



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2022015656

Datum 10 mei 2022
Betreft GVS-advies pitolisant (Ozawade®)

Geachte heer Kuipers,

In uw brief van 8 november 2022 (CIBG-21-02768) heeft uw voorganger Zorginstituut Nederland verzocht een toetsing uit te voeren over de vraag of pitolisant (Ozawade®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), deze beoordeling inmiddels afgerond.

Pitolisant met de merknaam Ozwade® is geregistreerd voor het verhogen van de alertheid en het verminderen van overmatige slaperigheid overdag ('excessive daytime sleepiness' - EDS) bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld met een primaire OSA-therapie, zoals continue positieve luchtwegdruk (CPAP), of die deze therapie niet tolereren.

Het Zorginstituut adviseert u om pitolisant (Ozawade®) voor deze indicatie niet op te nemen in het GVS.

Achtergrond

Pitolisant met de merknaam Wakix® is al geregistreerd en vergoed voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van narcolepsie met en zonder kataplexie. Zowel Wakix® als Ozawade® zijn beschikbaar als filmomhulde tabletten van 4,5 mg en 18 mg.

De registratiehouder vraagt opname van Ozawade® op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering voor de indicatie: voor het verhogen van de alertheid en het verminderen van overmatige slaperigheid overdag ('excessive daytime sleepiness' - EDS) bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld met een primaire OSA-therapie, zoals continue positieve luchtwegdruk (CPAP), of die deze therapie niet tolereren.

Weging therapeutische waarde

De effectiviteit van pitolisant bij volwassen patiënten met OSA bij wie EDS niet voldoende is behandeld met een primaire OSA-therapie, zoals CPAP of die deze therapie niet tolereren is onderzocht in één gerandomiseerd vergelijkend onderzoek (de HAROSA I-studie). De resultaten van de HAROSA I-studie laten

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. M. de Vries
T +31 (0)6 110 489 80

Zaaknummer

2019064947

Onze referentie

2022015656

Uw referentie

CIBG-21-02768

Uw brief van

8 november 2021

zien dat pitolisant waarschijnlijk een klinisch relevant effect heeft op de subjectieve uitkomstmaat Epworth Sleepiness Scale (ESS), maar geen klinisch relevant effect op de objectieve OSLEP-test. Volgens het Zorginstituut moet de effectiviteit van geneesmiddelen voor slaapstoornissen worden bepaald aan de hand van zowel een subjectieve uitkomstmaat als een objectieve uitkomstmaat. In de HAROSA I-studie wordt dus alleen een effect op de subjectieve uitkomstmaat ESS-score aangetoond. Daarnaast wordt geen klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven van deze patiënten waargenomen. De beschikbare data, hoewel toereikend voor marktregistratie, laten geen positief oordeel over opname in het verzekerde pakket toe.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
10 mei 2022

Onze referentie
2022015656

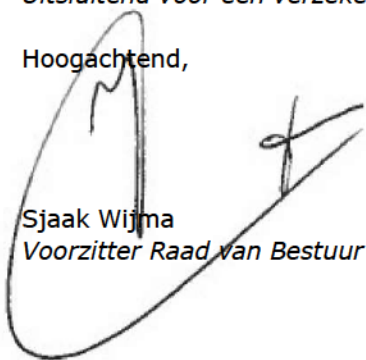
Advies

Zorginstituut Nederland is tot de conclusie gekomen dat pitolisant voor het verhogen van de alertheid en het verminderen van overmatige slaperigheid overdag ('excessive daytime sleepiness' - EDS) bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld met een primaire OSA-therapie, zoals continue positieve luchtdruk (CPAP), of die deze therapie niet tolereren niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Om die reden adviseert het Zorginstituut om pitolisant bij deze indicatie niet op te nemen in het GVS.

Gezien pitolisant onder de merknaam (Wakix®) al wel in het GVS is opgenomen adviseert het Zorginstituut de volgende bijlage 2 voorwaarden op te stellen voor pitolisant:

Uitsluitend voor een verzekerde met narcolepsie

Hoogachtend,


Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur



Farmacotherapeutisch rapport pitolisant (Ozawade®) bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de alertheid bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld met een primaire OSA-therapie of die deze therapie niet tolereren

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 22 april 2022

Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2020031851
Volgnummer	2021022309
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, secretaris AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	mw. N.S. Wartenberg
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Geneesmiddelen

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport pitolisant (Ozawade®) bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de alertheid bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld met een pri | 22 april 2022

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 10

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 13

2.1 Vraagstelling 13

2.2 Zoekstrategie 14

2.3 Selectiecriteria 15

3 Resultaten 17

3.1 Resultaten literatuursearch 17

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 17

3.3 Gunstige effecten interventie 18

3.4 Ongunstige effecten 21

3.5 Ervaring 23

3.6 Toepasbaarheid 23

3.7 Gebruiksgemak 25

4 Eindbeoordeling 27

4.1 Bespreking relevante aspecten 27

4.2 Eindconclusie 28

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 29

5.1 Oud advies 29

5.2 Nieuw advies 29

Bijlage 1: Zoekstrategie 31

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 33

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 35

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 37

Bijlage 5: Baseline tabel 39

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 41

Bijlage 7: GRADE evidence profiel 43

Literatuur 45

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport pitolisant (Ozawade®) bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de alertheid bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld met een pri | 22 april 2022

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
AHI	Apneu Hypopneu Index
ANCOVA	Analysis of covariance
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
EDS	Overmatige slaperigheid overdag (excessive daytime sleepiness)
EMA	European Medicine Agency
EQ-5D	Een gestandaardiseerde vragenlijst voor het meten van de kwaliteit van leven.
ESS	Epworth Sleepiness Scale
EPAR	European public assessment reports
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
MRA	Mandibulair Repositie Apparaat
MMRM	Mixed model repeated measures
NHS	Nervus hypoglossusstimulatie
ODI	Oxygen Desaturation Index
OSA	Obstructieve slaap apneu
OSL	OSLER slaap latentie
OSLER	Oxford Sleep Resistance Test
PLMD	Periodic limb movement disorder
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SPT	Slaappositietraining
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport pitolisant (Ozawade®) bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de alertheid bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld met een pri | 22 april 2022

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van pitolisant (Ozawade®) bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de alertheid bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld met een primaire OSA-therapie of die deze therapie niet tolereren. Pitolisant is daarbij vergeleken met de standaardbehandeling op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

De behandeling met pitolisant bij OSA-patiënten die primaire OSA-therapie gebruiken is onderzocht in de dubbelblinde gerandomiseerde HAROSA I studie. In deze studie werd pitolisant vergeleken met placebo. Op basis van de resultaten van de HAROSA I-studie kan worden geconcludeerd dat pitolisant waarschijnlijk een klinisch relevant effect heeft op de verlaging van de subjectieve ESS-score, maar gezien de ernstige onnauwkeurigheid van de gevonden effecten op de objectieve OSLER-test, kan er geen klinisch relevant effect worden geconcludeerd voor behandeling met pitolisant ten opzichte van placebo op deze uitkomstmaat. Daarnaast heeft pitolisant ten opzichte van placebo geen klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven.

Pitolisant heeft een gunstig veiligheidsprofiel en wordt goed getolereerd door patiënten. Ook waren er in de klinische studies maar weinig patiënten die de behandeling met pitolisant staakten wegens ongunstige effecten.

Aangezien er in de klinische studie geen klinisch relevant effect werd gevonden op de OSLER-test en de kwaliteit van leven kan het Zorginstituut op dit moment geen positief advies geven voor pitolisant bij deze indicatie.

