

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pitolisant (Wakix®)

Bioprojet Pharma SARL

Modul 4 A

Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.07.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	12
Abkürzungsverzeichnis	13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	17
4.2 Methodik	30
4.2.1 Fragestellung	30
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	32
4.2.3 Informationsbeschaffung	33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	33
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	34
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	35
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	36
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	36
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	38
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	38
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	38
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	47
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	48
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	51
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	53
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	56
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	56
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	58
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	61
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	63
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	80
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	81
4.3.1.3.1 Patientenrelevante Endpunkte - RCT	82
4.3.1.3.1.1 Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels Epworth Sleepiness Scale (ESS) – RCT	82
4.3.1.3.1.2 Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels Multiple Wachbleibetest (MWT) – RCT	97

4.3.1.3.1.3	Reduktion der täglichen (DCR) bzw. wöchentlichen (WCR) Kataplexie-Rate – RCT	104
4.3.1.3.1.4	Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D Fragebogen – RCT	115
4.3.1.3.1.5	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	127
4.3.1.3.1.6	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT	147
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	165
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	167
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	174
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	174
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	175
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	175
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	175
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	176
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	178
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	178
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	178
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	179
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	180
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	180
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	181
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	181
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	181
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	181
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	182
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	185
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	185
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	186
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	186
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	192
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	193
4.3.2.3.3.1	Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels Epworth Sleepiness Scale (ESS) – weitere Untersuchungen	194
4.3.2.3.3.2	Reduktion der täglichen Kataplexie-Rate (DRC) – weitere Untersuchungen	198
4.3.2.3.3.3	Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D – weitere Untersuchungen	200
4.3.2.3.3.4	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	206
4.3.2.3.3.5	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen	214
4.3.2.3.3.6	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	218
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	219
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	224

4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	224
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	225
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	230
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	231
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	231
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	231
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	232
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	232
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	233
4.7	Referenzliste.....	234
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		240
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		246
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		251
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		252
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		262
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		320

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Tabellarische Zusammenfassung der Wirksamkeit von Pitolisant (RCT).....	19
Tabelle 4-2: Tabellarische Zusammenfassung zur Sicherheit/Verträglichkeit von Pitolisant (RCT)	21
Tabelle 4-3: Tabellarische Zusammenfassung zur Wirksamkeit von Pitolisant (weitere Untersuchungen)	25
Tabelle 4-4: Tabellarische Zusammenfassung zur Sicherheit/Verträglichkeit von Pitolisant (weitere Untersuchungen)	26
Tabelle 4-5: Einschlusskriterien für RCTs mit Pitolisant zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie als Intervention	32
Tabelle 4-6: Ausschlusskriterien für RCTs mit Pitolisant zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie als Intervention	33
Tabelle 4-7: Übersicht der relevanten Endpunkte für Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie.....	40
Tabelle 4-8: Übersicht über die definierten Populationen in HARMONY I, HARMONY Ibis, HARMONY CTP und HARMONY III	50
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-16: Baseline-Werte der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-19: Operationalisierung von Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels ESS.....	84
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels ESS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels ESS aus RCT HARMONY I mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Behandlungsdifferenz.....	87
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels ESS aus RCT HARMONY I mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responder-Analyse.....	88
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels ESS aus RCT HARMONY Ibis mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Behandlungsdifferenz	90
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels ESS aus RCT HARMONY Ibis mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responder-Analyse.....	91
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels ESS aus RCT HARMONY CTP mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Behandlungsdifferenz.....	93
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels ESS aus RCT HARMONY CTP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ersetzungsstrategien)	94
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels ESS aus RCT HARMONY CTP mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responder-Analyse.....	95
Tabelle 4-28: Operationalisierung von Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels MWT.....	97
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels MWT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels MWT aus RCT HARMONY I mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Behandlungseffekt.....	99
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels MWT aus RCT HARMONY Ibis mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Behandlungseffekt	101
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels MWT aus RCT HARMONY CTP mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Behandlungseffekt.....	102
Tabelle 4-33: Operationalisierung der Reduktion der täglichen (DCR) bzw. wöchentlichen (WCR) Kataplexie-Rate.....	104
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Reduktion der täglichen (DCR) bzw. wöchentlichen (WCR) Kataplexie-Rate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-35: Ergebnisse der Reduktion der täglichen Kataplexie-Rate (komplette und partielle Kataplexien) aus RCT HARMONY I mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-36: Ergebnisse der Reduktion der täglichen Kataplexie-Rate (komplette und partielle Kataplexien) aus RCT HARMONY I mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Sensitivitätsanalyse	108
Tabelle 4-37: Ergebnisse der Reduktion der täglichen Kataplexie-Rate (komplette und partielle Kataplexien) aus RCT HARMONY Ibis mit dem zu bewertenden Arzneimittel....	109
Tabelle 4-38: Ergebnisse der Reduktion der täglichen Kataplexie-Rate (komplette und partielle Kataplexien) aus RCT HARMONY Ibis mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Sensitivitätsanalyse	110
Tabelle 4-39: Ergebnisse der Reduktion der wöchentlichen Kataplexie-Rate (komplette und partielle Kataplexien) aus RCT HARMONY CTP mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Behandlungsvergleich von Baseline zu letzten vier Behandlungswochen mit stabiler Dosierung	111

Tabelle 4-40: Ergebnisse der Reduktion der wöchentlichen Kataplexie-Rate (komplette und partielle Kataplexien) aus RCT HARMONY CTP mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Behandlungsvergleich von Baseline zu letzten beiden Behandlungswochen mit stabiler Dosierung (Sensitivitätsanalyse).....	112
Tabelle 4-41: Ergebnisse der Reduktion der wöchentlichen Kataplexie-Rate (komplette und partielle Kataplexien) aus RCT HARMONY CTP mit dem zu bewertenden Arzneimittel: hochfrequente Kataplexien (Responder-Analyse).....	113
Tabelle 4-42: Operationalisierung von Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D.....	115
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D VAS aus RCT HARMONY I mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Behandlungsdifferenz.....	117
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D VAS aus RCT HARMONY Ibis mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Behandlungsdifferenz..	118
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D-3L aus RCT HARMONY Ibis zwischen Baseline und Ende der Behandlungsphase	119
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D Gesamt-Score aus RCT HARMONY Ibis	121
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D VAS aus RCT HARMONY CTP mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Behandlungsdifferenz.	122
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D 3L aus RCT HARMONY CTP zwischen Baseline und Ende der Behandlungsphase	123
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D Gesamt-Score aus RCT HARMONY CTP zwischen Baseline und Ende der Behandlungsphase.....	125
Tabelle 4-51: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse.....	127
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-53: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT HARMONY I mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Tabelle 4-54: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (MedDRA), die bei mindestens 4 Patienten auftraten aus RCT HARMONY I mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	137
Tabelle 4-55: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT HARMONY Ibis mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-56: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (MedDRA), die bei mindestens 4 Patienten auftraten aus RCT HARMONY Ibis mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
Tabelle 4-57: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT HARMONY CTP mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143

Tabelle 4-58: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (MedDRA), die bei mindestens 4 Patienten auftraten aus RCT HARMONY CTP mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	145
Tabelle 4-59: Operationalisierung von EKG	147
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EKG in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-61: Ergebnisse des EKG aus RCT HARMONY I mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149
Tabelle 4-62: Ergebnisse des EKG aus RCT HARMONY Ibis mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Tabelle 4-63: Ergebnisse des EKG aus RCT HARMONY CTP mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	152
Tabelle 4-64: Operationalisierung von BDI-SF	154
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BDI-SF in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-66: Ergebnisse für BDI-SF aus RCT HARMONY I mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	156
Tabelle 4-67: Ergebnisse für BDI-SF aus RCT HARMONY Ibis mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	157
Tabelle 4-68: Ergebnisse für BDI-SF aus RCT HARMONY CTP mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-69: Operationalisierung von Entzugserscheinungen nach DSM-IV	159
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DSM-IV in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Entzugserscheinungen gemäß DSM-IV aus RCT HARMONY I mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Übersicht der DSM-IV-Items	161
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Entzugserscheinungen gemäß DSM-IV aus RCT HARMONY I mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Auswertungstabelle gemäß DSM-IV	161
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Entzugserscheinungen gemäß DSM-IV aus RCT HARMONY Ibis mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Übersicht der DSM-IV-Items	162
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Entzugserscheinungen aus RCT HARMONY Ibis mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Auswertungstabelle gemäß DSM-IV	163
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Entzugserscheinungen gemäß DSM-IV aus RCT HARMONY CTP zu V7 mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Übersicht der DSM-IV-Kriterien	164
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Entzugserscheinungen gemäß DSM-IV aus RCT HARMONY CTP mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Auswertungstabelle gemäß DSM-IV.....	164
Tabelle 4-77: Tabellarische Zusammenfassung der Wirksamkeit von Pitolisant	168

Tabelle 4-78: Tabellarische Zusammenfassung zur Sicherheit/ Verträglichkeit von Pitolisant.....	170
Tabelle 4-79: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	175
Tabelle 4-80: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	176
Tabelle 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	176
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	177
Tabelle 4-83: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	177
Tabelle 4-84: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	179
Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	180
Tabelle 4-86: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	180
Tabelle 4-87: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers zur Darstellung weiterer Untersuchungen.....	182
Tabelle 4-88: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	182
Tabelle 4-89: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	185
Tabelle 4-90: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	186
Tabelle 4-91: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	187
Tabelle 4-92: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	188
Tabelle 4-93: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	188
Tabelle 4-94: Baseline-Werte der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	189
Tabelle 4-95: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	192
Tabelle 4-96: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	193
Tabelle 4-97: Operationalisierung von Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels Epworth Sleepiness Scale (ESS) – weitere Untersuchungen.....	194
Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels Epworth Sleepiness Scale (ESS) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	195

Tabelle 4-99: Ergebnisse der Responder-Analyse für den Endpunkt Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels Epworth Sleepiness Scale (ESS) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	197
Tabelle 4-100: Operationalisierung von Reduktion der täglichen Kataplexie-Rate (DRC) – weitere Untersuchungen.....	198
Tabelle 4-101: Ergebnisse für die Reduktion der täglichen Kataplexie-Rate (DRC) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	199
Tabelle 4-102: Operationalisierung von Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ5D – weitere Untersuchungen.....	200
Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	201
Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D 3L zu Studienbeginn – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	203
Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D 3L nach 12-monatiger Behandlungsphase (V7) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	204
Tabelle 4-106: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	206
Tabelle 4-107: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	209
Tabelle 4-108: Ergebnisse für Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (MedDRA), die bei mind. 5 % der Patienten auftraten – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	211
Tabelle 4-109: Gewichtsentwicklung über die 12 Behandlungsmonate (Safety-Population)	213
Tabelle 4-110: Operationalisierung von Elektrokardiogramm (EKG) – weitere Untersuchungen.....	214
Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt EKG (QTc, Herzfrequenz) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	215
Tabelle 4-112: Operationalisierung von Beck Depression Inventory – Short Form (BDI-SF) – weitere Untersuchungen.....	217
Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt BDI-SF – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	218
Tabelle 4-114: Tabellarische Zusammenfassung zur Wirksamkeit von Pitolisant.....	220
Tabelle 4-115: Tabellarische Zusammenfassung zur Sicherheit/Verträglichkeit von Pitolisant.....	221
Tabelle 4-116: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	231
Tabelle 4-117: List der eingeschlossenen Studien.....	234
Tabelle 4-118: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Pitolisant (Wakix [®]) zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie.....	241

Tabelle 4-119: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Pitolisant (Wakix [®]) zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie in MEDLINE.....	242
Tabelle 4-120: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Pitolisant (Wakix [®]) zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie in Cochrane.....	243
Tabelle 4-121: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Pitolisant (Wakix [®]) zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie	244
Tabelle 4-122: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Pitolisant (Wakix [®]) zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie in MEDLINE.....	245
Tabelle 4-123: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Pitolisant (Wakix [®]) zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie in Cochrane.....	245
Tabelle 4-124: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Pitolisant (Wakix [®]) zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie in clinicaltrials.gov. .	246
Tabelle 4-125: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Pitolisant (Wakix [®]) zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie in EU Clinical Trials Register.....	247
Tabelle 4-126: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Pitolisant (Wakix [®]) zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie in WHO International Clinical Trials Registry Platform.....	247
Tabelle 4-127: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Pitolisant (Wakix [®]) zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie in Pharmnet.Bund. ...	248
Tabelle 4-128: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Pitolisant (Wakix [®]) zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie in clinicaltrials.gov.....	248
Tabelle 4-129: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Pitolisant (Wakix [®]) zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie in EU Clinical Trials Register.....	249
Tabelle 4-130: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Pitolisant (Wakix [®]) zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie in WHO International Clinical Trials Registry Platform.....	249
Tabelle 4-131: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Pitolisant (Wakix [®]) zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie in Pharmnet.Bund.....	250
Tabelle 4-132: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (RCTs) für Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie.....	252
Tabelle 4-133: Liste der im Studienregister EU-CTR identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (RCTs) für Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie.....	253
Tabelle 4-134: Liste der im Studienregister WHO ICTRP identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (RCTs) für Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie.....	254

Tabelle 4-135: Liste der im Studienregister Pharmnet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (RCTs) für Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie.....	255
Tabelle 4-136: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (weitere Untersuchungen) für Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie	257
Tabelle 4-137: Liste der im Studienregister EU-CTR identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (weitere Untersuchungen) für Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie	258
Tabelle 4-138: Liste der im Studienregister WHO ICTRP identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (weitere Untersuchungen) für Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie	260
Tabelle 4-139: Liste der im Studienregister Pharmnet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (weitere Untersuchungen) für Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie	261
Tabelle 4-140 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HARMONY I.....	262
Tabelle 4-141 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HARMONY Ibis	277
Tabelle 4-142 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie HARMONY CTP ...	295
Tabelle 4-143 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HARMONY III	310
Tabelle 4-144 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HARMONY I.....	321
Tabelle 4-145 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HARMONY Ibis	332
Tabelle 4-146 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HARMONY CTP	343
Tabelle 4-147 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HARMONY III	354

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie.....	60
Abbildung 4-3: Studiendesign von HARMONY I.....	73
Abbildung 4-4: Studiendesign von HARMONY Ibis	76
Abbildung 4-5: Studiendesign von HARMONY CTP.....	79
Abbildung 4-6: Wöchentliche Kataplexie-Rate (geometrisches Mittel) in Abhängigkeit der Behandlungsphase. *p < 0,0001 (Vergleich zu Placebo).....	113
Abbildung 4-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	184
Abbildung 4-8: Studiendesign von HARMONY III	191
Abbildung 4-9: Box-Plot der ESS-Werte über die Studiendauer (ohne Ersetzung fehlender Werte).....	196
Abbildung 4-10: Box-Plot des EQ-5D VAS über die Studiendauer	202
Abbildung 4-11: Patientenfluss der Studie HARMONY I gemäß CONSORT	276
Abbildung 4-12: Patientenfluss der Studie HARMONY Ibis gemäß CONSORT.....	293
Abbildung 4-13: Patientenfluss der Studie HARMONY CTP gemäß CONSORT	309
Abbildung 4-14: Patientenfluss der Studie HARMONY III gemäß TREND	319

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
AMG	Arzneimittelgesetz
ARD	Absolut Risk Difference (dt. absolute Risikodifferenz)
ATU	Autorisation temporaires d'utilisation
BDI-SF	Beck Depression Inventory Short-Form
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body-Mass-Index
BOCF	Baseline Observation Carried Forward
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CRF	Case Report Form
CSR	Clinical Study Report
DCR	Daily Cataplexy Rate
DGN	Deutschen Gesellschaft für Neurologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EDS	Excessive Daytime Sleepiness
EG	Europäische Gemeinschaft
EIT	Extended Intent-to-treat
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
ESS	Epworth Sleepiness Scale
EU CTR	EU Clinical Trials Register
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GHB	Gammahydroxybuttersäure
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
IWRS	Interactive Web Response System
ITT	Intention to treat
IT	Intent-to-treat (verwendete Abkürzung in vorgelegten Studien)

KI	Konfidenzintervall
LME	Linear Mixed Model
LOCF	Last Observation Carried Forward
MCRD	Minimum Clinically Relevant Difference
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MeSH	Medical Subject Headings
MID	Minimal Important Difference
MSLT	Multipler Schlaflatenztest
MTC	Mixed Treatment Comparison
MWT	Maintenance of Wakefulness Test
OR	Odds Ratio
PLM	Periodic Limb Movement
PLMAI	Periodic Limb Movement Arousal Index
PP	Per Protocol
PT	Preferred Term
REM	Rapid-Eye-Movement
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SART	Sustained Attention to Response Task
SGB	Sozialgesetzbuch
SOREMP	Sleep Onset REM-Periode
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (engl. selective serotonin reuptake inhibitors)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TEAE	therapiebedingte unerwünschte Ereignisse (Treatment Emerged Adverse Events)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschte Ereignisse
VAS	Visual analogue scale
VerfO	Verfahrensordnung
WCR	Weekly Cataplexy Rate

WHO	World Health Organization
WHO ICTRP	WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
ZNS	Zentralnervensystem (oder zentrales Nervensystem)

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf den Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Pitolisant, welches zur Behandlung von Erwachsenen mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie zugelassen ist [1]. Es handelt sich bei Pitolisant um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Der Zusatznutzen gilt daher durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen demnach nicht erbracht werden. Lediglich ist gemäß 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo des G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

Die im vorliegenden Dossier zu beantwortende Frage lautet:

Wie ist das Ausmaß des Zusatznutzens der Behandlung mit Pitolisant bei Erwachsenen mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte im Sinne des § 35a SGB V?

