualisierung_2020-07.pdf (letzter Zugriff: 11. Januar 2022). AWMF-Register Nr. 063/001. Version 2.0, Stand: August 2017.
2. Randerath W, Verbraecken J, de Raaff CAL et al.: European Respiratory Society guideline on non-CPAP therapies for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir Rev* 2021; 30: 210200.
3. Rajesh S, Wonderling D, Simonds AK, Guideline C: Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome and obesity hyperventilation syndrome in over 16s: summary of NICE guidance. *BMJ* 2021; 375: n2360.
4. 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: 1598-1609.
5. 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: 1135-1145.