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de alertheid bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld met een primaire OSA-therapie of die deze therapie niet tolereren pitolisant niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 11 april 2022.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport pitolisant (Ozawade®) bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de alertheid bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld met een pri | 22 april 2022

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van pitolisant bij het verminderen van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de alertheid bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld met een primaire OSA-therapie of die deze therapie niet tolereren, t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<i>Stofnaam:</i>	Pitolisant (Ozawade®)
<i>Type toedieningsvorm:</i>	(Ozawade®): Filmomhulde tabletten van 4,5 mg en 18 mg
<i>Geregistreerde indicatie^[1]:</i>	Pitolisant (Ozawade®) is geïndiceerd voor het verhogen van de alertheid en het verminderen van overmatige slaperigheid overdag ('excessive daytime sleepiness', EDS) bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld met een primaire OSA-therapie, zoals continue positieve luchtdruk (CPAP), of die deze therapie niet tolereren.
<i>Claim van de fabrikant:</i>	Pitolisant heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de standaardtherapie voor de behandeling van patiënten die ondanks primaire OSA-therapie en optimale OSA zorg residuele EDS ervaren.
<i>Doseringsadvies^[1]:</i>	De aanbevolen startdosering is 4,5 mg pitolisant een maal per dag. Afhankelijk van de reactie en de tolerantie mag de dosering wekelijks in stappen verhoogd worden tot een maximale dosis van 18 mg per dag. Pitolisant moet in de ochtend tijdens het ontbijt worden ingenomen.
<i>Samenstelling^[1]:</i>	Pitolisant (Ozawade®): Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg of 20 mg pitolisanhydrochloride wat overeenkomt met respectievelijk 4,45 mg of 17,8 mg pitolisant.
<i>Werkingsmechanisme^[1]:</i>	Pitolisant is een oraal actieve histamine H3-receptorantagonist/inverse agonist die door blokkering van histamine-autoreceptoren de activiteit bevordert van histaminerge neuronen van de hersenen, een groot arousalstelsel met wijdverspreide projecties naar alle delen van de hersenen. Pitolisant moduleert ook verschillende neurotransmittersystemen, waardoor de afgifte van acetylcholine, noradrenaline en dopamine in de hersenen wordt verhoogd.
<i>Bijzonderheden:</i>	Op dit moment is pitolisant onder de merknaam Wakix® opgenomen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Wakix® is geregistreerd voor behandeling van volwassenen patiënten met narcolepsie met of zonder kataplexie. Voor deze indicatie heeft het Zorginstituut in 2019 een beoordeling uitgevoerd op basis waarvan pitolisant onder de merknaam Wakix® is toegelaten tot het GVS ^[2] .

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Obstructieve slaapapneu (OSA) is een slaap-gerelateerde ademhalingsstoornis waarbij frequente ademstilstanden (ademstops) het normale slaappatroon verstoren. Deze ademstops kunnen optreden doordat de spieren tijdens de slaap ontspannen waardoor de tong en zachte delen in de keel de ademhaling kunnen blokkeren. Er kan hierbij sprake zijn van een complete obstructie (apneu) of partiële obstructie (hypopneu) van de bovenste luchtweg. Door de ademstilstand daalt het zuurstofgehalte in het bloed. De ademhaling kan pas worden hervat na een ontwaakreactie ('arousal') waarbij de blokkade van de luchtweg wordt opgeheven en de normale ademhaling wordt hervat. Deze ademstops kunnen meerdere keren per nacht plaatsvinden. De mate waarin de slaap verstoord wordt, is afhankelijk van de frequentie en de duur van de ademstops. Deze verstoorde slaap kan ervoor zorgen dat het lichaam zich gedurende de nacht onvoldoende herstelt.^[3, 4]

1.2.2 Symptomen en ernst

Het meest voorkomende symptoom van OSA is overmatige slaperigheid overdag ('*excessive daytime sleepiness*' (EDS)). Dit houdt in dat patiënten zich de hele dag door slaperig voelen en episodes van onbedwingbare slaap kennen. Daarnaast wordt EDS vaak geassocieerd met vermoeidheid, verminderde aandacht en alertheid, lethargie en prikkelbaarheid gedurende de dag. Deze symptomen verstoren het dagelijks functioneren van de patiënt en zijn van invloed op de kwaliteit van leven. Door de verminderde alertheid overdag hebben patiënten met OSA en EDS een grotere kans om betrokken te raken bij een verkeersongeval. Het verstoorde slaappatroon kan daarnaast ook zorgen voor een verstoring van de cardiovasculaire en metabole functies. Bovendien kan OSA ook een mogelijke risicofactor zijn voor hypertensie en cardiovasculaire morbiditeit.^[3, 4]

De ernst van OSA kan sterk variëren en deze is afhankelijk van de frequentie van de ademstops en de mate van EDS.^[4, 3]

1.2.3 Prevalentie en incidentie

De prevalentie van symptomatische OSA in de algemene populatie is onbekend. Er zijn geen cijfers bekend over het aantal bestaande gevallen en het aantal nieuwe gevallen van OSA in Nederland. In Zwitsers onderzoek werd een prevalentie van OSA gevonden bij 49,7% van de mannen en 23,4% van de vrouwen in een algemene populatie van volwassenen met een leeftijd tussen de 40 en 85 jaar. De prevalentie in Nederland wordt geschat tussen de 315.000 tot 500.000 patiënten. Hoogstwaarschijnlijk is hier sprake van een onderschatting en zijn er in Nederland meer patiënten met symptomatische OSA.^[3]

OSA komt vaker voor bij mannen dan bij vrouwen en komt ook vaak voor in combinatie met andere chronische aandoeningen, zoals hypertensie, stemmingsstoornissen, cognitieve disfunctie, coronaire hartziekte, hartfalen, atriumfibrilleren, beroerte en diabetes mellitus type 2. Obesitas is een risicofactor voor OSA.^[3, 4]

1.2.4 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

De behandeling van OSA staat beschreven in de Nederlandse richtlijn obstructief slaapapneu (OSA) bij volwassenen uit 2018. Er zijn verschillende behandelopties voor patiënten met OSA en deze worden in overleg met de patiënt ingezet. Het primaire doel van de behandeling van OSA is het verminderen van slaperigheidsklachten overdag, het verbeteren van kwaliteit van leven, het verlagen

van de Apneu Hypopneu Index (AHI) en het verlagen van de Oxygen Desaturation Index (ODI). Hierbij worden therapieën als 'Continuous Positive Airway Pressure' (CPAP), Mandibulair Repositie Apparaat (MRA), slaappositietraining (SPT), KNO-ingrepen, kaakoperaties, nervus hypoglossusstimulatie (NHS) en (gecombineerde) leefstijlinterventies ingezet als primaire OSA-therapie. Op dit moment is er in de huidige richtlijn nog geen plaats voor de medicamenteuze behandeling van de EDS klachten.^[4, 3]

De beroepsgroep heeft aangegeven dat zij een plaats ziet voor pitolisant bij patiënten die ondanks optimale OSA-therapie nog residuale EDS klachten ervaren. Hierbij ligt de nadruk op het feit dat de patiënten eerst zo optimaal mogelijk behandeld moeten worden met primaire OSA-therapie, alvorens pitolisant kan worden voorgeschreven. Daarbij dient ook rekening te worden gehouden met het bevorderen van therapietrouw en het uitsluiten dan wel behandelen van andere relevante oorzaken van EDS zoals een slechte slaaphygiëne of stemmingsstoornissen. Pitolisant is namelijk geen behandeling voor OSA, maar zorgt ervoor dat de klachten van EDS verminderen. Pitolisant wordt daarom dan in principe ook alleen gecombineerd met primaire OSA-therapie. Daarom vindt de beroepsgroep dat pitolisant enkel kan worden voorgeschreven door een gespecialiseerde somnoloog. Ook stelt de beroepsgroep dat patiënten die primaire OSA-therapie weigeren in principe niet in aanmerking zouden moeten komen voor pitolisant.