Datenquellen

Die Nutzenbewertung von Pitolisant erfolgt auf Basis der die Zulassung begründenden Studien. Es handelt sich dabei um vier Studien: Zwei randomisierte kontrollierte dreiarmlige Studien (HARMONY I, HARMONY Ibis) mit der Vergleichsintervention Modafinil und der Kontrollintervention Placebo, eine Placebo-kontrollierte randomisierte Studie (HARMONY CTP) und eine einarmige offene Langzeitstudie (HARMONY III).

Eine ergänzende Suche in Studienregistern sowie eine bibliographische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien und weiteren Untersuchungen mit Pitolisant als Intervention – entsprechend den vorab formulierten Einschlusskriterien – ergab keine relevanten Treffer zur Ergänzung des Studienpools. Das Vorgehen, die Suchstrategie und die identifizierten Treffer sind in den entsprechenden Dossierabschnitten dokumentiert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Gemäß der Fragestellung sind für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pitolisant nur solche Studien relevant, die die entsprechend der Zulassung infrage kommende Patientenpopulation einschließen. Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten, die eine Narkolepsie mit Kataplexie (Narkolepsie Typ 1) oder ohne Kataplexie (Narkolepsie Typ 2) haben. Die Intervention muss Pitolisant in der zugelassenen Dosierung sein. Da es sich bei Pitolisant um ein Orphan Drug handelt, wurde vorab kein Komparator festgelegt. Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA für Pitolisant erfolgt für dieses Dossier nicht. Es werden nur Studien eingeschlossen, die sich auf patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und unerwünschte

Ereignisse) stützen. Im ersten Schritt wurden lediglich Studien im RCT-Design eingeschlossen. Die Studien, die die genannten Einschlusskriterien nicht erfüllten, für die keine Volltextpublikation oder kein Studienregistereintrag mit primären Ergebnissen vorlag oder bei denen es sich um eine Mehrfachpublikation handelte, wurden ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.2.2).

Ergänzend wurde eine Suche nach Studien außerhalb des RCT-Designs durchgeführt, bei der alle Studien eingeschlossen wurden, die die oben genannten Kriterien bis auf das Studiendesign erfüllen (siehe Abschnitt 4.3.2.3, weitere Untersuchungen).

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurden Verzerrungsaspekte auf Studienebene und für jeden patientenrelevanten Endpunkt für jede eingeschlossene Studie beschrieben (detaillierte Darstellung in Anhang 4-F).

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien von Pitolisant wurden ausführlich in den Abschnitten 4.3.1.2 und 4.3.2.3.2 und Anhang 4-E dokumentiert. Die Darstellung und Bewertung der Studien erfolgte für die RCTs entsprechend der CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14) und für die einarmige Langzeitstudie entsprechend der TREND-Vorgaben (Items 2 bis 13) inklusive der zugehörigen Flow-Charts (Anhang 4-E).

Die Ergebnisse der einzelnen Studien hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Pitolisant wurden in den Abschnitten 4.3.1.3 und 4.3.2.3.3 in den entsprechenden Unterabschnitten für jeden patientenrelevanten Endpunkt tabellarisch dargestellt und zusammenfassend beschrieben.

Abschließend wurde eine Zusammenfassung und Bewertung der vorliegenden Ergebnisse unter Berücksichtigung der Validität der herangezogenen Endpunkte, der Studienqualität sowie der Evidenzstufe vorgenommen. Anhand dessen wurden der medizinische Zusatznutzen sowie dessen Ausmaß bestimmt und beschrieben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Nutzenbewertung von Pitolisant erfolgt auf Basis der die Zulassung begründenden Studien. Es handelt sich dabei um vier Studien: Zwei randomisierte kontrollierte dreiarmige Studien (HARMONY I, HARMONY Ibis) mit der Vergleichsintervention Modafinil und der Kontrollintervention Placebo, eine Placebo-kontrollierte randomisierte Studie (HARMONY CTP) und eine einarmige offene Langzeitstudie (HARMONY III).

Es wurden patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Morbidität und Sicherheit dargestellt. Mortalität wurde nicht als separater Endpunkt sondern im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben

Randomisierte kontrollierte Studien (HARMONY I, HARMONY Ibis, HARMONY CTP)

Im Folgenden werden die numerischen Ergebnisse einschließlich der Konfidenzintervalle zur besseren Übersicht in Tabelle 4-1 und Tabelle 4-2 dargestellt.

Die Ergebnisse der Studie HARMONY Ibis werden lediglich für die Sicherheit zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. In der Studie HARMONY Ibis, die in der Kombination mit HARMONY I eine Dosisfindungsstudie ersetzen sollte, war die maximal wirksame Dosis von Pitolisant nicht vorgesehen, so dass die Ergebnisse für die Wirksamkeit nicht herangezogen werden. Die Ergebnisse werden aus Transparenzgründen zwar unter Abschnitt 4.3.1 dargestellt, jedoch nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-1: Tabellarische Zusammenfassung der Wirksamkeit von Pitolisant (RCT)

Parameter	HARMONY I		HARMONY CTP
	Pitolisant vs. Placebo	Pitolisant vs. Modafinil	Pitolisant vs. Placebo
Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels ESS			
<i>Adjustierte Differenz</i>	-2,8	0,23	-3,42
<i>[95 % KI]</i>	[-5,3; -0,2]	[-2,3; 2,8]	[-4,96; -1,87]
<i>p-Wert</i>	0,035	0,859	< 0,0001
<i>Responder-Analyse: ESS ≤ 10</i>			
<i>RR</i>	2,95	1,08	2,11
<i>[95 % KI]</i>	[1,16; 7,51]	[0,92; 1,27]	[1,04; 4,29]
<i>p-Wert</i>	0,023	0,329	0,039
<i>Responder-Analyse: ESS ≤ 10 oder ESS_{BL-F} ≥ 3</i>			
<i>OR</i>	1,49	1,16	2,03
<i>[95 % KI]</i>	[0,92; 2,42]	[0,81; 1,68]	[1,13; 3,65]
<i>p-Wert</i>	0,107	0,411	0,017
Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels MWT			
<i>Behandlungseffekt (Quotient)</i>	1,46	0,76	1,85
<i>[95 % KI]</i>	[1,01; 2,11]	[0,52; 1,11]	[1,24; 2,74]
<i>p-Wert</i>	0,046	0,153	0,003
Reduktion der täglichen Kataplexie-Rate			
<i>RR</i>	0,23	0,24	-
<i>[95 % KI]</i>	[0,04; 1,26]	[0,07; 0,84]	-
<i>p-Wert</i>	0,090	0,025	-
<i>Patienten mit Kataplexie</i>			
<i>RR</i>	0,30	0,31	-
<i>[95 % KI]</i>	[0,20; 0,45]	[0,12; 0,81]	-
<i>p-Wert</i>	< 0,0001	0,017	-
Reduktion der wöchentlichen Kataplexie-Rate			
<i>Behandlungsvergleich von Baseline zu letzten vier</i>			

Parameter	HARMONY I		HARMONY CTP
	Pitolisant vs. Placebo	Pitolisant vs. Modafinil	Pitolisant vs. Placebo
<i>Behandlungswochen mit stabiler Dosierung</i> RR [95 % KI] p-Wert	-	-	0,51 [0,43; 0,60] < 0,0001
<i>Behandlungsvergleich von Baseline zu den letzten beiden Behandlungswochen mit stabiler Dosierung</i> RR [95 % KI] p-Wert	-	-	0,50 [0,42; 0,59] < 0,0001
<i>Responder-Analyse: WRC > 15</i> RR [95 % KI] p-Wert	-	-	0,28 [0,09; 0,91] 0,034
Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D <i>EQ-5D VAS</i> Adjustierte Differenz [95 % KI] p-Wert	4,95 [-2,40; 12,3] 0,182	1,67 [-6,36; 9,71] 0,677	-0,94 [-6,19; 4,31] 0,723
<i>EQ-5D Gesamt-Score^a</i> Adjustierte Differenz [95 % KI] p-Wert	-	-	-0,33 [-0,70; 0,03] 0,075
KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; ESS: Epworth Sleepiness Scale; UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visual Analogue Scale; MWT: Multiple Wachbleibetest ^a Die Ergebnisse der einzelnen Dimensionen zu EQ-5D 3L aus der Studie HARMONY CTP sind in Tabelle 4-49 dargestellt.			

Tabelle 4-2: Tabellarische Zusammenfassung zur Sicherheit/Verträglichkeit von Pitolisant (RCT)

Parameter	HARMONY I		HARMONY Ibis		HARMONY CTP
	Pitolisant vs. Placebo	Pitolisant vs. Modafinil	Pitolisant vs. Placebo	Pitolisant vs. Modafinil	Pitolisant vs. Placebo
Unerwünschte Ereignisse					
<i>RR, [95 % KI], p-Wert</i>					
<i>Gesamtrate UEs</i>	0,94 [0,80; 1,10]	0,90 [0,67; 1,20]	1,40 [0,67; 2,95]	1,06 [0,81; 1,37]	1,06 [0,71; 1,56]
	0,440	0,458	0,373	0,682	0,788
<i>Therapie-bedingte UEs</i>	0,99 [0,71; 1,38]	0,85 [0,58; 1,25]	1,29 [0,62; 2,67]	1,06 [0,80; 1,42]	1,12 [0,72; 1,74]
	0,951	0,414	0,496	0,673	0,610
<i>Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse, die wahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen^a</i>	1,41 [0,57; 3,44]	0,88 [0,31; 2,51]	2,15 [0,24; 19,34]	1,09 [0,23; 5,28]	2,36 [1,49; 3,75]
	0,455	0,817	0,495	0,913	0,0003
<i>Schwerwiegende UEs</i>	1,88 [0,42; 8,97]	1,03 [0,76; 1,41]	- ^b	- ^b	- ^b
	0,407	0,846			
<i>Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten</i>	- ^c	- ^c	2,46 [0,44; 13,8]	2,43 [0,88; 6,71]	- ^c
			0,305	0,088	
<i>Therapie-bedingte schwere UEs</i>	1,88 [1,52; 2,31]	0,34 [0,09; 1,35]	- ^c	2,13 [1,10; 4,12]	- ^c
	< 0,0001	0,126		0,024	
<i>UEs, die zum Tod führten</i>	- ^b	- ^b	- ^b	- ^b	- ^b
Elektrokardiogramm (EKG)					
<i>p-Wert</i>		> 0,05 ^d		> 0,05 ^d	> 0,05 ^d
Beck Depression Inventory (BDI)					

Parameter	HARMONY I		HARMONY Ibis		HARMONY CTP
	Pitolisant vs. Placebo	Pitolisant vs. Modafinil	Pitolisant vs. Placebo	Pitolisant vs. Modafinil	Pitolisant vs. Placebo
Adjustierte Differenz [95 % KI] p-Wert	-0,33 [-2,54; 1,87] 0,749	-2,13 [-4,96; 0,70] 0,124	-0,56 [-1,62; 0,50] 0,298	-0,03 [-0,87; 0,82] 0,953	-0,40 [-0,82; 0,02] 0,064
Entzugserscheinungen nach DSM-IV Anzahl Patienten mit Entzugserscheinungen, n (%)	Placebo: 0 Pitolisant: 0 Modafinil: 3 (10,7 %)		Placebo: 1 (3,2 %) Pitolisant: 1 (6,7 %) Modafinil: 1 (1,6 %)		Placebo: 1 (2,1 %) Pitolisant: 0
KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse ^a Für HARMONY CTP wurden „Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse, die mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen“ dargestellt. ^b n = 0 in allen Studienarmen. ^c In mindestens einem der Studienarme war die Anzahl des Ereignisses n = 0. ^d Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich der Behandlungsgruppen (p > 0,05).					

Morbidität

Die Beurteilung der Reduktion der Tagesschläfrigkeit erfolgte mittels zwei Erhebungsinstrumenten, dem ESS (Epworth Sleepiness Scale) und MWT (Multiple Wachbleibetest). Mittels ESS ergab sich in HARMONY I und HARMONY CTP unter Verwendung von Pitolisant beim Betrachten der adjustierten Behandlungsdifferenzen sowie 2 Responder-Analysen („ $ESS \leq 10$ “ und „ $ESS \leq 10$ oder $ESS_{BL-F} \geq 3$ “) eine statistisch signifikante Verbesserung der Tagesschläfrigkeit gegenüber Placebo. Die $MID \geq 3$ wurde in der HARMONY CTP für alle und in HARMONY I für die IT- und PP-Population erreicht, so dass man von einer klinisch relevanten Reduktion der Tagesschläfrigkeit ausgehen kann. Im Vergleich zu Modafinil ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Mittels MWT zeigt sich ebenfalls in beiden Studien ein statistisch signifikanter Vorteil von Pitolisant im Vergleich zu Placebo, der die signifikante Abnahme der Tagesschläfrigkeit unter Pitolisant bestätigt. Der Vergleich von Pitolisant und Modafinil ergab keine signifikanten Unterschiede.

In HARMONY I und HARMONY CTP zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion der täglichen bzw. wöchentlichen Kataplexie-Rate unter Verwendung von Pitolisant im Vergleich zu Placebo. Die Ergebnisse des Vergleichs zu Modafinil lassen sich aus methodischen Gründen nicht abschließend bewerten, jedoch wird Modafinil in erster Linie zur Behandlung der Tagesschläfrigkeit eingesetzt und gilt nicht als antikataleptisches Mittel.

In HARMONY I und HARMONY CTP gab es hinsichtlich des patientenrelevanten Endpunkts Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D mittels VAS oder dem Gesamt-Score über die 5 Dimensionen keine signifikanten Unterschiede im Vergleich von Pitolisant zu Placebo oder Modafinil. Unter Verwendung von Pitolisant kam es jedoch tendenziell zu einer Verbesserung in der Bewertung des eigenen Gesundheitszustands.

Sicherheit

Die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse in den einzelnen Studien HARMONY I, HARMONY Ibis und HARMONY CTP waren zwischen den Behandlungsgruppen (Pitolisant, Placebo, Modafinil) vergleichbar. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Gleiches gilt für Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse. Bei Therapie-bedingten unerwünschten Ereignissen, die wahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen, wurden keine signifikanten Unterschiede in HARMONY I und HARMONY Ibis zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. In HARMONY CTP traten mit Pitolisant im Vergleich zu Placebo signifikant mehr Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse, die mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen, auf. Alle unerwünschten Ereignisse dieser Kategorie wurden als möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet und als mild bis moderat bis auf eine Ausnahme (Übelkeit) eingestuft.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren selten und wurden nur in HARMONY I berichtet. Die Anzahl der unerwünschten Ereignisse unterschied sich dabei nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Rate der Therapie-bedingten unerwünschten Ereignisse, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führten, war generell sehr gering. Pitolisant führte lediglich in HARMONY Ibis (n = 5) und HARMONY CTP (n = 1) zu Studienabbrüchen, die in allen Fällen als möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehende Ereignisse bewertet wurden. Im Modafinil-Arm brachen 4 (HARMONY I) bzw. 2 (HARMONY Ibis) Patienten die Studie ab. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen waren statistisch nicht signifikant.

Schwere unerwünschte Ereignisse traten insgesamt sehr selten und vorwiegend im Pitolisant- und Modafinil-Arm auf. Es handelt sich in den meisten Fällen um möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehende Ereignisse.

In keiner der 3 Studien gab es unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge.

Über alle 3 Studien hinweg kamen die häufigsten Therapie-bedingten unerwünschten Ereignisse, die für Pitolisant berichtet wurden, aus den SOCs „Erkrankungen des Nervensystems“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „psychiatrische Erkrankungen“. Bei den über die 3 Studien hinweg am häufigsten berichteten Ereignissen, d. h. Ereignisse, die in mehr als einer Studie als häufig (> 5 %) berichtet wurden, handelt es sich um Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindelgefühl, Nasopharyngitis und Reizbarkeit.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse waren hinsichtlich der Therapiesicherheit Auffälligkeiten im EKG, die Einschätzung der Schwere von depressiven Symptomen (BDI-SF-Score) sowie Entzugserscheinungen gemäß DSM-IV. Bezüglich der kardiovaskulären Sicherheit (EKG) gab es mit Pitolisant keine Hinweise auf klinisch relevante Veränderungen. Die Gesamtpunktzahl des BDI-SF-Scores zur Beurteilung der Schwere von depressiven Symptomen war in allen 3 Studien und allen Behandlungsarmen vor und nach der Behandlungsphase relativ niedrig, d. h. alle Patienten wiesen lediglich minimale bzw. keine depressive Symptome auf. Es gab in keiner Studie Hinweise darauf, dass die Schwere von depressiven Symptomen durch die Einnahme von Pitolisant verstärkt wird. Zur Untersuchung eines möglichen Abhängigkeitspotentials wurde in allen 3 Studien Entzugserscheinungen gemäß DSM-IV als patientenrelevanter Endpunkt erhoben, wobei es keine Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten von Entzugserscheinungen mit Pitolisant gab und sich die Behandlungsgruppen nicht signifikant voneinander unterschieden.

