



# WAR CG notulen pitolisant (Ozawade®)

## **pitolisant (Ozawade®), eerste bespreking**

13 december 2021

### FT-rapport

ZIN leidt het FT-rapport in.

#### *WAR-leden:*

- Het betreft een helder en goed geschreven rapport.
- Met betrekking tot de GRADE-beoordeling van de OSLER-test is het de vraag of er werkelijk sprake is van bias. Er zijn drie verschillende statistische analyses uitgevoerd, waarvan twee analyses niet worden vermeld en dit is inderdaad niet correct. In het geval van bias is er echter vaak sprake van het achterhouden van relevante klinische publicaties van data.
- In de GRADE-beoordeling werden er twee punten afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid vanwege de sterk overlappende ranges van de ratio's van beide groepen en de onzekerheid over de statistische significantie van het verschil in effect. Het is echter de vraag of het niet om hetzelfde probleem gaat, waardoor er ten onrechte dubbel wordt afgewaardeerd. Geadviseerd wordt om in de GRADE-beoordeling slechts op één punt af te waarden.
- Met betrekking tot de tweede vraag is de risk of bias bij vier van de vijf uitkomstmaten niet van toepassing, omdat er is slechts één RCT is.
- In paragraaf 3.3.1 'overige overwegingen' (pagina 19) wordt aangegeven dat enkel CPAP-patiënten worden geïncludeerd, dat patiënten met morbide obesitas worden geëxcludeerd en dat de patiënten mogelijk niet optimaal werden behandeld met CPAP-therapie. Dit zijn argumenten om af te waarden voor indirect bewijs, omdat deze factoren de extrapolatie van de uitkomsten belemmeren. Deze punten moeten dan ook terugkomen in de GRADE-beoordeling.
- Er is sprake van veel onzekerheid, mede veroorzaakt door het gebruik van subjectieve eindpunten en missende data. Zo bestaat er onzekerheid rondom het gebruik van de CPAP en een mogelijke verandering in gebruik tijdens de studie. Na ongeveer vijf weken neemt het effect van pitolisant op de ESS-score in figuur 1 (pagina 20) toe, maar het is hierbij van essentieel belang informatie te hebben over de studieopzet en het CPAP-gebruik. Daarnaast is het niet duidelijk of de dosering ook in de placebogroep werd opgehoogd.
- Per mail zijn reeds enkele overige opmerkingen doorgegeven.

**Reactie ZIN:** Met de huidige mate van afwaardenen is er sprake van een onzeker effect. De EPAR geeft aan dat er in de studieopzet is uitgegaan van de t-test in de OSLER-test en voor de secundaire uitkomstmaten van ANCOVA. De MMRM is niet vooraf specifiek genoemd in de studieopzet.

#### *WAR-leden:*

- In de EQ-5D werd geen statistisch significant of klinisch relevant verschil in kwaliteit van leven gevonden. Het is evident dat pitolisant niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk. Het lijkt wel verstandig om na te gaan waarom het artikel de t-test en de ANCOVA niet vermelden.

- In de pivotal studies uit de EPAR wordt een verschil van 3 punten in de ESS-score als klinisch relevant beschouwd. In *Thorax* is een artikel verschenen waarin wordt vermeld dat de klinische relevantiegrens tussen 2 en 3 punten zou moeten zitten. Er wordt uitgegaan van een gemiddelde van het verschil in ESS-score (2,6), maar met een betrouwbaarheidsinterval dat het klinisch relevante verschil ruimschoots omsluit.

**Zorginstituut Nederland**

**Onze referentie**

2022031344

Conclusie: Pitolisant voldoet niet aan de stand van wetenschap en praktijk.

## **pitolisant (Ozawade®), tweede bespreking**

11 april 2022

Zorginstituut Nederland

Onze referentie

2022031344

Antwoordbrieven en FT:

ZIN leidt het FT-rapport in.

*WAR-leden:*

– Het rapport is goed aangepast, er is op een paar punten tegemoetgekomen aan de bezwaren van de beroepsgroep en de fabrikant. De eerste referent is het nog steeds eens met de conclusie en de aanpassingen in het rapport. Een paar kleinere punten heeft hij gemaild. Het is geen weesziekte, in Nederland zijn er 300.000 tot 500.000 patiënten. Het bewijs is heel mager omdat er maar één RCT is uitgevoerd. De fabrikant moet een betere RCT uitvoeren. Op de vraag van de voorzitter zegt de referent dat hij er de vorige keer ook dezelfde uitgesproken mening erover had.

– De tweede referent is het eens met de eerste. De onzekerheid rondom de ESS is aangepast, maar er is ook onzekerheid over de kwaliteit van leven. Het middel heeft geen klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven. . De ESS is verbeterd maar dat is niet terug te zien in de kwaliteit van leven. Daarmee blijft de conclusie zoals die is voorgesteld. Daarnaast moet de in antwoordbrief aan de fabrikant duidelijk zijn dat er zeer grote onnauwkeurigheid is in de significantie van de test, waardoor er een hele lage kwaliteit van bewijs hebben, en daardoor vinden wij dat dit geen gewicht in de schaal legt. De longartsen maken een paar zinvolle opmerkingen, maar deze zijn niet voldoende om de conclusie te veranderen. Dit zou ook de strekking van de brief moeten zijn.

De voorzitter bedankt de leden voor hun inbreng. Daarmee is pitolisant afgehandeld.