Op dit moment zijn er voor EDS bij volwassen OSA-patiënten die primaire OSA-therapie gebruiken nog geen andere medicamenteuze behandelingen beschikbaar^[3]. Daarom zal in deze beoordeling pitolisant vergeleken worden met placebo.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport pitolisant (Ozawade®) bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de alertheid bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld met een pri | 22 april 2022

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van pitolisant (Ozawade®) bij het verminderen van EDS en het verbeteren van de alertheid bij volwassen patiënten met OSA bij wie EDS niet voldoende is behandeld met een primaire OSA-therapie of die deze therapie niet tolereren, vergeleken met de standaardbehandeling?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Als aanvulling op de standaardbehandeling bij: Volwassen OSA-patiënten met EDS ondanks adequate primaire OSA-therapie
Interventie	Pitolisant
Controle-interventie	Placebo
Cruciale uitkomsten	<p>Gunstige effecten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epworth sleepiness scale (ESS) score • Oxford Sleep Resistance Test (OSLER) • Kwaliteit van leven (EQ-5D) <p>Ongunstige effecten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten • Stakers als gevolg van ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Voor de gunstige effecten is volgens de Nederlandse richtlijn obstructief slaapapneu (OSA) bij volwassenen ^[3] een follow-up duur van minstens 3 maanden vereist en voor de ongunstige effecten is volgens de EMA ^[5] een follow-up duur van minstens 12 maanden vereist.
Studiedesign	Een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde klinische studie (RCT) is gewenst en haalbaar.

2.1.2 Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Gunstige effecten

Epworth sleepiness scale (ESS)

Volgens de CHMP richtlijn moet de effectiviteit van geneesmiddelen voor slaapstoornissen altijd worden bepaald met een subjectieve uitkomstmaat en een objectieve uitkomstmaat^[6]. De ESS is de meest gebruikte subjectieve uitkomstmaat voor het meten van EDS bij OSA-patiënten en om deze reden beschouwt het Zorginstituut dit dan ook als een cruciale uitkomstmaat. De ESS is een eenvoudige vragenlijst om de mate van EDS te bepalen^[7]. Deze vragenlijst wordt door de patiënt zelf ingevuld en is daarom subjectief. Er worden 8 vragen beantwoord en hieruit volgt een score van 0-24^[7]. Een score van 0-10 wordt beschouwd als normaal, 9 tot 12 als milde, 13 tot 15 als matige en hoger dan 15 als ernstige slaperigheid.

Klinische relevantiegrens: In de pivotal studies uit de EPAR wordt 3 punten verschil in de ESS score als klinisch relevant beschouwd^[8, 5]. De beroepsgroep heeft aangegeven dat uit recente analyses blijkt dat een verschil van 2 punten als klinisch

relevant kan worden beschouwd en dit is ook opgenomen in de Nederlandse richtlijn obstructief slaapapneu bij volwassenen^[9, 10]. Het Zorginstituut hanteert om die reden een klinische relevantiegrens voor de ESS score van 2 punten verschil.

Oxford Sleep Resistance Test (OSLER)

De OSLER-test is een objectieve test om de mate van alertheid en EDS te bepalen^[11]. In deze test wordt de patiënt gevraagd om wakker te blijven en om een knop aan te raken telkens wanneer er een zwak licht flitst^[11-13]. In de studies met pitolisant bestond de test uit 3 sessies van elk 40 minuten^[13]. Elke drie seconden was er een lichtflits. De test werd beëindigd als er zeven keer achtereenvolgend niet op de flits werd gereageerd en vermoed werd dat de patiënt 21 seconden had geslapen^[11-13]. De uitkomst van de OSLER-test kan variëren van 0 tot 40 minuten. Een lagere score betekent dat de patiënt tijdens de test eerder in slaap is gevallen. In de HAROSA I studie werd voor de OSLER-test de ratio voor de slaaplatentie (OSL) bepaald tussen de eerste en de laatste meting van het onderzoek (Ratio OSL bezoek 6/bezoek 2). Een ratio groter dan 1 betekent dat de patiënten bij de tweede test een betere slaaplatentie hadden en dus minder snel in slaap vielen tijdens de OSLER-test. Aangezien in de CHMP-richtlijn naast een subjectieve test ook een objectieve test voor de klachten wordt aangeraden, wordt net als de ESS-score ook de OSLER-test beschouwd als een cruciale uitkomstmaat.

Klinische relevantiegrens: niet vastgesteld.

Kwaliteit van leven

De kwaliteit van leven wordt door het Zorginstituut beschouwd als een cruciale uitkomstmaat. Voor de generieke kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar zoals de EQ-5D. In de EQ-5D wordt de kwaliteit van leven beoordeeld aan de hand van vijf dimensies (mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie). In de HAROSA I studie werd gebruik gemaakt van de EQ-5D VAS. De EQ-5D VAS score heeft een range van 0-100 waarbij een hogere score duidt op een betere kwaliteit van leven.

Klinische relevantiegrens: niet vastgesteld.

Ongunstige effecten

De uitkomstmaten 'Incidentie ernstige studiemedicatie gerelateerde ongunstige effecten' en 'het percentage stakers wegens ongunstige effecten' zijn volgens het Zorginstituut cruciaal en wegen het zwaarste mee in de beoordeling van ongunstige effecten.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

2.2

Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in november 2021 een literatuursearch gedaan naar publicaties over het effect van pitolisant op het verbeteren van de waakzaamheid en het verminderen van overmatige slaperigheid overdag (EDS) bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) die EDS symptomen hebben ondanks OSA-therapie of die OSA-therapie niet verdragen. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de

productkenmerken (SmPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

2.3

Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Gerandomiseerde placebogecontroleerde studies van pitolisant bij OSA-patiënten met residuale EDS ondanks optimale OSA-therapie of die OSA-therapie niet verdragen.

De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

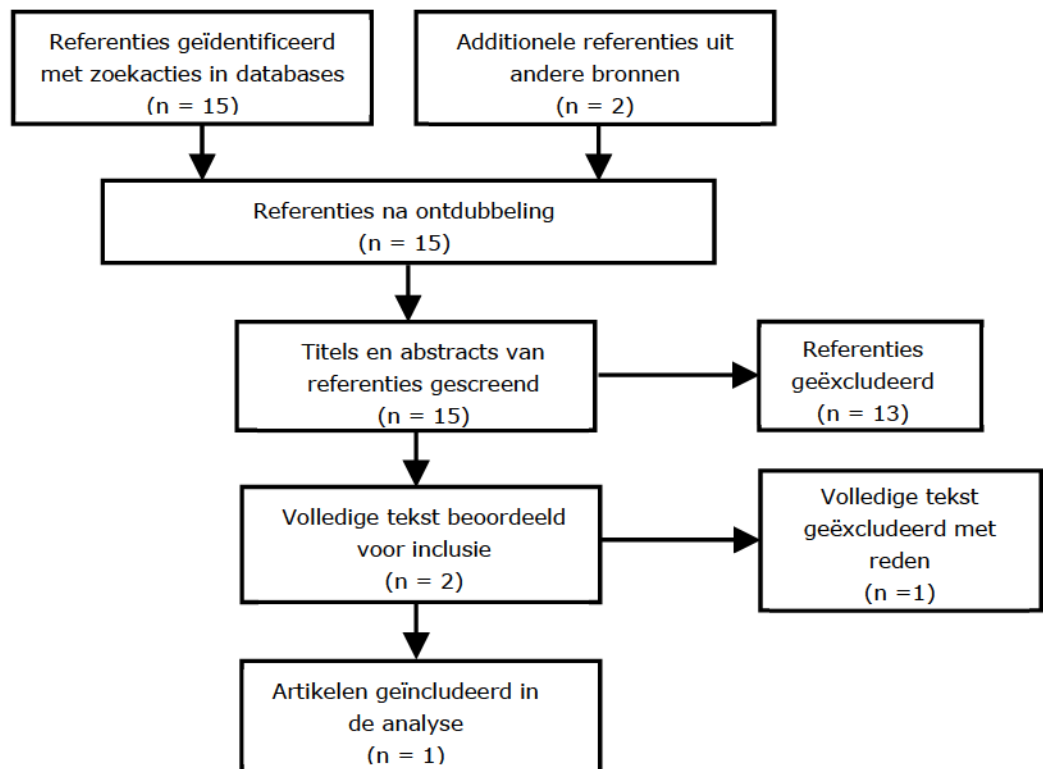
- Observationele studies.
- (Conference) Abstracts
- Verwijzingen naar studieregistraties
- Niet systematische reviews
- Case reports
- Niet gepubliceerde studies