Generell ist beim Vergleich der verschiedenen Sicherheitsaspekte von Pitolisant mit Modafinil zu beachten, dass ein Selektionseffekt nicht auszuschließen ist, da es sich bei den eingeschlossenen Patienten der Studien HARMONY I und HARMONY Ibis nicht um therapienaive Patienten handelt. Patienten mit bekannten schweren Nebenwirkungen unter Modafinil wollten vermutlich bzw. durften gemäß Ein- und Ausschlusskriterien nicht an den Studien teilnehmen. Durch diese Selektion ist anzunehmen, dass insbesondere Patienten, die Modafinil gut vertragen, in die Studie eingeschlossen wurden und somit eine Verzerrung hinsichtlich der Sicherheit zugunsten von Modafinil vorliegen könnte.

Weitere Untersuchungen (HARMONY III)

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte aus „weitere Untersuchungen“ deskriptiv zusammengefasst und in Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4 dargestellt. Bei HARMONY III handelt es sich um eine einarmige Langzeitstudie um die Sicherheit und Wirksamkeit über den Zeitraum von einem Jahr zu untersuchen. Diese Studie schloss therapienaive Patienten ein sowie Patienten, die bereits im Rahmen des ATU-Programms in Frankreich mit Pitolisant behandelt wurden.

Tabelle 4-3: Tabellarische Zusammenfassung zur Wirksamkeit von Pitolisant (weitere Untersuchungen)

Parameter	Gesamt	Therapienaive Patienten	ATU
Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels Epworth Sleepiness Scale (ESS)			
<i>Änderung der Baseline zu Final: MW (SD)</i>	-4,31 (4,80)	-5,25 (4,84)	-1,25 (3,24)
<i>% Änderung</i>	-26 %	-30 %	-9,5 %
<i>Responder-Analyse $ESS \leq 10$ oder $ESS_{BL-F} \geq 3$</i>			
<i>Patienten (%) nach 1 Monat</i>	50 (53,8)	43 (52,4)	7 (63,6)
<i>Patienten (%) nach 12 Monaten</i>	44 (64,7)	36 (69,2)	8 (50,0)
Reduktion der täglichen Kataplexie-Rate			
<i>Tägliche totale Kataplexie-Rate</i>			
<i>Änderung der Baseline zu Final: MW (SD)</i>	-0,25 (1,37)	-0,25 (1,38)	0
<i>% Änderung</i>	-76,0 %	-73,0 %	
<i>Tägliche partielle Kataplexie-Rate</i>			
<i>Änderung der Baseline zu Final: MW (SD)</i>	-0,49 (1,94)	-0,49 (1,96)	-0,53 (-) ^a
<i>% Änderung</i>	-64,0 %	-64,0 %	-48,0 %
Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D^b			
<i>EQ-5D VAS</i>			
<i>Änderung der Baseline zu Final: MW (SD)</i>	6,8 (15,4)	9,2 (15,4)	-0,8 (12,7)
<i>% Änderung</i>	10,0 %	14,0 %	-1,0 %
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung, ESS: Epworth Sleepiness Scale, ATU: Autorisation temporaires d'utilisation; VAS: Visual Analogue Scale.			
^a In der Patientenpopulation ATU (Autorisation temporaires d'utilisation) gab es nur einen Patienten mit Kataplexien.			
^b Die Ergebnisse der einzelnen Dimensionen zu EQ-5D 3L sind in Tabelle 4-104 und Tabelle 4-105 dargestellt.			

Tabelle 4-4: Tabellarische Zusammenfassung zur Sicherheit/Verträglichkeit von Pitolisant (weitere Untersuchungen)

Parameter	Ergebnis
Unerwünschte Ereignisse	Anzahl Patienten (%)
<i>Gesamtrate UEs</i>	59 (57,8)
<i>Therapie-bedingte UEs</i>	56 (54,9)
<i>Therapie-bedingte UEs, die wahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen</i>	43 (42,2)
<i>Schwerwiegende UEs</i>	7 (6,9)
<i>Therapie-bedingte UEs, die zu einem temporären oder endgültigen Studienabbruch führten</i>	18 (17,6)
<i>Therapie-bedingte schwere UEs</i>	15 (14,7)
<i>UEs, die zum Tod führten</i>	0
Elektrokardiogramm (EKG)	
<i>QTc</i>	
<i>Änderung der Baseline zu Final (12 Monate): MW (SD)</i>	6,09 (25,39)
<i>Herzfrequenz</i>	
<i>Änderung der Baseline zu Final (12 Monate): MW (SD)</i>	2,86 (11,98)
<i>Auffällige EKG</i>	-
<i>Anzahl Patienten mit Auffälligkeiten zu Baseline: n (%)</i>	0
<i>Anzahl Patienten mit Auffälligkeiten zu Final (12 Monate): n (%)</i>	2 (1,96)
Beck Depression Inventory – Short Form (BDI-SF)	
<i>Änderung der Baseline zu Final (12 Monate): MW (SD)</i>	-0,3 (3,4)
<i>% Änderung</i>	-7,0 %
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung, UE: Unerwünschte Ereignisse, ATU: Autorisation temporaires d'utilisation; VAS: Visual Analogue Scale.	

Morbidität

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels ESS“ zeigten Patienten unter Pitolisant-Behandlung bereits nach einem Monat eine deutliche Reduktion der Tagesschläfrigkeit. Diese deutliche Abnahme der Tagesschläfrigkeit blieb über den gesamten Studienzeitraum auf einem vergleichbaren Niveau. Die Anzahl der Responder ($ESS \leq 10$ oder $ESS_{BL-F} \geq 3$) erhöhte sich im Laufe der Studie von 54 % (nach 1-monatiger Behandlung) auf 65 % (nach 12-monatiger Behandlung). Pitolisant führt daher zu einem langanhaltendem geringeren Risiko in bestimmten Alltagssituationen einzuschlafen.

Die Anzahl der täglichen totalen und partiellen Kataplexie-Episoden, die mittels eines Patiententagebuchs erhoben wurden, nahm unter Pitolisant-Behandlung von Baseline zu Studienende (nach 12 Monaten) um 76 % bzw. 64 % ab. Diese deutliche Reduktion der täglichen Kataplexie-Episoden stellt eine anhaltende Verbesserung eines der Hauptsymptome der Narkolepsie dar.

Die Auswertung des Gesundheitszustands mit EQ-5D VAS zeigte einen Trend zur Verbesserung in der Teilpopulation der therapienaiven Patienten und blieb in der Teilpopulation von ATU-Patienten während des gesamten 12-monatigen Behandlungszeitraums stabil. Der EQ-5D 3L zeigte im Vergleich zu Baseline, dass die patienteneigene Einschätzung bezüglich der 5 Dimensionen weitestgehend konstant blieb. In der Dimension „alltägliche Tätigkeiten“ zeigte sich sogar eine deutliche Verbesserung. Pitolisant führt somit auch in der Langzeitanwendung zu keiner Verschlechterung des Gesundheitszustandes, sondern tendenziell zu einer Verbesserung.

Sicherheit

Insgesamt erweist sich Pitolisant als wirksames, gut verträgliches und sicheres Arzneimittel in der Langzeittherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie. Anhand der Ergebnisse der Studie HARMONY III ergaben sich keine Sicherheitsbedenken und keine Hinweise auf eine mögliche Toleranzentwicklung hinsichtlich der Wirksamkeit.

Nach den ersten 12 Monaten der Behandlung mit Pitolisant traten bei 56 Patienten (55 %) 150 Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse auf. Bei den am häufigsten (> 5 %) aufgetretenen unerwünschten Ereignissen handelte es sich um Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Angst und Gewichtszunahme. Milde bis moderate Kopfschmerzen wurden bereits in anderen klinischen Studien mit Pitolisant als häufigstes unerwünschtes Ereignis berichtet [1]. Schlaflosigkeit und Angst hingegen gelten auch als Komorbiditäten der Narkolepsie. In 2 Patienten wurden Depressionen berichtet, die als möglicherweise bzw. wahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehendes Ereignis bewertet wurde. In mindestens einem dieser beiden Fälle erscheint der Zusammenhang zweifelhaft, da die depressive Episode einen Tag nach der ersten Einnahme von Pitolisant mit der niedrigsten Dosierung auftrat.

Sieben Patienten hatten 10 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Bis auf ein Ereignis wurden Ereignisse als nicht bzw. unwahrscheinlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehendes Ereignis bewertet.

Bei 9 Patienten traten Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse auf, die zu einem Studienabbruch führten. Bei 2 dieser Patienten handelte es sich um Ereignisse, welche als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet wurden.

Es traten keine Todesfälle während der 12-monatigen Behandlungsdauer auf.

Hinsichtlich unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse ergaben sich keine Hinweise auf mögliche kardiovaskuläre Risiken (EKG) oder auf eine Verschlechterung der Schwere von depressiven Symptomen unter Verwendung von Pitolisant. Die Ergebnisse des BDI-SF-Fragebogens lassen über einen längeren Zeitraum sogar eine leichte Verbesserung der Symptome von Patienten mit milden Depressionen vermuten.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Bei den derzeit verfügbaren medikamentösen Therapieoptionen zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie handelt es sich um Arzneimittel mit schwerwiegenden Nebenwirkungen und Sicherheitsbedenken, so dass ein hoher ungedeckter Bedarf besteht. Der hohe ungedeckte Bedarf spiegelt sich in dem Orphan Drug Status von Pitolisant wider, der trotz vier weiterer im (Teil-) Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln bestätigt wurde. Pitolisant muss somit einen erheblichen Nutzen für Patienten dieser Erkrankung aufweisen; d. h. es wurde noch keine zufriedenstellende Methode für die Behandlung des betreffenden Leidens zugelassen oder das betreffende Arzneimittel muss für diejenigen, die von diesem Leiden betroffen sind, von erheblichen Nutzen sein (Kriterium 1b). Auch das bestehende Härtefallprogramm für Pitolisant unterstreicht die bestehende Versorgungslücke, insbesondere für solche Patienten mit Intoleranzen und Resistenzen gegenüber zugelassenen Therapiemöglichkeiten. Gemäß des Härtefallprogramms wird ein nicht zugelassenes oder ein nicht genehmigtes Arzneimittel, das grundsätzlich der Pflicht zur Zulassung oder Genehmigung unterliegt, aus humanitären Erwägungen einer Gruppe von Patienten zur Verfügung gestellt, die an einer Erkrankung leiden, die zu einer schweren Behinderung führen würde oder als lebensbedrohend gilt und die mit einem zugelassenen oder genehmigten Arzneimittel nicht zufriedenstellend behandelt werden können. Durch eine in den meisten Fällen zu einer Schwerbehinderung führenden Pathologie der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie, für die es keine sichere Behandlungsalternativen gibt, sind die Bedingungen des Härtefallprogramms erfüllt.

Aussagen zu den Ergebnissen der klinischen Studien

Die vorliegenden Studien zeigen, dass Pitolisant zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung der zwei Leitsymptome der Narkolepsie, Tagesschläfrigkeit und Kataplexie, gegenüber Placebo führt. Die Ergebnisse der Langzeitstudie HARMONY III bestätigen zudem die Langzeitwirkung sowie die Langzeitsicherheit von Pitolisant. In keiner der Studien ergaben sich Hinweise auf ein mögliches Suchtpotential von Pitolisant oder auf einen Einfluss von Pitolisant auf die Schwere von Depressionen. Die Ergebnisse aus der Studie HARMONY III lassen über einen längeren Zeitraum sogar eine leichte Verbesserung der Symptome von Patienten mit milden Depressionen vermuten. Es wurden außerdem keine kardialen Nebenwirkungen oder Veränderungen unter der Verwendung von Pitolisant beobachtet. Es ergaben sich mit Pitolisant somit keine der zu Modafinil oder Natriumoxybat bekannten oder andere Sicherheitsbedenken oder schwere Nebenwirkungen.

Zusatznutzen von Pitolisant im Vergleich zu Modafinil und Natriumoxybat

Die vorliegenden Studien mit Pitolisant zeigen deutlich den Nutzen von Pitolisant hinsichtlich der beiden Leitsymptome der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie. Der Zusatznutzen von Pitolisant liegt jedoch insbesondere in der Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen und Sicherheitsbedenken, die mit Modafinil (u. a. schwere Hautreaktionen, psychische Symptome wie Psychosen, Manien, Wahnvorstellungen, Halluzinationen,

Suizidgedanken, aggressives Verhalten, Sucht- und Missbrauchspotential) und Natriumoxybat (u. a. das Risiko des Auftretens einer Atemdepression, die Dämpfung des Zentralnervensystems, das Sucht- und Missbrauchspotential) in Verbindung gebracht werden.

Die Ergebnisse der Langzeitstudie HARMONY III zeigen, dass während einer einjährigen Behandlungsphase keine der genannten schwerwiegenden Nebenwirkungen von Modafinil oder Natriumoxybat unter Verwendung von Pitolisant vermehrt auftraten. Pitolisant erweist sich insgesamt als sehr sicheres Arzneimittel mit kontrollierbaren Nebenwirkungen von leichter bis moderater Intensität.

Ein weiterer Vorteil von Pitolisant gegenüber Natriumoxybat liegt nicht nur im günstigeren Risiko-Nutzen-Verhältnis, sondern auch in der einfacheren Anwendung. Während Pitolisant nur einmal täglich als Tablette eingenommen wird, muss Natriumoxybat zweimal täglich eingenommen werden und zwar beim Zubettgehen und dann 2,5 bis 4 Stunden später nochmals. Das bedeutet, dass die Patienten sich in der Regel einen Wecker stellen und ihren Schlaf unterbrechen müssen, um dann die zweite Dosis einzunehmen, was eine zusätzliche Belastung darstellt. Zudem zeigte sich in der Vergangenheit, dass bei Natriumoxybat die Gefahr der Falschdosierung durch den Patienten besteht (Rote-Hand Brief), da es sich um eine hochkonzentrierte Lösung handelt, die vor der Einnahme verdünnt werden muss. Dies birgt insofern eine große Gefahr, da Natriumoxybat nur einen sehr geringen sicheren Dosisbereich hat und Überdosierungen zu Bewusstlosigkeit und Koma führen können.

Zusammenfassende Beschreibung des Zusatznutzens von Pitolisant

Pitolisant erweist sich in allen Studien als sehr sichere und wirksame Behandlungsalternative zu den bestehenden Therapieoptionen. Schwerwiegende Nebenwirkungen und Sicherheitsbedenken, wie sie bei Modafinil und Natriumoxybat berichtet werden, traten unter Pitolisant auch nach einjähriger Behandlungsphase nicht auf. Es gab außerdem keine Hinweise auf ein Sucht- und Missbrauchspotential von Pitolisant. Generell wurden die unter Verwendung von Pitolisant beobachteten Nebenwirkungen von leicht bis moderater Intensität und als leicht kontrollierbar eingestuft. Durch die relevante Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen und der bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen ergibt sich für Pitolisant somit ein beträchtlicher Zusatznutzen. Unter Zusammenführung aller betrachteten Aspekte liegt somit ein Zusatznutzen für Pitolisant vor, der jedoch aufgrund der wissenschaftlichen Datengrundlage nicht quantifizierbar ist, das Ausmaß entsprechend § 5 Abs. 7 Nr. 2 der AM-NutzenV ist jedoch mindestens beträchtlich.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf den Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Pitolisant, welches zur Behandlung von Erwachsenen mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie zugelassen ist [1]. Es handelt sich bei Pitolisant um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Der Zusatznutzen gilt daher durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen demnach nicht erbracht werden. Lediglich ist gemäß 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO des G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

Die im vorliegenden Dossier zu beantwortende Frage lautet:

Wie ist das Ausmaß des Zusatznutzens der Behandlung mit Pitolisant bei Erwachsenen mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte im Sinne des § 35a SGB V?

Die **Patientenpopulation** umfasst laut Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie (Narkolepsie Typ 1 und Typ 2).

Die **Intervention** Pitolisant ist ein orales Therapeutikum zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie. Laut Anwendungsgebiet nehmen Patienten einmal pro Tag zwischen 4,5 mg und 36 mg (maximale Dosierung) ein. Dabei sollte Pitolisant in Abhängigkeit vom individuellen Ansprechen des Patienten und der individuellen Verträglichkeit in der niedrigsten wirksamen Dosis gemäß nachstehendem Dosissteigerungsschema angewendet werden:

- Woche 1: Anfangsdosis von 9 mg (zwei 4,5 mg Tabletten) pro Tag.
- Woche 2: Die Dosis kann auf 18 mg (eine 18 mg Tablette) pro Tag erhöht oder auf 4,5 mg (eine 4,5 mg Tablette) pro Tag verringert werden.
- Woche 3: Die Dosis kann auf 36 mg (zwei 18 mg Tabletten) pro Tag erhöht werden.