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport pitolisant (Ozawade®) bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de alertheid bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld met een pri | 22 april 2022

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 15 referenties, waarvan 1 gepubliceerde studie voldeed aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

HAROSA I^[8]

HAROSA I is een dubbelblinde, multicenter, gerandomiseerde placebogecontroleerde fase III studie. In deze studie werden de effectiviteit en veiligheid van pitolisant vergeleken met placebo bij OSA-patiënten die CPAP-therapie gebruiken en die ondanks deze therapie nog EDS klachten ervaren. Patiënten waren 18 jaar en ouder en hadden minstens drie maanden persisterende EDS ondanks dat zij behandeld werden met CPAP-therapie voor minimaal 4 uur per nacht. Daarnaast hadden patiënten een Apneu Hypopneu Index (AHI) van 10 of lager, een ESS score van minstens 12 en een periodic limb movement disorder (PLMD) arousal index van 10 of lager. De AHI is het aantal ademstops of sterk verminderde ademhalingen per uur slaap. Een AHI van 0-5 wordt beschouwd als normaal, 5-15 als lichte, 15-30 als matige en hoger dan 30 als ernstige slaapapneu. De PLMD arousal index is het aantal periodieke onwillekeurige bewegingen van de ledematen per uur slaap. Een hogere PLMD arousal index kan duiden op een PLMD stoornis zoals het restless legs syndroom die op zich zelf staand ook de slaap kan verstoren en EDS kan veroorzaken. ^[8, 5]

Patiënten werden random ingedeeld in twee behandelarmen (pitolisant of placebo) en hierbij was de verhouding 3:1. In deze studie gebruikten patiënten een keer per dag in de ochtend een capsule met pitolisant of placebo. In de eerste week gebruikten patiënten 5 mg pitolisant per dag, in de tweede week kon dit worden verhoogd naar 10 mg pitolisant per dag en in de derde week kon dit verder worden verhoogd naar 20 mg pitolisant per dag. De dosering werd verhoogd op geleide van effect en tolerantie. De follow-up duur van deze studie was 12 weken.^[8, 5]

De primaire uitkomstmaat was de verandering in de ESS-score ten opzichte van de baseline. De verandering in de OSLER-test, de kwaliteit van leven (EQ-5D) en de veiligheid waren secundaire uitkomstmaten in deze studie.^[8]

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studie.

3.3 **Gunstige effecten interventie**

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, redelijk, laag of zeer laag zijn.

ESS score

In de HAROSA I studie was na 12 weken de ESS score ten opzichte van de baselinewaarde gemiddeld 5,5 punten lager (95% BI -6,2 tot -4,9) in de pitolisant groep en 2,8 punten lager (95% BI -4,3 tot -1,2) in de placebo groep. Het gemiddeld verschil (MD) tussen pitolisant en placebo was -2,6 punten (95% BI -3,9 tot -1,4, P<0,001). Het gevonden verschil in effect was wel groter dan de klinische relevantiegrens van 2 punten, maar was niet lager dan de in de studie gehanteerde klinische relevantiegrens van 3 punten. In de studie werd dus een verlaging van de ESS score ten opzichte van placebo van minstens 3 punten verwacht, maar dit werd niet bereikt.^[8, 5]

Gradeconclusie:

Pitolisant heeft ten opzichte van placebo waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) een klinisch relevant effect op de verlaging van de ESS score bij OSA-patiënten met EDS die CPAP-therapie gebruiken.

OSLER-test

Voor de OSLER-test is de ratio voor de slaaplatentie (OSL) bepaald tussen de eerste en de laatste meting van het onderzoek (Ratio OSL bezoek 6/bezoek 2). Een ratio groter dan 1 betekent dat de patiënten bij de tweede test een betere slaaplatentie hadden en dus minder snel in slaap vielen tijdens de OSLER-test. In de HAROSA I studie was de gemiddelde ratio voor de slaaplatentie 1,442 (range 0,30 tot 13,25) in de pitolisant groep en 1,219 (range 0,29 tot 4,29) in de placebo groep^[8, 5]. Het is onzeker of dit verschil statistisch significant is^[5]. In de EPAR en het CSR-rapport

wordt vermeld dat er drie verschillende statistische analyses zijn uitgevoerd voor deze uitkomstmaat^[5]. Statistische analyses zijn uitgevoerd met mixed model repeated measures (MMRM) ($p=0,05$), t-test ($p=0,076$) en ANCOVA ($p=0,147$)^[5]. De intervallen van de ratio's voor de slaaplatentie van de afzonderlijke behandelarmen overlappen. Door het ontbreken van de standaarddeviaties is het niet mogelijk om het gemiddeld verschil en de daarbij behorende betrouwbaarheidsintervallen te berekenen. Daarnaast is er discrepantie tussen de verschillende statistische analyses. Aangezien het aannemelijk is dat het betrouwbaarheidsinterval van het gevonden effect zowel de grens van geen effect, als de klinische relevantiegrens doorkruist, is het gevonden effect erg onnauwkeurig en kan er niet worden geconcludeerd dat er sprake is van een klinisch relevant effect.

Gradeconclusie:

Pitolisant heeft ten opzichte van placebo mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) geen klinisch relevant effect op de OSLEP-test bij OSA-patiënten met EDS die CPAP-therapie gebruiken.

Kwaliteit van leven

In de HAROSA I studie werd de kwaliteit van leven gemeten met de EQ-5D vragenlijst. Na 12 weken was de EQ-5D score ten opzichte van de baselinewaarde gemiddeld 5,5 punten hoger (95% BI 3,32 tot 7,67) in de pitolisant groep en 3,5 punten hoger (95% BI -1,34 tot 8,34) in de placebo groep. Het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD) tussen pitolisant en placebo was 0,12 (95% BI -0,17 tot 0,41). Dit verschil was niet statistisch significant en ook niet klinisch relevant.^[8]

Gradeconclusie:

Pitolisant heeft ten opzichte van placebo (bewijs van hoge kwaliteit) geen klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven bij OSA-patiënten met EDS die CPAP-therapie gebruiken.

3.3.1

Overige overwegingen

Overeenkomst met Nederlandse populatie OSA-patiënten

De beroepsgroep heeft aangegeven dat zij vooral een plaats voor pitolisant ziet bij patiënten die ondanks een optimale OSA-behandeling last houden van EDS. Zij geven nadrukkelijk aan dat het belangrijkste doel van de behandeling moet zijn om OSA te verminderen. De vermindering van OSA zal er dan voor zorgen dat patiënten een betere nachtrust krijgen en dus minder last houden van EDS^[3].

In Nederland bestaat de primaire OSA-therapie uit meer dan alleen CPAP-therapie^[3, 4]. Patiënten die een andere primaire OSA-therapie gebruikten dan CPAP-therapie werden in de HAROSA I studie geëxcludeerd en kwamen dus niet in aanmerking om deel te nemen aan het onderzoek^[8]. De beroepsgroep heeft aangegeven dat patiënten die met een primaire OSA-therapie anders dan CPAP-therapie behandeld zijn in principe niet verschillen van patiënten die met een optimale CPAP-therapie behandeld zijn. Zij verwachten dat pitolisant eenzelfde effect heeft bij deze patiëntengroep.

Daarnaast werden in de HAROSA I studie ook patiënten met morbide obesitas (BMI ≥ 40 kg/m²) uitgesloten van deelname aan het onderzoek^[8]. Patiënten met obesitas hebben echter wel een grotere kans op OSA^[3]. Daarom is het aannemelijk dat ook patiënten met morbide obesitas in Nederland behandeld zullen worden met pitolisant ondanks het feit dat er geen gegevens bekend zijn over de effectiviteit bij deze patiëntengroep. De beroepsgroep geeft aan dat het klopt dat deze patiënten inderdaad niet zijn meegenomen in de studie, maar dat dit maar een klein deel van

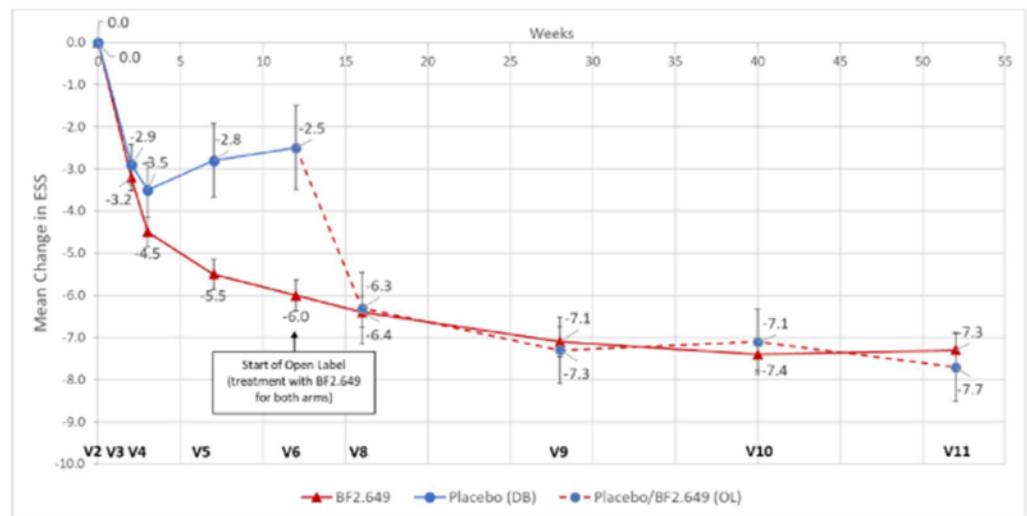
de OSA-populatie betreft. Daarnaast geeft de beroepsgroep aan dat zij zich er in zou kunnen vinden om patiënten met morbide obesitas voorlopig uit te sluiten voor vergoeding van pitolisant en deze patiënten eerst in het kader van onderzoek met pitolisant te behandelen.

In de Nederlandse richtlijn wordt er gestreefd naar 6 uur CPAP-therapie per nacht en in dezelfde richtlijn wordt therapietrouw gedefinieerd als het gebruik van minstens 4 uur CPAP-therapie gedurende ten minste 5 nachten per week^[3]. Patiënten in de HAROSA I studie werd opgedragen om minstens 4 uur CPAP-therapie per nacht te gebruiken^[8]. Dit is lager dan de streefwaarde van 6 uur CPAP-therapie per nacht, maar omvat wel patiënten die worden gezien als therapietrouw. Echter blijft het daarmee wel de vraag of deze patiënten zo optimaal mogelijk behandeld worden met CPAP-therapie en in hoeverre een optimalere CPAP-therapie niet zou kunnen helpen om de residuale EDS te verminderen^[8]. Dit wordt ook gesteld door de onderzoekers in de HAROSA I studie die aangeven dat een behandeling met 7 uur CPAP-therapie per nacht mogelijk beter zou zijn voor deze groep patiënten. De onderzoekers gaven aan dat zij niet verwachten dat er een ander effect zou zijn bij een optimalere CPAP-therapie aangezien de effectiviteit van pitolisant bij OSA patiënten met CPAP-therapie overeenkwam met de effectiviteit van pitolisant bij OSA-patiënten die CPAP-therapie weigerden^[8]. Ook geeft de beroepsgroep aan dat de studies zijn uitgevoerd in gerenommeerde slaapklinieken en dat er daarom vanuit moet worden gegaan dat de CPAP therapie was geoptimaliseerd voor de patiënt. Om deze reden stelt de beroepsgroep dat de studiepopulatie uit de HAROSA I studie overeenkomt met de Nederlandse situatie.

Op basis van de onderbouwing vanuit de beroepsgroep is het aannemelijk dat de patiëntenpopulatie uit de HAROSA I studie niet wezenlijk verschilt van de OSA-patiënten die in Nederland behandeld zullen worden met pitolisant. Echter is de vraag of OSA-patiënten met morbide obesitas überhaupt in aanmerking zouden moeten komen voor de vergoeding van pitolisant vanwege het gebrek aan bewijs voor deze specifieke patiëntengroep.

Lange termijn data: HAROSA I open-label extensiestudie

In de open-label rollover extensiestudie van de HAROSA I studie is de lange termijn effectiviteit van pitolisant gemeten. Na 40 weken was er een verandering in de ESS score van -1,2 punt (95% BI -1,7 tot -0,7) ten opzichte van de laatste meting in de HAROSA I studie (Figuur 1). Hieruit kan worden geconcludeerd dat het effect van pitolisant op de ESS score ook op de lange termijn behouden blijft. Vanwege het ontbreken van een controlegroep in deze studie is het niet mogelijk om het placebogecontroleerde effect te bepalen en blijft er dus onzekerheid over het placebogecontroleerde effect op de lange termijn. Daarnaast zijn er op dit moment ook nog geen langetermijngegevens bekend voor de secundaire uitkomstmaten zoals de kwaliteit van leven en de OSLER-test.^[5]



Figuur 1 Verandering in de ESS score ten opzichte van baselinewaarde bij OSA-patiënten die CPAP-therapie gebruiken na een periode van 52 weken in de HAROSA I studie en de open-label extensiestudie.^[5]

3.4

Ongunstige effecten

Tabel 2: Ongunstige effecten van Pitolisant bij volwassen patiënten met OSA die CPAP-therapie gebruiken.

Pitolisant ^[1]	
meest frequent	Zeer vaak (≥1/10): Hoofdpijn.
	Vaak (≥ 1/100, < 1/10): Slapeloosheid, angststoornissen, slaapstoornissen, draaiduizeligheid, hypertensie, misselijkheid, braken, buikpijn, abdominaal ongemak, diarree, pijn en ongemak.
ernstig	-

Incidentie van interventie-gerelateerde ongunstige effecten

In de HAROSA I studie had 26,8% (49/183) van de patiënten in de pitolisant groep en 19,7% (12/61) van de patiënten in de placebo groep last van interventie-gerelateerde ongunstige effecten^[8]. De RR voor therapie-gerelateerde ongunstige effecten in de HAROSA I studie was 1,36 (95% BI 0,78 tot 2,38). De meerderheid van de bijwerkingen waren mild tot matig ernstig van aard^[8]. Het meest gerapporteerde ongunstige effect in beide groepen was hoofdpijn^[8]. Slapeloosheid werd relatief vaker gerapporteerd door patiënten die behandeld werden met pitolisant (9%) dan door patiënten die behandeld werden met placebo (3%)^[8]. In tabel 2 staan de meest gerapporteerde en ernstige ongunstige effecten van pitolisant weergegeven zoals deze vermeld staan in de SmPC.

Incidentie ernstige ongunstige effecten

In de HAROSA I studie had 1,1% (2/183) van de patiënten in de pitolisant groep en geen van de patiënten in de placebo groep last van ernstige ongunstige effecten (SAE). Er werden in beide behandelarmen geen interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten waargenomen. Om die reden heeft het Zorginstituut besloten om gebruik te maken van de ernstige ongunstige effecten in plaats van de therapie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten. Voor de ernstige ongunstige effecten werd in de HAROSA I studie een RR gevonden van 1,68 (95% BI 0,08 tot 34,62).