Die Dosis kann jederzeit nach Ermessen des Arztes und gemäß dem Ansprechen des Patienten verringert (bis auf 4,5 mg pro Tag) oder erhöht (auf bis zu 36 mg pro Tag) werden.

Die Tagesgesamtdosis sollte als Einzeldosis am Morgen während des Frühstücks eingenommen werden [1].¹

Die Bestimmung der zweckmäßigen **Vergleichstherapie** ist für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nicht erforderlich. Die Nutzenbewertung von Orphan Drugs und somit auch die Nutzenbewertung von Pitolisant erfolgt nicht gegenüber einer vom G-BA bestimmten Vergleichstherapie, sondern auf Grundlage der die Zulassung begründenden Studien.

Es handelt sich dabei um vier Studien: Zwei randomisierte kontrollierte dreiarmlige Studien (HARMONY I, HARMONY Ibis) mit der Vergleichsintervention Modafinil und der Kontrollintervention Placebo, eine Placebo-kontrollierte randomisierte Studie (HARMONY CTP) und eine einarmige offene Langzeitstudie (HARMONY III).

Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden für die Erkrankung patientenrelevante **Endpunkte** herangezogen. Diese umfassen Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit (unerwünschte Ereignisse). Eine detaillierte Beschreibung ist in Abschnitt 4.3.1.3 und Abschnitt 4.3.2.3 aufgeführt.

Die Nutzenbewertung von Pitolisant erfolgt auf Basis der die Zulassung begründenden Studien.

¹ Anmerkung: In den klinischen Studien von Bioprojet Pharma mit Pitolisant werden die Angaben 5, 10, 20 und 40 mg als Dosierungsangabe verwendet. Diese Angaben beziehen sich auf Pitolisanthydrochlorid. Die Angaben gemäß Fachinformation (4,5, 9, 18 und 36 mg) beziehen sich auf mg Pitolisant.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Im vorliegenden Dossier soll das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens des Orphan Drugs Pitolisant auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien beschrieben werden. Ergänzend wurde eine Suche in Studienregistern und eine bibliografische Literaturrecherche entsprechend den Vorgaben des G-BA durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.3), um einen vollständigen Studienpool auch außerhalb der Zulassungsstudien sicherzustellen.

Im Folgenden sind die Ein- und Ausschlusskriterien für randomisierte kontrollierte Studien mit Pitolisant als Intervention dargestellt (Tabelle 4-5 und Tabelle 4-6).

Tabelle 4-5: Einschlusskriterien für RCTs mit Pitolisant zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie als Intervention

Einschlusskriterien		
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie (Narkolepsie Typ 1 und Typ 2)
E2	Intervention	Pitolisant, Wakix [®] , BF2.649
E3	Komparator	-
E4	Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte, wie zum Beispiel Mortalität, klinisches Ansprechen, unerwünschte Ereignisse
E5	Studien- und Publikationstypen	Randomisierte kontrollierte Studie Volltextpublikation oder Studienbericht Veröffentlichung in deutscher oder englischer Sprache

Tabelle 4-6: Ausschlusskriterien für RCTs mit Pitolisant zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie als Intervention

Ausschlusskriterien		Beispiel
A1	Patientenpopulation nicht entsprechend E1	Kinder und Heranwachsende (< 18 Jahre) Andere Schlafstörungen
A2	Intervention nicht entsprechend E2	Andere Wirkstoffe Dosierung, Applikation nicht gemäß Zulassung
A3	Komparator nicht entsprechend E3	-
A4	Endpunkte nicht entsprechend E4	Studien mit ausschließlich Surrogat-Parametern
A5	Studien- und Publikationstypen nicht entsprechend E5	Keine randomisierte kontrollierte Studien Nur Abstract vorliegend Review-Artikel, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata, Konferenzabstracts, Poster, Studienregistereinträge Publikation nur in einer anderen Sprache als Deutsch oder Englisch
A6	Art der Information	Zusätzliche Publikation einer eingeschlossenen Studie ohne relevante Zusatzinformation (Dublette)

Es wurden Studien eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien aber keines der Ausschlusskriterien erfüllen. Die Einschlusskriterien gelten als erfüllt, wenn in der zu bewertenden Studie mindestens 80 % der Patienten die Einschlusskriterien erfüllen [2].

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“.

Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Sicherstellung eines vollständigen Studienpools wurde eine vollständige bibliografische Literaturrecherche nach RCTs mit Pitolisant als Prüfintervention durchgeführt.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt. Die Suche erfolgte jeweils über die zugehörigen Benutzeroberflächen. Die verwendeten Suchstrategien und Suchbegriffe sind in Anhang 4-A getrennt für jede Datenbank detailliert beschrieben. Die Suchstrategien beinhalten jeweils eine Kombination von Freitext und Begriffen der *Medical Subject Headings* (MeSH).

Für die bibliografische Literaturrecherche wurde keine Jahreseinschränkung vorgenommen und nur Studien in englischer oder deutscher Sprache berücksichtigt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zusätzlich zur bibliografischen Literaturrecherche wurde eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern durchgeführt. Das Ziel dieser Suche war die Identifikation aller

klinischen Studien mit Pitolisant bei Erwachsenen mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie (Narkolepsie Typ 1 und Typ 2), die zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen werden können. Die Suche in den Studienregistern galt der Identifizierung aller abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien.

Die Suchen wurden gemäß der Vorgaben in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU CTR), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das *WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (WHO ICTRP) durchgeführt.

Es wurden keine generellen Einschränkungen vorgenommen. Die detaillierte Suchstrategie ist getrennt für jedes Studienregister im Anhang 4-B dargestellt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Literaturrecherche wurde von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Die gefundenen Treffer wurden nach den in Kapitel 4.2.2 dargelegten Kriterien bewertet. Dabei wurde in einem mehrstufigen Verfahren vorgegangen. In einem ersten Schritt wurden die Titel gesichtet und ein Großteil der Treffer bereits ausgeschlossen. In einem weiteren Schritt wurden Studien des verbleibenden Studienpools anhand der Abstracts bewertet und Kandidaten für die Analyse der Volltexte identifiziert. Nach Lesen und Bewerten der Volltexte konnte die endgültige Liste der eingeschlossenen Studien aufgestellt werden. Bei Unklarheiten oder unterschiedlichen Treffern in den parallel durchgeführten Recherchen wurde eine dritte Person zu Rate gezogen.

Die Ergebnisse der Studienselektion aus der bibliografischen Literaturrecherche sind im Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Von der oben angegebenen Methodik zur Bewertung des Verzerrungspotenzials wird nicht abgewichen. Zunächst wird auf Studienebene das endpunktübergreifende

Verzerrungspotenzial als hoch oder niedrig eingestuft. Im Anschluss erfolgt eine Bewertung für jeden einzelnen Endpunkt. Das Ergebnis der Analysen ist in Anhang 4-F dokumentiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien werden im Abschnitt 4.3.1 und den zugehörigen Anhängen dokumentiert. Die Bewertung von HARMONY I, HARMONY Ibis und HARMONY CTP folgte den CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14) sowie dem CONSORT-Flow-Chart. Bei der Studie HARMONY III handelt es sich um eine einarmige Langzeitstudie, so dass die Darstellung dieser Studie anhand des TREND-Statements (Items 2 bis 13) erfolgte.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Die Nutzenbewertung von Pitolisant erfolgt anhand der vier die Zulassung begründenden Studien HARMONY I, HARMONY Ibis, HARMONY CTP sowie HARMONY III, welche im Folgenden beschrieben werden.

Im Rahmen des Zulassungsverfahrens und gemäß Anforderungen des Nutzendossiers wurden neue und ergänzende Berechnungen für die jeweiligen Endpunkte durchgeführt und im vorliegenden Dossier dargestellt. Die Datenblätter mit den neuen und ergänzenden Auswertungen wurden zur besseren Transparenz mit dem Dossier eingereicht.

Patientencharakteristika

Im Rahmen der in der Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden sowohl demographische als auch krankheitsspezifische Charakteristika erhoben, um die in den Studien eingeschlossenen Patienten umfassend zu beschreiben. Folgende Charakteristika wurden gewählt:

Demographische Parameter: Alter, Geschlecht, Ethnizität

Krankheitsspezifische Parameter: Krankengeschichte von assoziierten Symptomen (Schlafparalysen, Halluzinationen, automatisches Verhalten, Dyssomnie), Dauer der Narkolepsie, Krankengeschichte Kataplexie, Baseline-Werte zu der Tagesschläfrigkeit, die mittels ESS (*Epworth Sleepiness Scale*) und MWT (*Multiple Wachbleibetest*) erhoben wurden, sowie Baseline-Werte des BDI-SF (*Beck Depression Inventory Short Form*) und des EQ-5D-Fragebogens.

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Nutzenbewertung von Pitolisant wurden Endpunkte bezüglich der Morbidität und Sicherheit untersucht (Tabelle 4-7). Mortalität wurde im Rahmen der Sicherheit erhoben (Anzahl der Todesfälle während der Studie).

Tabelle 4-7: Übersicht der relevanten Endpunkte für Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie

Endpunktkategorie	Bezeichnung des Endpunkts
Mortalität	- ^a
Morbidität	Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels <ul style="list-style-type: none"> • Epworth Sleepiness Scale (ESS) und • Multiple Wachbleibetest (MWT)
	Reduktion der täglichen (DCR) bzw. wöchentlichen (WCR) Kataplexie-Rate
	Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D
Lebensqualität	- ^b
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse
	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse <ul style="list-style-type: none"> • Elektrokardiogramm (EKG) • Depression (Beck Depression Inventory Short-Form: BDI-SF) • Entzugserscheinungen (DSM-IV)
a: Mortalität wurde im Rahmen der Sicherheit erhoben (Anzahl der Todesfälle während der Studie)	
b: Krankheitsspezifische Messinstrumente zur Lebensqualität liegen nicht vor.	

Im Folgenden wird die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte beschrieben und die Validität der verwendeten Messinstrumente diskutiert.

Morbidität

Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Ein Leitsymptom der Narkolepsie ist die exzessive Tagesschläfrigkeit, die meistens auch das Erstsymptom der Narkolepsie darstellt und in nahezu allen Patienten auftritt. Die Tagesschläfrigkeit ist gekennzeichnet durch eine Reduktion der zentralnervösen Aktivierung (Wachheit, Daueraufmerksamkeit) und einem fast permanenten Einschlafdrang. Dieses Symptom ist besonders abhängig von Monotonie. In der Regel kommt es mehrfach täglich zu Episoden ungewollten Einschlafens, die meistens kurz sind und von Sekunden bis zu 30 Minuten andauern können. Diese kurzen Schlafzeiten werden von den Personen als sehr erholsam empfunden, jedoch führen sie aufgrund der fehlenden Planbarkeit und den Unterbrechungen zu Leistungseinschränkungen und großen Problemen im sozialen Umfeld (z. B. während des Essens oder im Gespräch), wodurch wiederum die Lebensqualität stark verringert ist [3-6].

Ein primäres Ziel der Behandlung der Narkolepsie ist somit die Reduktion der Tagesschläfrigkeit, die in der Regel mittels des weit verbreiteten Patienten-berichteten Fragebogens *Epworth Sleepiness Scale (ESS)* erfasst wird. Die ESS ist ein standardisierter Kurzfragebogen zur Selbsterfassung der Wahrscheinlichkeit in acht vorgegebenen typischen Situationen einzuschlafen. Bei den acht Situationen handelt es sich um Alltagssituationen wie z. B. die Abfrage der Einschlafneigung beim Lesen, Fernsehen, im Gespräch oder auf

öffentlichen Veranstaltungen (z. B. Theater, Versammlung) und anderen sozialen Situationen. Jede Frage bzgl. der Wahrscheinlichkeit dabei einzuschlafen oder einzunicken wird mit „keine“ = 0, „geringe“ = 1, „mittlere“ = 2 und „hohe“ = 3 Wahrscheinlichkeit beantwortet [5, 7, 8]. Die Einzelergebnisse werden aufsummiert und ergeben einen Score zwischen 0 und 24. Ein Score von > 10 beschreibt das Vorliegen einer pathologischen Tagesschläfrigkeit [8]. Der Test ist zudem sehr leicht und schnell durchzuführen, erfordert kein spezifisches Equipment und keine langwierige Trainingsphase oder Einweisung.

Der Referenzscore von ESS = 10 stützt sich auf Validierungsstudien in gesunden Populationen. In einer australischen Population (gesunde Männer und Frauen im Alter von 22 bis 59 Jahren) zeigte sich, dass der mittlere ESS-Score bei $4,6 \pm 2,8$ (95 % KI [3,9; 5,3]) lag mit einer Spanne von 0 bis 10. Die Testpopulation wurde anhand ausführlicher Fragebögen zur Ermittlung etwaiger Schlafstörungen (von Insomnia über Schnarchen bis hin zu schlafbezogenen Atmungsstörungen) ausgewählt, um sicherzustellen, dass kein Patient mit schlafbezogenen Erkrankungen oder Auffälligkeiten eingeschlossen wurde [9, 10]. Eine weitere Studie zeigte in 188 gesunden Patienten aus dem Vereinigten Königreich einen mittleren ESS-Wert von $4,5 \pm 3,3$ und einer Spanne von 0 bis 11. In dieser Studie gab es weniger stringente Einschlusskriterien, was vermutlich die etwas größere Spanne erklärt [10, 11]. Ein Score von 10 hat sich als Grenzwert etabliert, welcher mit 93,5 % eine hohe Sensitivität und mit 100 % eine hohe Spezifität aufwies [10].

Im Anwendungsgebiet der Narkolepsie wurde die ESS umfangreich getestet und validiert. Patienten mit Narkolepsie weisen deutlich höhere Werte (mittlere ESS von 17 bis 20) auf als gesunde Patienten oder Patienten mit anderen Hypersomnien, was eine klare Abgrenzung zwischen Patienten mit oder ohne Narkolepsie ermöglicht [11-15]. Des Weiteren korrelierte der ESS Score in hohem Maße mit der von Narkolepsiepatienten empfundenen Tagesschläfrigkeit [16].

Die ESS-Ergebnisse erwiesen sich zudem als reliabel. Nach wiederholter Durchführung des Tests in 87 gesunden Probanden nach 5 Monaten unterschied sich der ESS-Score nicht signifikant und korrelierte stark mit dem Score zu Beginn des Versuches ($\rho = 0,82$, $p < 0,001$). Der ESS-Fragebogen zeigte dabei ein hohes Maß an interner Konsistenz (Cochrans Alpha = 0,88) [17, 18]. Es gab bisher keine Hinweise auf einen Einfluss des Geschlechts oder des Alters auf die ESS-Ergebnisse [9].

In den vorliegenden Studien (HARMONY I, HARMONY Ibis, HARMONY CTP, HARMONY III) wurde zur Beurteilung der Ergebnisse die adjustierte Behandlungsdifferenz betrachtet und eine Responder-Analyse durchgeführt. Es wurden zwei Responder-Kriterien gewählt. Für das erste Responder-Kriterium wurde der gängige Grenzwert von 10 gewählt, d. h. alle Patienten, die einen $ESS \leq 10$ aufweisen, gelten als Responder. Da viele Patienten zu Studienbeginn einen bereits sehr hohen ESS aufwiesen, wurde ein zusätzliches Responder-Kriterium definiert: Responder waren Patienten mit $ESS \leq 10$ oder Patienten, die sich im Vergleich zu Baseline um ≥ 3 Punkte des ESS zu Studienende verbessert haben. Der kleinste relevante Unterschied (*minimal important difference*, MID) einer Änderung des ESS-Scores von MID = 3 für Narkolepsiepatienten wurde anhand vier verschiedener Methoden ermittelt

[19]. Es wurden sowohl verteilungsbasierte (*distribution-based*) als auch ankerbasierte (*anchor-based*) Methoden zur Bestimmung der MID verwendet. Bei den verteilungsbasierten Herangehensweisen wurden zur Berechnung die Parameter Effektstärke und Standardfehler herangezogen sowie mittels des Zusammenhangs zwischen dem Standardfehler und der internen Konsistenz (Cronbachs Alpha) berechnet. Aus den Ergebnissen aller verwendeten Methoden lässt sich ableiten, dass eine MID von 3 als kleinster relevanter Unterschied bzw. als klinisch relevante Verbesserung der Tagesschläfrigkeit, die mittels ESS erhoben wird, herangezogen werden kann [19].

Die Anwendung von ESS zur Erfassung der Tagesschläfrigkeit wird nicht nur im Rahmen der Dokumentation von Therapieerfolgen sondern auch in der Diagnostik eingesetzt. Die deutsche S3-Leitlinie führt die ESS als Instrument der nichtapparativen Diagnostik zur Bestimmung von Tagesschläfrigkeit und Hypersomnie auch bei der Diagnostik anderer Schlafstörungen auf [4]. Die Dokumentation der Tagesschläfrigkeit mittels ESS wird außerdem als notwendige Untersuchung bei Erstdiagnostik der Narkolepsie in der S1-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) empfohlen [20]. Der ESS gilt als umfassend validiert [4]. Diese Einschätzung wurde von der EMA insbesondere für die Anwendung in der Narkolepsie geteilt [21].