Het gevonden verschil was dus niet statistisch significant.^[8]

Gradeconclusie:

Het is onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit) of de behandeling met pitolisant kan resulteren in een klinisch relevant verschil in het optreden van het aantal ernstige ongunstige effecten (SAE) vergeleken met placebo bij OSA-patiënten met EDS die CPAP-therapie gebruiken.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

In de HAROSA I studie stakte 2,2% (4/183) van de patiënten in de pitolisant groep en 3,3% (2/183) van de patiënten in de placebo groep de behandeling wegens ongunstige effecten. De RR van pitolisant ten opzichte van placebo komt daarmee uit op 0,67 (95% BI 0,13 tot 3,55). Dit was dus niet statistisch significant.^[8]

Gradeconclusie:

Het is onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit) of de behandeling met pitolisant kan resulteren in een klinisch relevant effect op het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten vergeleken met placebo bij OSA-patiënten met EDS die CPAP-therapie gebruiken.

3.4.1

Overige overwegingen

Lange termijn veiligheid

In de open-label rollover extensiestudie van de HAROSA I studie werd de lange termijn veiligheid van pitolisant gemeten. In deze studie had één patiënt last van een interventie-gerelateerd ernstig ongunstig effect. Daarnaast waren er in de extensiestudie 16 patiënten (3,4%) die de behandeling stakten vanwege ongunstige effecten. Uit de extensiestudie blijkt dat ook op de lange termijn pitolisant relatief veilig is en goed verdragen wordt door patiënten. Er blijft echter wel onzekerheid over het placebogecontroleerde effect van pitolisant op de lange termijn.^[5]

Gepoolde analyse van ongunstige effecten voor alle indicaties

In de EPAR van pitolisant worden de gegevens vermeld van een gepoolde analyse. Deze gepoolde analyse bevat de gegevens uit alle studies van pitolisant ongeacht de indicatie. Deze gepoolde analyse bevat dus de data van zowel de narcolepsie-patiënten als de OSA-patiënten. Uit de gegevens van de gepoolde analyse blijkt dat 0,5% (5/1043) van de patiënten in de pitolisant groep en 1,5% (7/475) van de patiënten in de placebo groep last had van ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten. Daarnaast stakte 6,0% (63/1043) van de patiënten in de pitolisant groep en 5,3% (25/475) in de placebo groep de behandeling vanwege ongunstige effecten. De behandeling met pitolisant lijkt niet te zorgen voor aanzienlijk meer ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten dan placebo. Ook zijn er geen aanzienlijke verschillen in het percentage stakers wegens ongunstige effecten vergeleken met placebo. De gegevens uit deze gepoolde analyse komen overeen met de gegevens over de ongunstige effecten die gevonden werden in de HAROSA I studie.^[5]

3.5

Ervaring

De ervaring met Pitolisant is weergegeven in tabel 3. Pitolisant is sinds 2016 op de markt onder de merknaam Wakix®. Wakix® is een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor narcolepsie. Ozawade® is in 2021 door EMA toegelaten op de markt.

Tabel 3: Ervaring met pitolisant.

<i>pitolisant⁽¹⁾</i>	
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>	X (2016 (Wakix®) en 2021 (Ozawade®))
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>	

3.6

Toepasbaarheid

In deze paragraaf wordt een overzicht gegeven van de toepasbaarheid van pitolisant. Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC^[1].

Contra-indicaties

Het gebruik van pitolisant is gecontra-indiceerd voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) en voor patiënten die borstvoeding geven.

Specifieke groepen

Ouderen

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van pitolisant bij ouderen. Ouderen die pitolisant gebruiken, hebben vaker last van slaperigheid. Om deze reden wordt er geadviseerd om de dosering van pitolisant bij ouderen aan te passen op basis van de individuele respons en bijwerkingen.

Nierfunctiestoornis

Voor nierfunctiestoornissen is geen dosisaanpassing van pitolisant noodzakelijk.

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een milde leverfunctiestoornis. Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B) wordt in het opbouwschema gebruik gemaakt van eventuele dosisverhoging elke twee weken in plaats van een dosisverhoging elke week en daarbij dient de dosering te worden aangepast op basis van individuele respons en bijwerkingen. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) is het gebruik van pitolisant gecontra-indiceerd.

Kinderwens, zwangerschap en borstvoeding

Er wordt voor pitolisant geadviseerd om dit geneesmiddel niet te gebruiken tijdens zwangerschap of borstvoeding. Daarnaast wordt geadviseerd om pitolisant alleen voor te schrijven aan vrouwen die effectieve anticonceptie toepassen tot ten minste 21 dagen na stopzetten van de behandeling met pitolisant. Pitolisant kan de werkzaamheid van alle hormonale anticonceptie verminderen. Daarom moet er voor deze vrouwen worden gezocht naar een alternatieve anticonceptiemethode.

Interacties

Het gelijktijdig gebruik van tri- of tetracyclische antidepressiva of antihistaminica met pitolisant wordt afgeraden aangezien deze middelen de werkzaamheid van pitolisant kunnen verminderen. Om deze reden wordt ook het gelijktijdig gebruik

met antihistaminica (H1-receptorantagonisten) die de bloed-hersenbarrière passeren, afgeraden.

Pitolisant kan in hoge doseringen zorgen voor milde tot matige verlenging van het QT-interval, daarom zal bij gelijktijdige behandeling met QT-verlengers of geneesmiddelen die kans op repolarisatiestoornissen verhogen, de behandeling zorgvuldig moeten worden gemonitord.

Pitolisant wordt gemetaboliseerd door CYP2D6 en in mindere mate ook door CYP3A4. CYP2D6-remmers en CYP3A4-remmers kunnen de plasmaconcentratie van pitolisant verhogen en om die reden kan het nodig zijn dat de dosering van pitolisant moet worden aangepast. CYP3A4 inductoren kunnen het metabolisme van pitolisant versnellen en daarom moet de behandeling van pitolisant in combinatie met een sterke CYP3A4-inductor worden gemonitord en ook hierbij kan een dosisaanpassing noodzakelijk zijn. Probenacide kan de plasmaconcentratie van pitolisant verlagen en daardoor is ook bij gelijktijdig gebruik van probenacide mogelijk een dosisaanpassing noodzakelijk.

Pitolisant is een zwakke CYP3A-inductor en een remmer van OCT-1. Daarom moet de combinatie van pitolisant met CYP3A4-substraten met een smal therapeutisch gebied worden vermeden. Bij het gelijktijdig gebruik met andere CYP3A4-substraten, CYP2C-substraten, P-gp-substraten, OCT1-substraten en UGT-substraten moet de werkzaamheid van het substraat nauwlettend worden gevolgd. Daarnaast verlaagt pitolisant ook de blootstelling aan orale anticonceptiva en olanzapine.

Waarschuwingen en voorzorgen

Pitolisant moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een psychiatrische voorgeschiedenis. Pitolisant zorgt bij deze groep patiënten mogelijk voor suïcidale gedachten.

Pitolisant moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met ernstige epilepsie.

In een specifieke studie vertoonde pitolisant geen of een zeer laag signaal duidend op misbruik bij de huidige therapeutische dosis van 36 mg en bij doses tot 216 mg. Hierdoor is de kans op misbruik voor pitolisant erg laag. Ook werden er tijdens de klinische studies geen rebound-effecten gemeld. Echter wordt wel geadviseerd om de stopzetting van de behandeling te volgen.

3.7

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van Pitolisant is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van pitolisant.