Da es sich bei dem ESS-Fragebogen um einen subjektiven Test handelt, wird häufig unterstützend der objektiv erhobene multiple Wachbleibetest (MWT) durchgeführt.

Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels Multiple Wachbleibetest (MWT)

Wie auch ESS ist der MWT ein Test zur Erfassung der Tagesschläfrigkeit, eines der beiden Leitsymptome der Narkolepsie. Die exzessive Tagesschläfrigkeit stellt ein großes Problem für Narkolepsiepatienten dar, was eine deutlich verringerte Lebensqualität zur Folge hat und zu großen Einschränkungen im sozialen und beruflichen Leben führt. Aus diesem Grund ist die Reduktion der Tagesschläfrigkeit ein primäres Ziel in der Behandlung der Narkolepsie.

Der MWT ist weit verbreitet, umfassend validiert und wird für verschiedene Schlafkrankheiten und insbesondere im Bereich der Narkolepsie eingesetzt [22, 23]. Der MWT leitet sich vom multiplen Schlaflatenztests (MSLT) ab und erfasst die Fähigkeit über einen bestimmten Zeitraum unter standardisierten Bedingungen wach zu bleiben. Dem MWT liegt die Annahme zugrunde, dass bei Hypersomnien nicht die Fähigkeit einzuschlafen sondern die Fähigkeiten wach zu bleiben von Bedeutung ist [4, 7, 8].

Für die Durchführung des MWTs wird der Patient genau wie bei der Polysomnographie verkabelt und während des Tages in einer sitzenden Position in einem dunklen Raum mehrmals im Abstand von 2 Stunden gebeten wach zu bleiben. In der Regel wird der MWT über einen Zeitraum von 20 oder 40 Minuten angewandt. Die *American Academy of Sleep Medicine* empfiehlt dabei die Durchführung des 40-minütigen Tests, um objektive und aussagekräftige Daten, zur Einschätzung der Fähigkeit eines Patienten wach zu bleiben, zu generieren. Ein weiterer Vorteil des 40-minütigen Tests ist die Abschwächung eines möglichen „*ceiling effects*“, der bei dem 20-minütigen Test auftreten kann. Es wird außerdem die Durchführung von insgesamt 4 Test-Sessions im Abstand von 2 Stunden empfohlen [22,

24]. In mehreren Studien wurde gezeigt, dass mit dem MWT Behandlungsunterschiede gemessen werden können. Der MWT sollte dabei nur nach ausreichendem Nachtschlaf und standardisierten Bedingungen durchgeführt werden und in Kombination mit klinischen Informationen bewertet werden [22, 23].

In den vorliegenden Studien (HARMONY I, HARMONY Ibis, HARMONY CTP) wurde die adjustierte Behandlungsdifferenz von Baseline zu Studienende betrachtet, die neben der subjektiven Einschätzung des ESS-Fragebogens eine objektive Aussage zu dem Behandlungseffekt von Pitolisant auf die Tagesschläfrigkeit der Patienten mit Narkolepsie ermöglicht. In HARMONY III, der einarmigen Langzeitstudie, wurde MWT nicht erhoben.

Reduktion der täglichen bzw. wöchentlichen Kataplexie-Rate

Neben der exzessiven Tagesschläfrigkeit sind Kataplexien das zweite Leitsymptom der Narkolepsie, die bei der Mehrzahl der Betroffenen im Verlauf von Monaten oder Jahren auftreten. Kataplexien gelten als spezifisches REM-assoziiertes Symptom der Narkolepsie, die durch einen plötzlichen symmetrischen Tonusverlust der Skelettmuskulatur charakterisiert sind und zumeist durch starke emotionale Gefühle ausgelöst werden. In der Regel dauert eine Kataplexie nur wenige Augenblicke bis Minuten, das Bewusstsein ist dabei nicht getrübt. Kataplexien werden vom Patienten als sehr unangenehm empfunden und sie führen oft zu einem sozialen Rückzug. Es wird empfohlen Betätigungen mit einem hohen Unfallrisiko, z. B. Arbeiten an schweren Maschinen, Autofahren oder bestimmte Sportarten weitestgehend zu vermeiden [3, 4, 8].

Die Reduktion der Kataplexien stellt somit ein wesentliches Behandlungsziel bei Patienten mit Narkolepsie dar. Die Erfassung von Kataplexien ist allerdings schwierig, da Kataplexien nicht vorhersehbar sind und deren Häufigkeit sehr variabel sein kann. Eine in der Schlafmedizin und insbesondere in der Narkolepsie etablierte Methode um Kataplexien zu erfassen sind Patiententagebücher bzw. Schlaftagebücher.

Tagebücher dienen für sich alleine oder in Kombination mit anderen Messinstrumenten sowohl der Diagnosefindung als auch Therapiekontrolle und sind für eine sozialmedizinische Beurteilung erforderlich [4, 8]. Das Schlaftagebuch dient neben der Erfassung von Kataplexien auch der Verifizierung von Insomnien und Hypersomnien, der Erfassung des subjektiven Schlafvermögens, der Schlafhygiene und schlafstörender Verhaltensweisen [8].

Schlaftagebücher wurden in allen vorliegenden Studien (HARMONY I, HARMONY Ibis, HARMONY CTP und HARMONY III) zur Erfassung des Symptom-Komplexes der Narkolepsie im Allgemeinen und zur Erfassung der Kataplexie im Speziellen angewandt. Die Patienten sollten dabei in einem Zeitraum von 7 bzw. 14 Tagen vor den Ergebniszeitpunkten (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3) jeden Morgen oder Abend Angaben zu der täglichen Anzahl von totalen und partiellen Kataplexien machen. Bei totalen Kataplexien handelt es sich um Kataplexien, bei denen alle quergestreiften Muskeln betroffen sind und der Patient die Haltung verliert und auf den Boden fällt. Eine partielle Kataplexie ist vorhanden, wenn der Anfall auf die Gesichtsmuskeln oder auf die oberen oder unteren Extremitäten beschränkt ist, was zu Herabfallen des Kopfes, Kieferöffnung, „Wegsacken“ der Knie oder

Fallenlassen von Gegenständen führt. Anhand dieser Angaben wurde die tägliche Kataplexie-Rate (*daily cataplexy rate*, DCR für HARMONY I, HARMONY Ibis, HARMONY III) bzw. die wöchentliche Kataplexie-Rate (*weekly cataplexy rate*, WCR für HARMONY CTP) ermittelt und der Behandlungseffekt berechnet. In HARMONY CTP wurde zusätzlich eine Responder Analyse durchgeführt, um die Veränderung der Anzahl der Kataplexien bei Patienten mit hochfrequenten Kataplexien zu untersuchen. Hochfrequente Kataplexien wurden definiert als Patienten mit einer wöchentlichen Kataplexie-Rate von > 15 . Diese Rate entsprach dem dritten Quartil in der Placebo-Gruppe und wurde von den Prüfern als untere Grenze für die hochfrequente Kataplexie-Rate gewählt.

Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D

Für die seltene Erkrankung Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie liegen keine validierten, krankheitsspezifischen Instrumente für die Bestimmung des Gesundheitszustandes der Patienten vor. Daher wird in den Studien HARMONY I, HARMONY Ibis, HARMONY CTP und HARMONY III der EuroQoL EQ-5D Fragebogen, der von dem Patienten selbst ausgefüllt wird, herangezogen. Der EQ-5D ist ein validierter, etablierter, generischer Fragebogen zur Erfassung des indikationsunabhängigen Gesundheitszustandes [25]. Der Fragebogen setzt sich aus einem deskriptiven Score (EQ-5D-3L Health Index Score) und einer visuellen Analogskala (*visual analogue scale*, VAS) zusammen.

Der EQ-5D-3L Health Index Score umfasst fünf Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, Aktivitäten des täglichen Lebens, Schmerzen/Beschwerden, Angst/Depression) und eine VAS. Jede der 5 Dimensionen verfügt über 3 Antwortlevel (keine Probleme, einige Probleme, extreme Probleme). Die Patienten beschreiben ihren Gesundheitsstatus, indem Sie in jeder der fünf Dimensionen die am ehesten zutreffende Aussage wählen, wobei sie für jede Dimension nur eine Antwort geben sollten. Über den visuellen EQ-5D VAS-Score bewertet der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlecht möglicher Gesundheitszustand) und 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand). Der EQ-5D wurde in verschiedenen Patientengruppen validiert [25].

In einer deutschen Studie mit 75 Narkolepsiepatienten zeigte sich, dass 48 % der Patienten Probleme in mindestens einem der EQ-5D Dimensionen berichtete. Am häufigsten wurden Probleme in der Dimension „Aktivitäten des täglichen Lebens“ (63,8 %) beobachtet. Der mittlere VAS-Score lag in dieser Gruppe bei 60,7 % [26].

In den im vorliegenden Dossier dargestellten Studien erfolgte die patientenrelevante Darstellung der Lebensqualität mittels VAS (adjustierte Behandlungsdifferenz) und des EQ-5D-3L Fragebogens.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Bei der Bewertung einer medikamentösen Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie ist die Erfassung unerwünschter Ereignisse für die Sicherheitsbewertung des Arzneimittels von großer Bedeutung. Gemäß 5. Kapitel § 3 Nr. 1 Verfo des G-BA sind patientenrelevante

therapeutische Effekte insbesondere die Verbesserung des Gesundheitszustands, die Verkürzung der Krankheitsdauer, die Verlängerung des Überlebens, die Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.

Im vorliegenden Nutzendossier werden daher folgende unerwünschte Ereignisse angegeben: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, unerwünschte Ereignisse, die wahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse werden eine Veränderung des EKG, die Schwere von Depressionen und Entzugserscheinungen betrachtet.

Elektrokardiogramm (EKG)

Bei den derzeitigen verfügbaren Behandlungsoptionen der Narkolepsie handelt es sich weitestgehend um Arzneimittel, die bei vorhandenen kardiovaskulären Erkrankungen kontraindiziert sind bzw. kardiovaskuläre Nebenwirkungen hervorrufen.

Modafinil sollte zum Beispiel bei nicht angemessen behandelter Hypertonie oder Herzrhythmusstörungen nicht angewendet werden [27]. Vor Behandlungsbeginn mit Modafinil sollte ein Ruhe-EKG durchgeführt werden und die kardiovaskulären Funktionen wie insbesondere Blutdruck und Herzfrequenz sollten regelmäßig überwacht werden. Bei auffälligen Befunden sollte eine weitere Untersuchung und Behandlung durch einen Spezialisten erfolgen, bevor eine Modafinil-Therapie in Betracht gezogen wird. Bei Patienten, die Arrhythmien oder eine mittelschwere bis schwere Hypertonie entwickeln, muss die Modafinil-Therapie abgebrochen werden. Sie darf erst wieder aufgenommen werden, wenn diese Erkrankungen entsprechend untersucht und behandelt wurden [27, 28].

Methylphenidat⁵ sollte laut S3-Leitlinie trotz seiner hohen Effektivität aber wegen seiner kardiovaskulären Nebenwirkungen nur Mittel der drittel Wahl sein. Vor einer Verschreibung ist es notwendig, den Patienten hinsichtlich seines kardiovaskulären Status einschließlich Blutdruck und Herzfrequenz zu beurteilen. Zusätzlich sollte der kardiovaskuläre Status kontinuierlich überwacht werden. Methylphenidat ist zudem kontraindiziert bei bestehenden Herz-Kreislaufkrankungen einschließlich schwerer Hypertonie, Herzinsuffizienz, arterieller Verschlusskrankheit, Angina pectoris, hämodynamisch signifikanter, angeborener Herzfehler, Kardiomyopathien, Myokardinfarkt, potenziell lebensbedrohender Arrhythmien und Kanalopathien [4, 29].

Ein wichtiges Kriterium für Therapieoptionen zur Behandlung der Narkolepsie stellt somit das kardiovaskuläre Sicherheitsprofil dar. Aus diesem Grund wurde zu jedem Erhebungszeitpunkt der Studien HARMONY I, HARMONY Ibis, HARMONY CTP und

⁵ Nur als Ritalin® 10 mg Tablette für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen.

HARMONY III eine EKG-Messung durchgeführt um mögliche kardiale Veränderungen zu untersuchen und überwachen. Zur Bewertung der Ergebnisse wurden hierzu die EKG-Messungen zu Beginn der Studie mit denen zu Studienende verglichen. In HARMONY I, HARMONY Ibis und HARMONY CTP wurden die Parameter Herzfrequenz, PR-Intervall, QRS-Intervall, QT, QTc, allgemeine Auffälligkeiten des EKG und Sinusrhythmus erhoben. In HARMONY III wurde der Parameter QTc, die Herzfrequenz und allgemeine Auffälligkeiten des EKG dargestellt.

Depressionen (Beck Depression Inventory Short-Form, BDI-SF)

Narkolepsie wird sehr häufig mit psychiatrischen Störungen und insbesondere mit Depressionen assoziiert [30-32]. Eine britische Studie (postalische Befragung) zeigte mittels des Beck Depression Inventory (BDI) Fragebogens, dass 56,9 % der 305 befragten Narkolepsiepatienten bis zu einem bestimmten Grad Depressionen aufwiesen [6].

Schwere Depressionen sind allerdings kontraindiziert für die Gabe von Natriumoxybat, dem Mittel erster Wahl bei Narkolepsiepatienten mit Kataplexie. Depressionen gelten zudem als mögliche Nebenwirkung von Natriumoxybat [33], so dass ein wichtiges Behandlungsziel bei der Narkolepsie eine Vermeidung von Depressionen bzw. der Verschlimmerung einer bereits vorhandenen Depression ist. Aus diesem Grund wurde die Schwere von möglichen Depressionen zu Studienbeginn und Studienende mittels Beck Depression Inventory (BDI) erhoben und als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dargestellt.

BDI ist ein standardisierter Fragebogen zur Selbstbeurteilung des Patienten und dient der Feststellung des Schweregrades einer Depression. Hierzu liegen 21 Gruppen von Aussagen vor, die typische Symptome einer Depression beschreiben mit je 4 Antwortmöglichkeiten in aufsteigender Schwere und Beeinträchtigung. In jeder Gruppe ist die Antwortmöglichkeit zu wählen, die die gegenwärtige Verfassung am besten beschreibt (bezogen auf die letzten 2 Wochen). Angekreuzte Aussagen werden addiert. Der Summenwert drückt die Schwere der gegenwärtigen depressiven Symptomatik aus [34].

1972 wurde von Beck eine Kurzform (*Short-Form*) des BDI entwickelt, den BDI-SF. Die Entwicklung der Kurzform basierte auf einer Studie mit 598 Patienten. Dreizehn der 21 Gruppen von Aussagen wurden anhand der hohen Korrelation mit dem BDI-Gesamtscore und mit der klinischen Einschätzung zur Schwere der Depression eines Arztes ausgewählt. Folgende Cut-Offs wurden gemäß Beck in den vorliegenden Studien gewählt: 0-4 Punkte keine oder nur minimale Depression, 5-7 Punkte milde Depression, 8-15 Punkte moderate Depression und ≥ 16 Punkte gelten als schwere Depression [35].

Zur Bewertung der Ergebnisse des BDI-SF-Fragebogens wurde in den vorliegenden Studien (HARMONY I, HARMONY Ibis, HARMONY CTP, HARMONY III) die Differenz zwischen Final und Baseline betrachtet und statistisch ausgewertet.

Entzugserscheinungen (DSM-IV)

Bei dem derzeitigen Therapiestandard in der Behandlung von Narkolepsie handelt es sich insbesondere bei Natriumoxybat um ein Arzneimittel mit einem erhöhten Suchtpotential.

Natriumoxybat ist ein Betäubungsmittel, wirkt dämpfend auf das Zentralnervensystem und hat ein bekanntes Missbrauchspotential. Die Ärzte müssen vor der Behandlung die Patienten hinsichtlich Drogenmissbrauches in der Vorgeschichte oder der Anfälligkeit für Drogenmissbrauch beurteilen. Patienten sollten außerdem routinemäßig überwacht werden und im Falle eines Missbrauchsverdachtes muss die Behandlung abgebrochen werden [33].

Bei Modafinil konnte die Frage nach einem möglichen Suchtpotential bisher noch nicht abschließend geklärt werden. Eine Abhängigkeit bei einer Langzeitanwendung kann nicht vollständig ausgeschlossen werden. Modafinil sollte daher laut Fachinformation mit besonderer Vorsicht bei Patienten mit Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte angewendet werden [28]. Studien konnten zeigen, dass Modafinil im Gegensatz zu Pitolisant zu einer erhöhten Konzentration von Dopamin im Nucleus accumbens, dem Belohnungssystems des Gehirns, führt, was ein weiterer Hinweis auf das potentielle Abhängigkeitspotential von Modafinil ist [36, 37].

Aus diesen Gründen besteht ein hoher ungedeckter Bedarf an Therapien zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie, die kein Suchtpotential aufweisen und langfristig zur Behandlung dieser chronischen Erkrankung eingesetzt werden können.

Zur Untersuchung des möglichen Suchtpotentials von Pitolisant wurde in den Studien HARMONY I, HARMONY Ibis und HARMONY CTP wurde eine mögliche Abhängigkeit nach DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, American Psychiatric Association) untersucht. Laut DSM-IV liegen Entzugerscheinungen vor, wenn eine Dysphorie und mindestens zwei andere Symptome (Fatigue, lebhaft und unangenehme Träume, Schlaflosigkeit und Schlafsucht, erhöhter Appetit, psychomotorische Retardierung oder Agitation) vorliegen. Das Auftreten von Entzugerscheinungen wurde in einem persönlichen klinischen Interview beurteilt, wobei die einwöchige Behandlungsphase mit Placebo am Studienende (Visit bzw. Erhebungszeitpunkt V8 in HARMONY I und HARMONY Ibis und V7 in HARMONY CTP) bewertet wurde.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-

Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁶ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁷ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁸ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 0).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Nutzenbewertung des Orphan Drug Pitolisant erfolgt anhand der die Zulassung begründenden Studien. Dabei handelt es sich um die RCTs HARMONY I, HARMONY Ibis und HARMONY CTP sowie um die einarmige Langzeitstudie HARMONY III. Es wurden keine Meta-Analysen der dargestellten Ergebnisse dieser Studien durchgeführt, da die Studien aus methodischen Gründen nicht ausreichend vergleichbar sind, so dass eine Zusammenfassung der Ergebnisse als nicht sinnvoll erachtet wurde.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den

⁶ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁷ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Im Rahmen des Nutzendossiers von Pitolisant werden als Sensitivitätsanalysen verschiedene Studienpopulationen, die für die entsprechenden Studien *a priori* definiert waren, dargestellt (Tabelle 4-8). Für den primären Endpunkt ESS (HARMONY I, HARMONY Ibis) bzw. wöchentliche Kataplexie-Rate (HARMONY CTP) wurden weitere Sensitivitätsanalysen im Rahmen der arzneimittelrechtlichen Zulassung durchgeführt. Die konkret durchgeführten Sensitivitätsanalysen sind in der Beschreibung der Ergebnisse des jeweiligen Endpunkts dargestellt.

Tabelle 4-8: Übersicht über die definierten Populationen in HARMONY I, HARMONY Ibis, HARMONY CTP und HARMONY III

Population	Beschreibung	
HARMONY I		
EIT	Extended Intent-to-Treat (EIT) Alle randomisierten Patienten unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben	Primäre Analyse (Morbidity)
IT = Safety	Intent-to-Treat (IT) = Safety Population Alle randomisierten Patienten, die die Studienmedikation mindestens einmal erhalten haben und mindestens einen Wert nach Baseline aufweisen.	Sensitivitätsanalyse (Morbidity) Primäre Analyse (Sicherheit)
PP	Per-Protocol-Set (PP) Alle Patienten aus der IT-Population, die mindestens bis zum Ergebniszeitpunkt V6 (bzw. ein Wert zu V6 oder V7 lag vor) noch in der Studie waren und keine erheblichen Abweichungen bezogen auf den primären Endpunkt aufweisen.	Sensitivitätsanalyse (Morbidity)
HARMONY Ibis		
EIT	Extended Intent-to-Treat (EIT) Alle randomisierten Patienten unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben	Primäre Analyse (Morbidity)
IT	Intent-to-Treat (IT) Alle randomisierten Patienten, die die Studienmedikation mindestens einmal erhalten haben und mindestens einen Wert nach Baseline aufweisen.	Sensitivitätsanalyse (Morbidity)
PP	Per-Protocol-Set (PP) Alle Patienten aus der IT-Population, die mindestens bis zum Ergebniszeitpunkt V6 (bzw. ein Wert zu V6 oder V7 lag vor) noch in der Studie waren und keine erheblichen Abweichungen bezogen auf den primären Endpunkt aufweisen.	Sensitivitätsanalyse (Morbidity)
Safety	Safety Population Alle randomisierten Patienten, die die Studienmedikation mindestens einmal erhalten haben.	Primäre Analyse (Sicherheit)
HARMONY CTP		
IT	Intent-to-Treat (IT) Alle randomisierten Patienten, die die Studienmedikation mindestens einmal erhalten haben und mindestens einen Wert nach Baseline aufweisen.	Primäre Analyse (Morbidity)
PP	Per-Protocol-Set (PP) Alle Patienten aus der IT-Population, die mindestens bis zum Ergebniszeitpunkt V5 (bzw. ein Wert zu V5 oder V6 lag vor) noch in der Studie waren und keine erheblichen Abweichungen bezogen auf den primären Endpunkt aufweisen.	Sensitivitätsanalyse (Morbidity)
Safety	Safety Population Alle randomisierten Patienten, die die Studienmedikation mindestens einmal erhalten haben.	Primäre Analyse (Sicherheit)
HARMONY III		

ITT	Intent-to-Treat (ITT) Alle Patienten, die die Studienmedikation mindestens einmal erhalten haben.	Primäre Analyse (Morbidität)
Safety	Safety Population Alle Patienten, die die Studienmedikation mindestens einmal erhalten haben.	Primäre Analyse (Sicherheit)

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Subgruppenanalysen - RCTs

In den Studien HARMONY I, HARMONY Ibis und HARMONY CTP wurden keine Subgruppenanalysen *a priori* definiert. Da Post-hoc berechnete Ergebnisse prinzipiell keine methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese darstellen und zudem die Studienpopulation zu klein ist, um Subgruppenergebnisse sinnvoll zu interpretieren oder verlässlichen Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens zu treffen, wurden im vorliegenden Dossier keine Post-hoc Analysen durchgeführt.

Die Auswertung der gemäß Modulvorlage geforderten Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere- bzw. -stadium und Zentrums- und Ländereffekte wurden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht nur methodisch sondern auch inhaltlich als nicht sinnvoll erachtet:

- Aus medizinischer Sicht gibt es keinen Hinweis, dass der Wirkmechanismus von Pitolisant geschlechtsspezifisch ist.
- Das Alter der Patienten lag im Median zwischen 33 und 43 Jahren über alle Studien und nur in manchen Studienarmen war das Alter einiger Studienteilnehmer zu Studieneintritt älter als 65 Jahre. Daher ist eine Subgruppenanalyse nach klassischen Altersgrenzen (≥ 65 Jahre vs. < 65 Jahre) nicht sinnvoll.
- Eine allgemein anerkannte Klassifizierung nach Schwere der Erkrankung liegt für die Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie nicht vor und wurde in den vorliegenden Studien auch nicht durchgeführt.
- In HARMONY I und HARMONY Ibis waren die Patienten überwiegend kaukasischer Herkunft (≥ 80 %). Eine Subgruppenanalyse nach unterschiedlichen Ethnien ist somit nicht sinnvoll. In HARMONY CTP gab es diesbezüglich im Studienbericht keine Angaben.
- In der Studie HARMONY I waren insgesamt 31 Studienzentren beteiligt, in der Studie HARMONY Ibis 32 Studienzentren und in der Studie HARMONY CTP 16 Studienzentren in 9 verschiedenen Ländern. Eine Subgruppenanalyse nach Ländern oder Zentren wurde aufgrund der geringen Patientenzahl pro Land und entsprechend pro Studienzentrum nicht durchgeführt.

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden aus diesen Gründen keine Subgruppenanalysen herangezogen.

Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

In der Studie HARMONY III wurden *á priori* zwei Subgruppen, die der Therapienaiven Patienten und die der Patienten aus dem *Autorisation temporaires d'utilisation* (ATU)

Programm, definiert. In dem vorliegenden Dossier wurden beide Subgruppen entsprechend dem CSR direkt zu jedem patientenrelevanten Endpunkt dargestellt.

Da Post-hoc berechnete Ergebnisse prinzipiell keine methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese darstellen, wurden im vorliegenden Dossier keine Post-hoc Analysen durchgeführt.

Die Auswertung der gemäß Modulvorlage geforderten Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere- bzw. -stadium und Zentrums- und Ländereffekte wurden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht nur methodisch sondern auch inhaltlich für HARMONY III als nicht sinnvoll erachtet:

- Aus medizinischer Sicht gibt es keinen Hinweis, dass der Wirkmechanismus von Pitolisant geschlechtsspezifisch ist.
- Das Alter der Patienten lag im Median zwischen 34,7 und 36,1 Jahren und nur 8 Patienten waren älter als 65 Jahre. Daher ist eine Subgruppenanalyse nach klassischen Altersgrenzen (≥ 65 Jahre vs. < 65 Jahre) nicht sinnvoll.
- Eine allgemein anerkannte Klassifizierung nach Schwere der Erkrankung liegt für die Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie nicht vor und wurde in den vorliegenden Studien auch nicht durchgeführt.
- In der Studie HARMONY III waren insgesamt 8 Studienzentren beteiligt, von denen 7 Zentren in Frankreich waren. Eine Subgruppenanalyse nach Zentren wurde aufgrund der geringen Patientenzahl pro Studienzentrum nicht durchgeführt.

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden aus diesen und oben genannten Gründen keine Subgruppenanalysen herangezogen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d.h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁹. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-

⁹ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

Comparison(MTC)-Meta-Analysen¹⁰, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹¹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹², sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹³.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹⁴.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹² Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹³ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹⁴ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Pitolisant wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
HARMONY I	ja	ja	abgeschlossen	8 Wochen	Pitolisant, Modafinil, Placebo
HARMONY Ibis	ja	ja	abgeschlossen	8 Wochen	Pitolisant, Modafinil, Placebo
HARMONY II	nein	ja	abgeschlossen ^a	8 Wochen	Pitolisant + Placebo, Pitolisant + Modafinil
HARMONY IV	ja	ja	abgeschlossen	8 Wochen	Xyrem [®] + Pitolisant, Xyrem [®] + Placebo
HARMONY CTP	ja	ja	abgeschlossen	7 Wochen	Pitolisant, Placebo
^a Laut clinicaltrials.gov wurde diese Studie abgeschlossen. HARMONY II wurde aber nach Rücksprache mit der EMA abgebrochen, da nicht genügend Patienten, die die strengen Einschlusskriterien erfüllten, rekrutiert werden konnten (weitere Begründung in Tabelle 4-10).					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-9 bilden den Studienstatus zum 01.06.2016 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
HARMONY II	Das Ziel der HARMONY II Studie war, die antikataplektische Wirkung von Pitolisant aufzuzeigen. Aus diesem Grund wurden sehr strenge Einschlusskriterien gewählt (Anzahl der täglichen Kataplexie-Episoden ≥ 5), die zur Folge hatten, dass nicht genügend Patienten in die Studie eingeschlossen werden konnten (n=14). Ein weiteres Einschlusskriterium, welches die Suche nach Patienten erschwerte, war: Erwachsene Patienten, die seit mindestens 3 Monaten keine Medikamente zur Behandlung der Tagesschläfrigkeit oder der Kataplexie erhalten haben. Die Studie wurde aus diesen Gründen nach Rücksprache mit der EMA vorzeitig abgebrochen, bevor die Anzahl der geplanten Studienteilnehmer erreicht wurde.
HARMONY IV	Die Studie HARMONY IV wurde zur Zulassung eingereicht, jedoch handelt es sich bei dieser Studie nicht um eine die Zulassung begründende Studie und muss nicht vorgelegt werden. Sie kann vorgelegt werden, wenn ein Mehrwert für die frühe Nutzenbewertung bestehen sollte [38]. Die Studie HARMONY IV betrachtet die Sicherheit und Wirksamkeit von Pitolisant in einem <i>add-on</i> Design zu Natriumoxybat. Die Studie war jedoch nicht ausreichend gepowert um die Überlegenheit nachweisen zu können. Die Ergebnisse unterstützen jedoch die beobachteten Vorteile von Pitolisant in allen erhobenen Endpunkten. Die EMA zieht HARMONY IV zur Begründung der Zulassung nicht heran, da sie keine Erkenntnisse hervorbrachte, die man zu der Bewertung der Frage, ob ein klinisch relevanter Vorteil von Pitolisant im Vergleich zu Natriumoxybat vorliegt, heranziehen kann. Da in dieser Studie auch keine Daten generiert wurden, die für die frühe Nutzenbewertung herangezogen werden können, wird sie im Dossier nicht dargestellt. Die Studie betrachtet Pitolisant im <i>add-on</i> Design zu Natriumoxybat, so dass der Zusatznutzen anhand dieser Studie nicht bewertet werden kann. Die Studienunterlagen werden jedoch mit dem Dossier eingereicht.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