<i>Pitolisant⁽¹⁾</i>	
Toedieningswijze	Oraal
Toedieningsfrequentie	1 maal daags

Pitolisant moet dagelijks worden ingenomen. De tabletten worden 's morgens bij het ontbijt als één dosis ingenomen.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport pitolisant (Ozawade®) bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de alertheid bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld met een pri | 22 april 2022

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

De effectiviteit van pitolisant bij de behandeling van EDS bij volwassen OSA-patiënten die CPAP-therapie gebruiken is onderzocht in een dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde fase III studie (HAROSA I). In deze studie werd de effectiviteit en veiligheid van pitolisant vergeleken met placebo. Volgens het Zorginstituut moet de effectiviteit van geneesmiddelen voor slaapstoornissen worden bepaald aan de hand van zowel een subjectieve uitkomstmaat en een objectieve uitkomstmaat. In de HAROSA I studie zijn de subjectieve ESS-score en de objectieve OSLER-test gebruikt om de mate van effect van de behandeling met pitolisant te meten. Het Zorginstituut ziet de ESS, de OSLER-test en QoL als cruciale uitkomstmaten in deze beoordeling. Op basis van de resultaten van deze HAROSA I-studie kan worden geconcludeerd dat pitolisant waarschijnlijk een klinisch relevant effect heeft op de verlaging van de subjectieve ESS-score, maar gezien de ernstige onnauwkeurigheid van de gevonden effecten op de objectieve OSLER-test, kan er geen klinisch relevant effect worden geconcludeerd voor behandeling met pitolisant ten opzichte van placebo op deze uitkomstmaat. Daarnaast heeft pitolisant ten opzichte van placebo geen klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven.

De veiligheid van pitolisant bij OSA-patiënten die CPAP-therapie gebruiken, is gemeten in de HAROSA I studie. In deze studie was de incidentie van ernstige ongunstige effecten gering en daarnaast waren er in beide behandelgroepen nauwelijks patiënten die de behandeling staakten wegens ongunstige effecten. Ook werden er voor beide groepen geen ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten waargenomen. Vanwege het lage aantal events en de brede betrouwbaarheidsintervallen is het onzeker of pitolisant vergeleken met placebo een klinisch relevant effect heeft op de incidentie van ernstige ongunstige effecten en het aantal stakers wegens ongunstige effecten. Een gepoolde analyse voor alle indicaties waarbij pitolisant gebruikt kan worden, laat zien dat er nauwelijks een verschil in de incidentie van ernstige interventie-gerelateerde effecten is ten opzichte van placebo. Ook het aantal patiënten dat staakte wegens ongunstige effecten was ongeveer gelijk in de beide groepen. Om die reden kan er worden geconcludeerd dat pitolisant goed getolereerd wordt door patiënten en relatief weinig ernstige ongunstige effecten veroorzaakt.

De ervaring met pitolisant is op dit moment voldoende. De toepasbaarheid en het gebruiksgemak zijn acceptabel.

Vanwege het ontbreken van een klinisch relevant effect op de OSLER-test en de kwaliteit van leven vergeleken met placebo kan het Zorginstituut op dit moment geen positief advies geven voor pitolisant. Het is volgens het Zorginstituut onduidelijk of een effect op de ESS score in enige mate bijdraagt aan het verbeteren van de kwaliteit van leven bij OSA-patiënten. De verwachting zou zijn dat OSA-patiënten die minder EDS klachten ervaren en dus een lagere ESS score hebben een betere kwaliteit van leven hebben, maar in het onderzoek werd geen significante verbetering voor de kwaliteit van leven gevonden. Ook werd het resultaat van de subjectieve test niet bevestigd door de objectieve test en was het gevonden effect op de ESS score in de studie lager dan verwacht.

4.2

Eindconclusie

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de alertheid bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld met een primaire OSA-therapie of die deze therapie niet tolereren pitolisant niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

Voor dit geneesmiddel is op dit moment geen advies opgesteld over de plaats van pitolisant bij de medicamenteuze behandeling van EDS bij OSA-patiënten.

5.2 Nieuw advies

Pitolisant komt niet in aanmerking bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) van volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA). Een klinisch relevant effect van pitolisant is onvoldoende aangetoond bij patiënten met OSA én onvoldoende effect van een primaire OSA-therapie (CPAP, MRA, SPT etc.), of die deze therapieën niet tolereren.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport pitolisant (Ozawade®) bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de alertheid bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld met een pri | 22 april 2022

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in november 2021 met de volgende zoektermen:

Pitolisant AND 'Obstructive sleep apnea'

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport pitolisant (Ozawade®) bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de alertheid bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld met een pri | 22 april 2022

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Pépin, 2020 (HAROSA I) ^[8]	Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase III studie Follow-up duur: 12 weken	244	Patiënten ≥ 18 jaar met obstructieve slaapapneu die minimaal 4 uur CPAP-therapie per nacht gebruikten. Patiënten hadden een ESS score ≥ 12 , een AHI ≤ 10 per uur slaap en een BMI ≤ 40 kg/m ² .	Pitolisant 5-20mg 1dd Placebo	ESS score, OSLER-test en kwaliteit van leven (EQ-5D).	In het artikel zijn meerdere gegevens niet vermeld. Deze gegevens worden wel vermeld in de EPAR van pitolisant. Zo wordt er in het artikel niet vermeld dat er 3 verschillende statistische analyses voor de OSLER-test zijn uitgevoerd en dat slechts een van deze testen een marginaal statistisch significant effect laat zien.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport pitolisant (Ozawade®) bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de alertheid bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld met een pri | 22 april 2022

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Dauvilliers, 2020 (HAROSA II) ^[14]	De HAROSA II studie is een fase III studie die werd uitgevoerd bij OSA-patiënten die CPAP-therapie weigerden. Deze onderzoekspopulatie komt niet overeen met de populatie die gevraagd wordt in de PICO en daarom is deze studie geëxcludeerd. Aangezien dit patiënten betreft die geheel niet behandeld zijn met OSA-therapie, is deze populatie ook niet extrapoleerbaar naar de Nederlandse patiëntenpopulatie waarbij dit geneesmiddel enkel ingezet zal worden als de optimale OSA-therapie onvoldoende werkt of patiënten andere OSA-therapie niet verdragen.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport pitolisant (Ozawade®) bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de alertheid bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld met een pri | 22 april 2022

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport pitolisant (Ozawade®) bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de alertheid bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld met een pri | 22 april 2022

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG ^[1]	2021	Samenvatting van de productkenmerken pitolisant
EMA / CBG ^[5]	2021	European Public Assessment Report (EPAR) pitolisant
NVALT / NVKNO ^[3]	2018	Richtlijn Obstructief slaapapneu (OSA) bij volwassenen

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport pitolisant (Ozawade®) bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de alertheid bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld met een pri | 22 april 2022








Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	HAROSA I ^[8]	
	Pitolisant	Placebo
Behandelarm	Pitolisant	Placebo
Aantal	183	61
Vrouw, n (%)	34 (18,6%)	8 (13,1%)
Leeftijd, gemiddelde (± SD) (range)	53,8 ± 10,5 (23-81)	51,0 ± 10,6 (25-72)
Lichaamsgewicht in kg, gemiddelde (± SD)	98,3 ± 18,8	97,9 ± 14,6
BMI, kg/m ² , gemiddelde (± SD)	32,7 ± 5,2	32,2 ± 4,3
Tijd sinds diagnose in maanden, gemiddelde (± SD)	44,8 ± 44,1	49,0 ± 57,1
Cardiovasculaire ziekte, n (%)	111 (60,7)	27 (44,3)
AHI met CPAP, aantal/uur, gemiddelde (± SD)	4,1 ± 3,5	4,5 ± 3,1
CPAP druk, cm H ₂ O, gemiddelde (± SD)	10,7 ± 2,7	10,7 ± 3,0
ESS score bij inclusie, gemiddelde (± SD)	14,9 ± 2,7	14,6 ± 2,8
OSLER gemiddelde slaap latentie bij inclusie in minuten, gemiddelde (± SD)	14,79 ± 10,95	15,92 ± 11,04