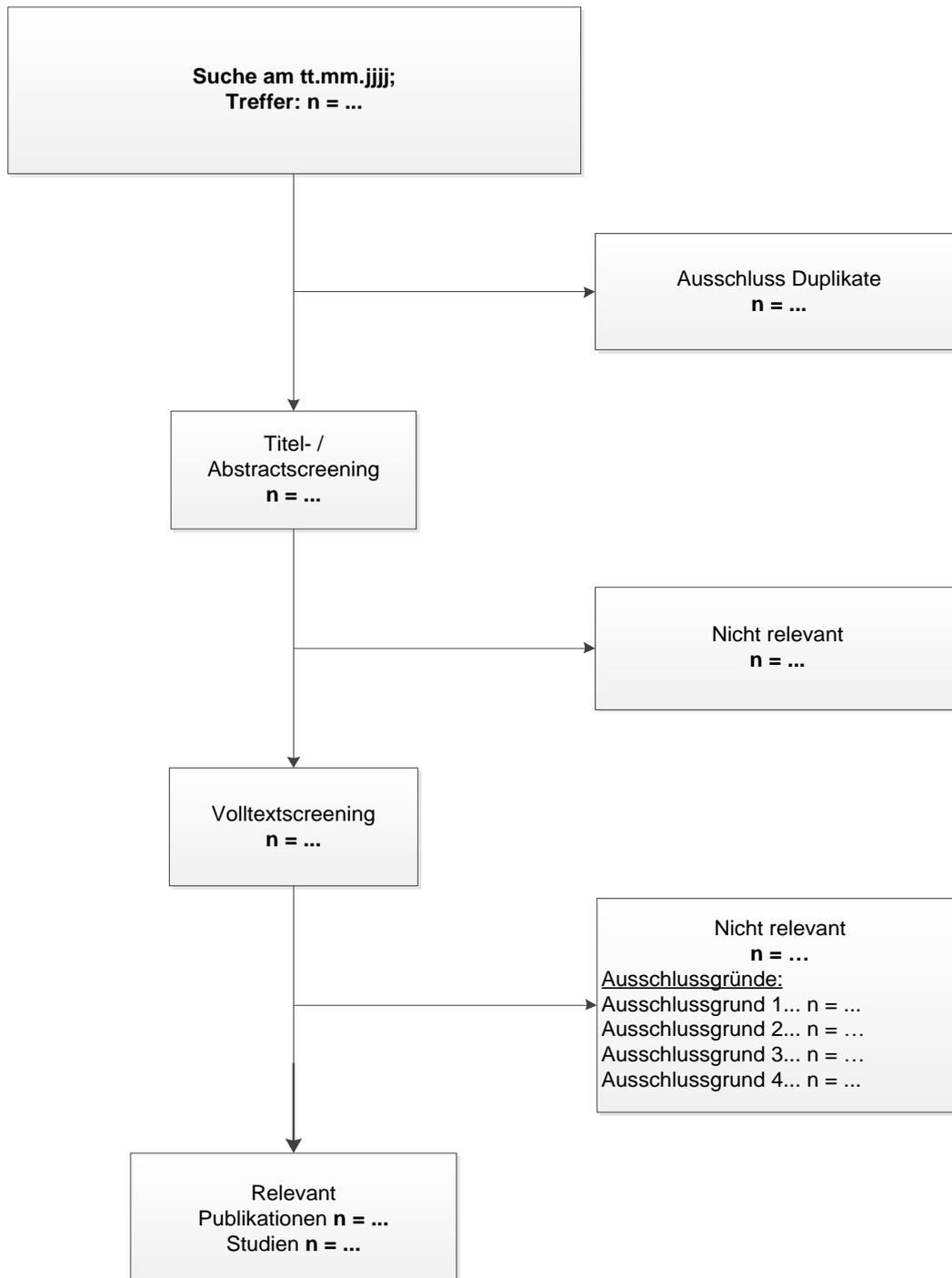


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

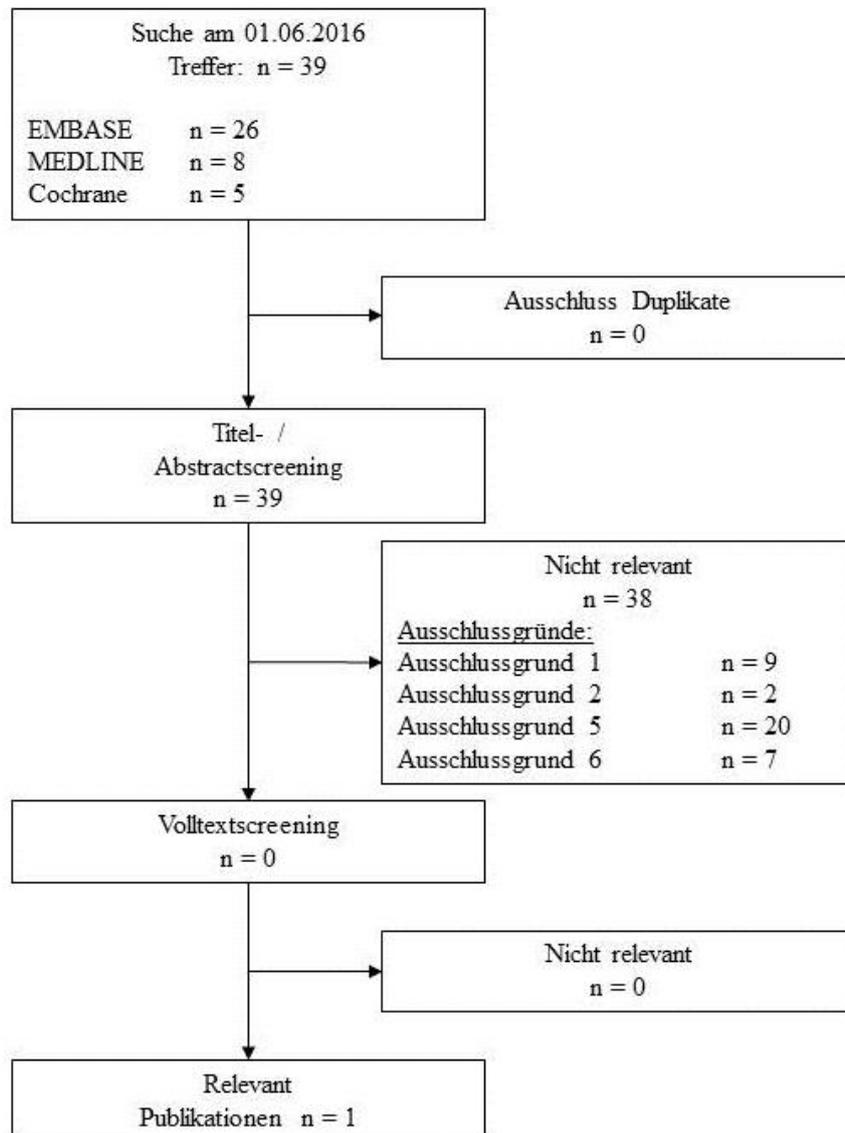


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie

Die bibliografischen Literaturrecherchen wurden am 01.06.2016 durchgeführt und liegen somit zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dokumentes nicht länger als 3 Monate zurück.

Nach Ausschluss der Dubletten und nicht relevanter Publikationen anhand von Titel und/oder Abstract mittels der zuvor definierten Ein- und Ausschlusskriterien wurde nur die die Zulassung begründende Studie HARMONY I für die Bewertung von Pitolisant im Anwendungsgebiet Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie identifiziert.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
HARMONY I	Clinicaltrials.gov [39] EU CTR [40] WHO ICTRP [41] Pharmnet.Bund [42]	ja	ja	abgeschlossen
HARMONY Ibis	Clinicaltrials.gov [43] EU CTR [44] WHO ICTRP [45] Pharmnet.Bund [46]	ja	nein	abgeschlossen
HARMONY CTP	Clinicaltrials.gov [47] EU CTR [48] WHO ICTRP [49]	ja	nein	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-11 bilden den Studienstatus zum 01.06.2016 ab.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
HARMO NY CTP	ja	ja	nein	ja [50]	ja [47-49]	nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
HARMO NY I	ja	ja	nein	ja [51]	ja [39-42]	ja [52]
HARMO NY Ibis	ja	ja	nein	ja [53]	ja [43-46]	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
HARMONY I	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, 3- armig, Nicht- Unterlegenheitsstudie	<ul style="list-style-type: none"> Männliche und weibliche Patienten ≥ 18 Jahre Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie EDS ≥ 14 	Placebo (n=30) Pitolisant (n=32) Modafinil (n=33)	Auswaschphase: 2 Wochen Baseline: 1 Woche Behandlung: 8 Wochen Nachbeobachtung/ Auswaschphase (Placebo): 1 Woche	<u>Ort:</u> Frankreich (13 Zentren), Deutschland (9 Zentren), Ungarn (4 Zentren), Niederlande (1 Zentrum), Schweiz (4 Zentren) <u>Zeitraum:</u> 5/2009 – 6/2010	<u>Primärer Endpunkt:</u> Epworth Sleepiness Scale (ESS); <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Schlafaufwachbücher (Frequenz der Kataplexie-Attacken) Maintenance of Wakefulness Test (MWT) EQ-5D Sicherheit
HARMONY Ibis	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, 3- armig, Nicht- Unterlegenheitsstudie	<ul style="list-style-type: none"> Männliche und weibliche Patienten ≥ 18 Jahre Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie EDS ≥ 14 	Placebo (n=32) Pitolisant (n=67) Modafinil (n=65)	Auswaschphase: 2 Wochen Baseline: 1 Woche Behandlung: 8 Wochen Nachbeobachtung/ Auswaschphase (Placebo): 1 Woche	<u>Ort:</u> Argentinien (2 Zentren), Österreich (1 Zentrum), Finnland (1 Zentrum), Frankreich (8 Zentren), Deutschland (4 Zentren), Ungarn (4 Zentren), Italien (6 Zentren); Spanien (6 Zentren)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Epworth Sleepiness Scale (ESS); <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Schlafaufwachbücher (Frequenz der Kataplexie-Attacken,) Maintenance of Wakefulness Test (MWT) EQ-5D Sicherheit

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
					<u>Zeitraum:</u> 10/2010 – 7/2012	
HARMONY CTP	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, 2-armig	<ul style="list-style-type: none"> Männliche und weibliche Patienten ≥ 18 Jahre Patienten mit Narkolepsie mit Kataplexie nach ICSD-2 Kriterien EDS ≥ 12 Mindestens 3 Kataplexie-Attacken pro Woche 	Placebo (n=51) Pitolisant (n=54)	Auswaschphase: 1 Woche Baseline: 2 Wochen Behandlung: 7 Wochen Nachbeobachtung/ Auswaschphase (Placebo): 1 Woche	<u>Ort:</u> Bulgarien (1 Zentrum), Mazedonien (1 Zentrum), Ungarn (1 Zentrum), Serbien (1 Zentrum), Türkei (3 Zentren), Tschechische Republik (1 Zentrum), Polen (2 Zentren), Russland (5 Zentren), Ukraine (1 Zentrum)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Wöchentliche Kataplexie-Rate während der vierwöchigen stabilen Phase (V4-V6) anhand der Schlaftagebücher;
					<u>Zeitraum:</u> 04/2013 – 01/2015	<u>Sekundäre Endpunkte:</u> Wöchentliche Kataplexie-Rate (Vergleich mit letzten beiden Behandlungswochen) Patienten mit Kataplexie-Episoden hoher Frequenz Epworth Sleepiness Scale (ESS) EQ-5D Maintenance of Wakefulness Test (MWT)

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Pitolisant	Modafinil	Placebo	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
HARMONY I	zweimal zwei Kapseln täglich (morgens und mittags): <u>niedrige Dosierung (10 mg):</u> 1 Kapsel Pitolisant (10 mg) am Morgen und 3 Kapseln Placebo (1 morgens, 2 mittags vor dem Essen) <u>mittlere Dosierung (20 mg):</u> 1 Kapsel Pitolisant (20 mg) am Morgen und 3 Kapseln Placebo (1 morgens, 2 mittags vor dem Essen) <u>hohe Dosierung (40 mg):</u> 2 Kapseln Pitolisant (je 20 mg) am Morgen und 2 Kapseln Placebo (mittags vor dem Essen)	zweimal zwei Kapseln täglich (morgens und mittags): <u>niedrige Dosierung (100 mg):</u> 1 Kapsel Modafinil (100 mg) am Morgen und 3 Kapseln Placebo (1 morgens, 2 mittags vor dem Essen) <u>mittlere Dosierung (200 mg):</u> 2 Kapseln Modafinil (je 100 mg) (eine morgens eine mittags vorm Essen) und 2 Kapseln Placebo (1 morgens, 1 mittags vor dem Essen) <u>hohe Dosierung (400 mg):</u> 4 Kapseln Modafinil (je 100 mg), 2 am Morgen, 2 mittags vor dem Essen	zweimal zwei Kapseln täglich (morgens und mittags)	Patienten mit schwerer Kataplexie durften antikataleptische Arzneimittel (Natriumoxybat) bzw. vermutlich antikataleptische Arzneimittel (Antidepressiva oder SSRIs) in einer stabilen Dosierung während der Studie einnehmen. Ausgenommen waren trizyklische Antidepressiva. Diese Begleittherapie musste bereits mindestens 1 Monat vor der Studie eingenommen werden, und deren Dosierung durfte in der Studie nicht verändert werden.
HARMONY Ibis	zwei Kapseln täglich (1x morgens und 1x mittags): <u>niedrige Dosierung (5 mg):</u> 1 Kapsel Pitolisant (5 mg) am Morgen und 1 Kapsel Placebo am Mittag <u>mittlere Dosierung (10 mg):</u>	zwei Kapseln täglich (1x morgens und 1x mittags): <u>niedrige Dosierung (100 mg):</u> 1 Kapsel Modafinil (100 mg) am Morgen und 1 Kapsel Placebo am Mittag <u>mittlere Dosierung (200 mg):</u>	zwei Kapseln täglich (1x morgens und 1x mittags)	Patienten mit schwerer Kataplexie durften antikataleptische Arzneimittel (Natriumoxybat) bzw. vermutlich antikataleptische Arzneimittel (Antidepressiva oder SSRIs) in einer stabilen Dosierung während der Studie einnehmen. Ausgenommen waren trizyklische Antidepressiva. Diese Begleittherapie musste bereits mindestens 1 Monat vor der Studie eingenommen werden, und deren Dosierung durfte in der

Studie	Pitolisant	Modafinil	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
	1 Kapsel Pitolisant (10 mg) am Morgen und 1 Kapsel Placebo am Mittag <u>hohe Dosierung</u> <u>(20 mg):</u>	1 Kapsel Modafinil (100 mg) am Morgen und 1 Kapsel Modafinil (100 mg) am Mittag <u>hohe Dosierung</u> <u>(400 mg):</u>		Studie nicht verändert werden.
	1 Kapsel Pitolisant (20 mg) am Morgen und 1 Kapsel Placebo am Mittag	1 Kapsel Modafinil (200 mg) am Morgen und 1 Kapsel Modafinil (200 mg) am Mittag		
HARMONY CTP	1 Kapsel täglich am Morgen vor dem Frühstück Je nach Bedarf enthielt die Kapsel 5 mg, 10 mg, 20 mg oder 40 mg Pitolisant	nicht zutreffend	1 Kapsel täglich am Morgen vor dem Frühstück	Patienten durften antikataleptische Arzneimittel (Natriumoxybat) bzw. vermutlich antikataleptische Arzneimittel (SSRIs) in einer stabilen Dosis einnehmen. Diese Begleittherapie musste bereits mindestens 1 Monat vor der Studie eingenommen werden, und deren Dosierung durfte in der Studie nicht verändert werden.

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter	Geschlecht	Rasse	Krankengeschichte von assoziierten Symptomen				Dauer der Narkolepsie	Krankenge- schichte Kataplexie
		Jahre	männlich	weiß	Schlafpara- lysen	Halluzina- tionen	Automati- sches Verhalten	Dyssomnie	Jahre	
		Median (Spanne)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n Median [Q1, Q3]	
HARMONY I										
Placebo	30	39,5 (30; 52)	13 (43,3)	27 (90,0)	15 (50,0)	19 (63,3)	9 (30,0)	14 (46,7)	30 15 [9; 25]	24 (80,0)
Pitolisant	31	33 (21; 49)	20 (64,5)	29 (93,5)	15 (48,4)	18 (58,1)	15 (48,4)	18 (58,1)	31 11 [8; 18]	25 (80,6)
Modafinil	33	40 (25; 48)	18 (54,5)	32 (97,0)	22 (66,7)	21 (63,3)	18 (58,1)	20 (60,6)	33 12 [5; 20]	27 (81,8)
HARMONY Ibis										
Placebo	32	42,5 (21; 79)	15 (46,9)	28 (87,5)	22 (68,8)	20 (62,5)	13 (40,6)	10 (31,3)	31 11 [0; 62]	26 (81,3)
Pitolisant	67	37 (19; 76)	32 (47,8)	60 (89,6)	30 (44,8)	35 (52,2)	23 (34,4)	27 (40,3)	66 15 [0; 47]	50 (74,6)
Modafinil	65	43 (18; 71)	30 (46,2)	54 (83,1)	34 (52,3)	36 (55,4)	21 (32,3)	16 (24,6)	55 10 [0; 59]	50 (76,9)
HARMONY CTP										
Placebo	51	39 (18; 66)	27 (52,9)	- ^a	32 (62,7)	32 (62,7)	14 (27,5)	32 (62,7)	- ^a	9,2 ± 8,8 ^b

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	N	Alter	Geschlecht	Rasse	Krankengeschichte von assoziierten Symptomen				Dauer der Narkolepsie	Krankengeschichte -schichte Kataplexie
		Jahre	männlich	weiß	Schlafpara- lysen	Halluzina- tionen	Automati- sches Verhalten	Dyssomnie	Jahre	
		Median (Spanne)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n Median [Q1, Q3]	
Pitolisant	54	34 (18; 64)	26 (48,1)	- ^a	32 (59,3)	36 (66,7)	16 (29,6)	37 (68,5)	- ^a	11 ± 8,9 ^b

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; Q: Quartile, V: Visit bzw. Erhebungszeitpunkt.

^a Daten wurden nicht erhoben.

^b In HARMONY CTP war das Vorhandensein von Kataplexien ein Einschlusskriterium, daher wiesen alle Patienten (100 %) Kataplexien auf. In der vorliegenden Tabelle werden daher die Anzahl der wöchentlichen Kataplexien zu V0 für HARMONY CTP dargestellt.

Tabelle 4-16: Baseline-Werte der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Baseline							
		ESS		MWT		EQ-5D VAS		BDI-SF	
		n	MW (SD)	n	GM (GSD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)
HARMONY I^a (IT-Population)									
Placebo	30	30	18,9 (2,5)	30	8,4 (6,5)	29	64,0 (19,2)	10	4,7 (4,2)
Pitolisant	31	31	17,8 (2,5)	31	7,4 (5,5)	31	65,3 (21,3)	13	4,5 (3,6)
Modafinil	33	33	18,5 (2,7)	33	8,8 (6,8)	32	58,7 (19,4)	8	5,0 (4,7)
HARMONY Ibis^b (EIT-Population)									
Placebo	32	31	18,2 (2,3)	31	7,90 (6,0)	31	66,2 (23,0)	31	4,6 (4,3)
Pitolisant	67	67	18,2 (2,4)	66	6,74 (5,0)	67	65,1 (23,2)	67	5,0 (4,1)
Modafinil	65	64	18,2 (2,8)	62	5,84 (4,2)	64	71,5 (18,3)	65	3,7 (3,3)
HARMONY CTP^c (IT-Population)									
Placebo	51	51	17,3 (3,2)	51	4,08 (3,03)	51	64,3 (22,6)	51	5,3 (4,4)
Pitolisant	54	54	17,4 (3,3)	54	3,54 (3,93)	54	60,6 (25,0)	54	4,8 (4,0)
ESS: Epworth Sleepiness Scale, MWT: Multiple Wachbleibetest, BDI-SF: Beck Depression Inventory Short-Form, VAS: Visual Analogue Scale, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; V: Visit bzw. Erhebungszeitpunkt, GM: Geometrisches Mittel; GSD: Geometrische Standardabweichung. ^a ESS: Werte zu (V2+V3)/2, MWT: Werte zu V3, EQ-5D: Werte zu V3, BDI-SF: Werte zu 3 ^b ESS: Werte zu (V2+V3)/2, MWT: Werte zu V3, EQ-5D: Werte zu V3, BDI-SF: Werte zu 3 ^c ESS: Werte zu V2, MWT: Werte zu V2, EQ-5D: Werte zu V2, BDI-SF: Werte zu V2									

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Es wurden drei randomisierte, kontrollierte Studien identifiziert, die die in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien erfüllten und die Zulassung von Pitolisant begründen: HARMONY I, HARMONY Ibis und HARMONY CTP. Bei HARMONY I und Ibis handelt es sich um RCTs mit dem aktiven Komparator Modafinil, dem Mittel erster Wahl bei Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie, welches zur Behandlung der exzessiven Tagesschläfrigkeit eingesetzt wird. Für die Behandlung der Kataplexie gilt Natriumoxybat als Mittel der Wahl. Eine direkt vergleichende Studie mit Natriumoxybat als Komparator wurde aus mehreren Gründen als unethisch bewertet. Natriumoxybat muss zweimal pro Nacht eingenommen werden (vor dem zu Bett gehen und 2 bis 4 Stunden nach dem Einschlafen). Dies könnten zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen, da das Schlafprofil von Patienten, die Pitolisant erhalten und zusätzlich nachts aufstehen müssen um die Placebo-Dosis

einzunehmen, zusätzlich zu der bereits vorhandenen Schlafstörung gestört wird. Zudem könnte der sedierende Effekt von Natriumoxybat, den die Patienten in der Regel bemerken, die Verblindung gefährden. Bei Natriumoxybat handelt es sich außerdem um ein Betäubungsmittel, welches ein Sucht- und Missbrauchspotential birgt und einen sehr geringen sicheren Dosisbereich hat. Überdosierungen können zu Bewusstlosigkeit und Koma führen [33]. Aus diesen Gründen wurde für Patienten mit Kataplexie die Studie HARMONY CTP, eine Placebo-kontrollierte RCT, durchgeführt.