AHI: Apnea Hypopnea Index, ESS: Epworth Sleepiness scale, CPAP: continuous positive airway pressure, BMI: Body Mass Index, SD: standaarddeviatie.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport pitolisant (Ozawade®) bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de alertheid bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld met een pri | 22 april 2022

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

	Random sequence generation (selection bias)
	Allocation concealment (selection bias)
	Blinding of participants and personnel (performance bias)
	Blinding of outcome assessment (detection bias)
	Incomplete outcome data (attrition bias)
	Selective reporting (reporting bias)
	Other bias
HAROSA 1	      

Opmerkingen bij risk of bias:

- Er zijn meerdere gegevens die ontbreken in het gepubliceerde artikel van de HAROSA I studie. Zo ontbreken er meerdere standaarddeviaties en ranges van verschillende uitkomstmaten die wel vermeld worden in de EPAR. Ook ontbreken de gegevens van twee statistische analyses die zijn uitgevoerd voor de OSLER-test en die geen significant effect laten zien. Hierdoor is het aannemelijk dat er sprake is van het selectief rapporteren van resultaten.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport pitolisant (Ozawade®) bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de alertheid bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld met een pri | 22 april 2022

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport pitolisant (Ozawade®) bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de alertheid bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld met een pri | 22 april 2022

Bijlage 7: GRADE evidence profiel


Directe vergelijking pitolisant versus placebo bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de alertheid bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld met een primaire OSA-therapie of die deze therapie niet tolereren: GRADE evidence profiel.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	pitolisant	placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Verandering in de ESS score ten opzichte van de baselinewaarde (klinische relevantiegrens: +2 punten) (follow up: 12 weken)												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^a	Ernstig ^b	niet gevonden	183	61	-	MD 2.6 punten minder (3.9 minder tot 1.4 minder)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
Verandering in de OSLE-test ten opzichte van de baselinewaarde (Ratio OSL bezoek 6/OSL bezoek 2) (klinische relevantiegrens: geen (default grenzen SMD -0,5 en 0,5)) (follow up: 12 weken)												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^a	zeer ernstig ^c	niet gevonden	183 Ratio OSL B6/B2 1,442 (range 0,30 tot 13,25)	61 Ratio OSL B6/B2 1,219 (range 0,29 tot 4,29)	-	-	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
Verandering in kwaliteit van leven (EQ-5D) (klinische relevantiegrens: geen (default grenzen SMD -0,5 en 0,5)) (follow up: 12 weken)												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^a	niet ernstig	niet gevonden	183	61	-	SMD 0.12 SD hoger (0.17 lager tot 0.41 hoger)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL
Percentage patiënten met ernstige ongunstige effecten (klinische relevantiegrens: geen (default grenzen RR 0,75 en 1,25)) (follow up: 12 weken)												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^d	zeer ernstig ^e	niet gevonden	2/183 (1.1%)	0/61 (0.0%)	RR 1.68 (0.08 tot 34.62)	11 meer per 1.000	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport pitolisant (Ozawade®) bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de alertheid bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld met een pri | 22 april 2022

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	pitolisant	placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Percentage stakers wegens ongunstige effecten (klinische relevantiegrens: geen (default grenzen RR 0,75 en 1,25)) (follow up: 12 weken)

1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^d	zeer ernstig ^e	niet gevonden	4/183 (2.2%)	2/61 (3.3%)	RR 0.67 (0.13 tot 3.55)	11 minder per 1.000 (van 29 minder tot 84 meer)	 Zeer laag	CRUCIAAL
---	-----------------------	--------------	--------------	----------------------	---------------------------	---------------	--------------	-------------	----------------------------	----------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------	----------

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio; SMD: Standardised mean difference

Uitleg

- De beroepsgroep heeft aangegeven dat de onderzoekspopulatie overeenkomt met de Nederlandse populatie die behandeld zal worden met pitolisant. Ook voldeed de studieduur van de HAROSA I studie aan de vereiste follow-up duur van drie maanden.
- Het betrouwbaarheidsinterval doorkruist eenzijdig de klinische relevantiegrens van 2 punten daarom is het gevonden effect onnauwkeurig
- De ranges van de afzonderlijke behandelarmen overlappen elkaar. Door het ontbreken van de standaarddeviaties is het niet mogelijk om het gemiddeld verschil en de daarbij behorende betrouwbaarheidsintervallen te berekenen. Ook is er discrepantie tussen de verschillende statistische analyses. Aangezien het aannemelijk is dat het betrouwbaarheidsinterval van het gevonden effect zowel de lijn van geen effect als de klinische relevantiegrens doorkruist, is het gevonden effect erg onnauwkeurig.
- De studieduur van de HAROSA 1 voldeed niet aan de eis van 12 maanden voor ongunstige effecten. Daardoor werden er in deze studie geen interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten gemeten in zowel de interventiegroep als de controlegroep. Om die reden is het onzeker wat het effect van pitolisant op de ernstige ongunstige effecten en het aantal stakers wegens ongunstige effecten is op de langere termijn voor deze patiëntengroep.
- Het aantal events was erg laag vanwege de kortere follow-up duur en daardoor wordt de optimal information size (OIS) niet bereikt. De schattingen van de effecten van pitolisant in vergelijking met placebo zijn daardoor erg onzeker. Daarnaast doorkruist het betrouwbaarheidsinterval beide klinische relevantiegrenzen. De vergelijking tussen pitolisant en placebo is daardoor zeer onnauwkeurig.

Literatuur

1. EMA. SmPC Ozawade. 2021: pagina's. Geraadpleegd op 25-11-2021 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozawade-epar-product-information_nl.pdf
2. ZIN. Farmacotherapeutisch rapport pitolisant (Wakix®) bij de behandeling van narcolepsie met en zonder kataplexie. 2019.
3. NVALT and NVKNO. Richtlijn Obstructief slaapapneu bij volwassenen. 2018: pagina's. Geraadpleegd op 25-11-2021 via https://richtlijnen database.nl/richtlijn/osa_bij_volwassenen/startpagina_-_obstructief_slaapapneu_osa.html.
4. ZIN. Zinnige Zorg - Verbetersignalement Obstructieve slaapapneu. 2021.
5. EMA. European Public Assessment Report EPAR Ozawade. 2021: pagina's. Geraadpleegd op 25-11-2021 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ozawade-epar-public-assessment-report_en.pdf.
6. EMA. Guideline on medicinal products for the treatment of insomnia. 2011: pagina's. Geraadpleegd op 25-11-2021 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-medicinal-products-treatment-insomnia_en.pdf.
7. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540-5.
8. Pépin 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: 1598-609.
9. Crook S, Sievi NA, Bloch KE, et al. Minimum important difference of the Epworth Sleepiness Scale in obstructive sleep apnoea: estimation from three randomised controlled trials. *Thorax* 2019; 74: 390-6.
10. Patel S, Kon SSC, Nolan CM, et al. The Epworth Sleepiness Scale: Minimum Clinically Important Difference in Obstructive Sleep Apnea. In: (eds). *The Epworth Sleepiness Scale: Minimum Clinically Important Difference in Obstructive Sleep Apnea*. 2018. 197: 961-3 pagina's.
11. Bennett LS, Stradling JR and Davies RJ. A behavioural test to assess daytime sleepiness in obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res* 1997; 6: 142-5.
12. Alakuijala A, Maasilta P and Bachour A. The Oxford Sleep Resistance test (OSLER) and the Multiple Unprepared Reaction Time Test (MURT) detect vigilance modifications in sleep apnea patients. *J Clin Sleep Med* 2014; 10: 1075-82.
13. Priest B, Brichard C, Aubert G, et al. Microsleep during a simplified maintenance of wakefulness test. A validation study of the OSLER test. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1619-25.
14. 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: 1135-45.