HARMONY I

Studiendesign

Bei der Phase III-Zulassungsstudie HARMONY I handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo- und aktiv-kontrollierte Studie im Parallelgruppendesign. Das primäre Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit von Pitolisant auf die Tagesschläfrigkeit in Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie im Vergleich zu Placebo (Test auf Überlegenheit) und Modafinil (Test auf Nicht-Unterlegenheit). Die Patienten wurden im 1:1:1-Verhältnis auf die drei Behandlungsgruppen (Placebo:Modafinil:Pitolisant) randomisiert. Pitolisant wurde in der Dosierung 10 mg, 20 mg oder 40 mg verabreicht (siehe Tabelle 4-14).

Eingeschlossen wurden alle Männer und Frauen mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie, die 18 Jahre oder älter waren. Die Diagnose einer Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie erfolgte anhand der ICSD-2 Kriterien: Die Patienten leiden unter übermäßiger Tagesschläfrigkeit und plötzlicher Muskelschwäche, die durch Emotionen ausgelöst wird. Die Tagesschläfrigkeit tritt nahezu täglich seit mindestens drei Monaten auf. Sofern keine plötzliche Muskelschwäche vorliegt bzw. sofern dies unklar war, sollte die Tagesschläfrigkeit nahezu täglich seit mindestens drei Monaten auftreten. Zudem musste die Diagnose durch eine validierte Polysomnographie über Nacht (mindestens 6 Stunden) gefolgt durch einen Multiplen Schlaf-Latenz-Test bestätigt werden. Der ESS Score zu Baseline sollte ≥ 14 sein.

Die Studie wurde über einen Zeitraum von 12 Wochen durchgeführt. Sie beinhaltete eine 14-tägige Auswaschphase (*Day D-21 bis D-7*), in der bestehende Therapien zur Behandlung der Tagesschläfrigkeit (Modafinil, Amphetamine und Amphetamin-ähnliche ZNS-Stimulanzien, Methylphenidat oder jegliche andere Arzneimittel, die zur Behandlung der Tagesschläfrigkeit eingesetzt wurden) ausgeschlichen werden sollten. Nach dieser Auswaschphase folgte eine 7-tägige Baseline-Phase. Baseline-Werte wurden zum Erhebungszeitpunkt V2 erhoben. Die Einnahme antikataleptischer Arzneimittel war erlaubt sofern dieses Mittel mindestens einen Monat lang vor V2 in einer stabilen Dosierung eingenommen wurde. Nach dem Erhebungszeitpunkt V2 war im Rahmen der Studie keine Dosisänderung antikataleptischer Mittel erlaubt. Alle Patienten, die nach der Baseline-Phase zu V3 noch immer alle Einschlusskriterien erfüllten, wurden im 1:1:1-Verhältnis auf die drei Studienarme randomisiert. Die Behandlungsdauer betrug 8 Wochen und wurde von der EMA als ausreichend bewertet, um die Wirksamkeit von Pitolisant zu beurteilen [54].

Die Behandlung startete am Folgetag des Erhebungszeitpunktes V3 mit einer individuellen, 3-wöchigen Titrationsphase. In der ersten Woche erhielten alle Patienten die „niedrige“ Dosis (10 mg Pitolisant, 100 mg Modafinil), in der zweiten Woche die „mittlere“ Dosis (20 mg Pitolisant, 200 mg Modafinil) und in der dritten Woche zu V4, wurde die Dosis individuell und in Abhängigkeit der Einschätzung des Prüfarztes auf Grundlage der Wirksamkeit und Verträglichkeit anhand des folgenden Schemas angepasst:

- a. Bei Patienten, die keine ausreichende Verbesserung der Symptomatik aber eine gute Verträglichkeit zeigten, wurde die Dosis in der dritten Woche erhöht („hohe“ Dosis: 40 mg Pitolisant, 400 mg Modafinil).
- b. Bei Patienten, für die die optimale Dosierung erreicht wurde, erfolgte keine weitere Dosisanpassung („mittlere“ Dosis wurde beibehalten: 20 mg Pitolisant, 200 mg Modafinil).
- c. Bei Patienten, für die der Prüfarzt eine nicht zufriedenstellende Verträglichkeit feststellte, wurde die Dosierung entsprechend reduziert („niedrige Dosis“: 10 mg Pitolisant, 100 mg Modafinil).

Der Prüfarzt erhielt keine weiteren spezifischen Empfehlungen für Durchführung der individuellen Dosisanpassung. Die individuelle Titrationsphase von Pitolisant wurde angewandt um das Risiko für einen vorzeitigen Studienabbruch und Nebenwirkungen zu minimieren und basierte auf Erfahrungen aus bisherigen pharmakokinetischen und klinischen Studien mit Pitolisant.

Nach dieser Titrationsphase hatte der Prüfarzt zum Erhebungszeitpunkt V5 noch einmal die Möglichkeit die Dosis in Abhängigkeit von der Verträglichkeit entsprechend dem obigen Schema anzupassen. Eine Dosiserhöhung war jedoch nicht erlaubt. Danach folgte eine 5-wöchige Behandlungsphase mit einer stabilen Dosierung, es waren keine weiteren Dosisänderungen erlaubt.

Die Behandlung wurde zum Erhebungszeitpunkt V7 beendet (nach 8 Wochen Behandlung). Danach erfolgte eine 1-wöchige Entzugsphase, in der alle Patienten bis zum letzten Erhebungszeitpunkt V8 Placebo erhielten.

Zusätzlich zu den Visiten gab es zwei telefonische Kontakte zu D-14 + 1 und D58 ± 1 als ärztliches Follow-up und zur Erfassung von möglichen Nebenwirkungen.

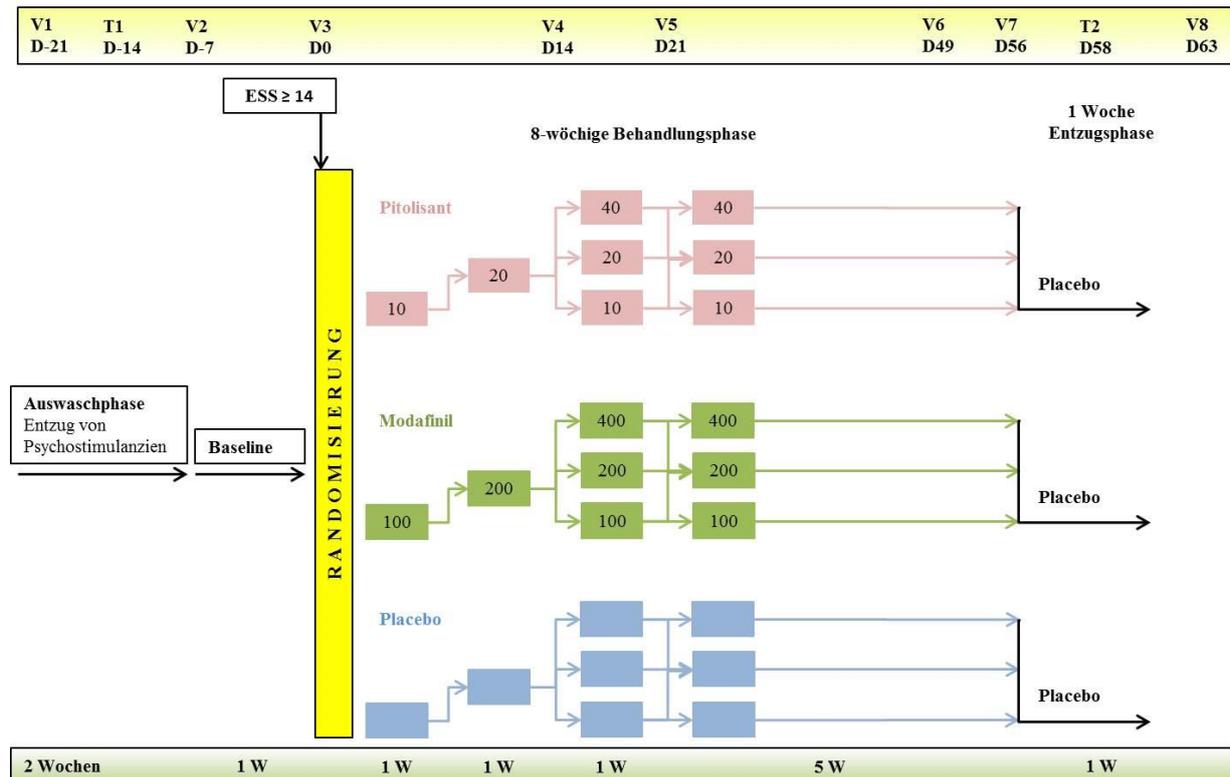


Abbildung 4-3: Studiendesign von HARMONY I

Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 95 Patienten für HARMONY I randomisiert, davon 30 Patienten in die Placebo-Gruppe, 32 Patienten in die Pitolisant-Gruppe und 33 Patienten in die Modafinil-Gruppe. Ein Patient hat die Studie vor der Einnahme der ersten Studienmedikation abgebrochen, da dieser Patient nicht zu weiteren Erhebungszeitpunkten nach der Randomisierung erschien. Die Charakteristika der Studienpopulationen von HARMONY I waren in allen Studienarmen vergleichbar (siehe Tabelle 4-15). Im Placebo-Arm gab es 43 % männliche Studienteilnehmer, im Pitolisant-Arm 65 % und im Modafinil-Arm 55 %. Das mediane Alter lag im Placebo-Arm bei 40 Jahren, im Pitolisant-Arm bei 33 Jahren und im Modafinil-Arm bei 40 Jahren. Die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten war weiß (Placebo: 90 %, Pitolisant: 94 %, Modafinil: 97 %). Die mittlere Erkrankungsdauer der Narkolepsie lag in den Studienarmen im Mittel zwischen 11 und 15 Jahren. Die Mehrheit der Patienten hatten Kataplexie (Placebo: 81 %, Pitolisant: 81 %, Modafinil: 78 %). Die Anzahl der Patienten, die antikataleptische bzw. vermeintlich antikataleptische Mittel (Natriumoxybat, Antidepressiva wie z. B. SSRIs (Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer bzw. *selective serotonin reuptake inhibitors*), Ausnahme: trizyklische Antidepressiva) in einer stabilen Dosierung während der Studie eingenommen haben, lag bei 9 (30 %, Placebo), 13 (41 %, Pitolisant) bzw. 11 (33 %, Modafinil) Patienten. Das Vorkommen mit Narkolepsie assoziierter Symptome (Schlafparalysen, Halluzinationen, automatisches Verhalten, Dyssomnie) war ebenfalls in beiden Studienarmen vergleichbar. Es

gab zudem keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Baseline-Werte zu ESS, MWT, EQ-5D und BDI-SF (Tabelle 4-16).

HARMONY Ibis

Studiendesign

Bei der Phase III-Zulassungsstudie HARMONY I handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo- und aktiv-kontrollierte Studie im Parallelgruppendesign. Das primäre Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit von Pitolisant auf die Tagesschläfrigkeit in Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie im Vergleich zu Placebo (Test auf Überlegenheit) und Modafinil (Test auf Nicht-Unterlegenheit). Die Patienten wurden im 1:2:2-Verhältnis auf die drei Behandlungsgruppen (Placebo:Modafinil:Pitolisant) randomisiert. Pitolisant wurde in der Dosierung 5 mg, 10 mg oder 20 mg verabreicht (siehe Tabelle 4-14). HARMONY Ibis sollte in Kombination mit HARMONY I eine Dosisfindungsstudie für die Indikation der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie ersetzen.

Eingeschlossen wurden alle Männer und Frauen mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie, die 18 Jahre oder älter waren. Die Diagnose einer Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie erfolgte anhand der ICSD-2 Kriterien: Die Patienten leiden unter übermäßiger Tagesschläfrigkeit und plötzlicher Muskelschwäche, die durch Emotionen ausgelöst wird. Die Tagesschläfrigkeit tritt nahezu täglich seit mindestens drei Monaten auf. Sofern keine plötzliche Muskelschwäche vorliegt bzw. sofern dies unklar war, sollte die Tagesschläfrigkeit nahezu täglich seit mindestens drei Monaten auftreten. Zudem musste die Diagnose durch eine validierte Polysomnographie über Nacht (mindestens 6 Stunden) gefolgt durch einen Multiplen Schlaf-Latenz-Test bestätigt werden. Der ESS-Score zu Baseline sollte ≥ 14 sein (Mittelwert aus der ersten Messung zu D-7 und zu D0).

Die Studie wurde über einen Zeitraum von 12 Wochen durchgeführt. Sie beinhaltete eine 14-tägige Auswaschphase (*Day D-21 bis D-7*), in der bestehende Therapien zur Behandlung der Tagesschläfrigkeit (insbesondere Psychostimulanzien) ausgeschlichen werden sollten. Nach dieser Auswaschphase folgte eine 7-tägige Baseline-Phase. Baseline-Werte wurden zum Erhebungszeitpunkt V2 erhoben. Die Einnahme antikataplektischer Arzneimittel war erlaubt sofern dieses Mittel mindestens einen Monat lang vor V2 in einer stabilen Dosierung eingenommen wurde. Nach dem Erhebungszeitpunkt V2 war im Rahmen der Studie keine Dosisänderung antikataplektischer Mittel erlaubt. Alle Patienten, die nach der Baseline-Phase zu V3 noch immer alle Einschlusskriterien erfüllten, wurden im 1:2:2-Verhältnis auf die drei Studienarme (Placebo:Modafinil:Pitolisant) randomisiert. Die Behandlungsdauer betrug 8 Wochen und wurde von der EMA als ausreichend bewertet, um die Wirksamkeit von Pitolisant zu beurteilen [54].

Die Behandlung startete am Folgetag des Erhebungszeitpunktes V3 mit einer individuellen, 3-wöchigen Titrationsphase. In der ersten Woche erhielten alle Patienten die „niedrige“ Dosis (5 mg Pitolisant, 100 mg Modafinil), in der zweiten Woche die „mittlere“ Dosis (10 mg

Pitolisant, 200 mg Modafinil) und in der dritten Woche zu V4, wurde die Dosis individuell und in Abhängigkeit der Einschätzung des Prüfarztes auf Grundlage der Wirksamkeit und Verträglichkeit anhand des folgenden Schemas angepasst:

- a. Bei Patienten, die keine ausreichende Verbesserung der Symptomatik aber eine gute Verträglichkeit zeigten, wurde die Dosis in der dritten Woche erhöht („hohe“ Dosis: 20 mg Pitolisant, 400 mg Modafinil).
- b. Bei Patienten, für die die optimale Dosierung erreicht wurde, erfolgte keine weitere Dosisanpassung („mittlere“ Dosis wurde beibehalten: 10 mg Pitolisant, 200 mg Modafinil).
- c. Bei Patienten, für die der Prüfarzt eine nicht zufriedenstellende Verträglichkeit feststellte, wurde die Dosierung entsprechend reduziert („niedrige Dosis“: 5 mg Pitolisant, 100 mg Modafinil).

Der Prüfarzt erhielt keine weiteren spezifischen Empfehlungen für Durchführung der individuellen Dosisanpassung. Die individuelle Titrationsphase von Pitolisant wurde angewandt um das Risiko für einen vorzeitigen Studienabbruch und Nebenwirkungen zu minimieren und basierte auf Erfahrungen aus bisherigen pharmakokinetischen und klinischen Studien mit Pitolisant.

Nach dieser Titrationsphase hatte der Prüfarzt zum Erhebungszeitpunkt V5 noch einmal die Möglichkeit die Dosis in Abhängigkeit von der Verträglichkeit entsprechend dem obigen Schema anzupassen. Eine Dosiserhöhung war jedoch nicht erlaubt. Danach folgte eine 5-wöchige Behandlungsphase mit einer stabilen Dosierung, es waren keine weiteren Dosisänderungen erlaubt.

Die Behandlung wurde zum Erhebungszeitpunkt V7 beendet (nach 8 Wochen Behandlung). Danach erfolgte eine 1-wöchige Entzugsphase, in der alle Patienten bis zum letzten Erhebungszeitpunkt V8 Placebo erhielten.

Zusätzlich zu den Visiten gab es zwei telefonische Kontakte zu D-14 + 1 und D58 ± 1 als ärztliches Follow-up und zur Erfassung von möglichen Nebenwirkungen.

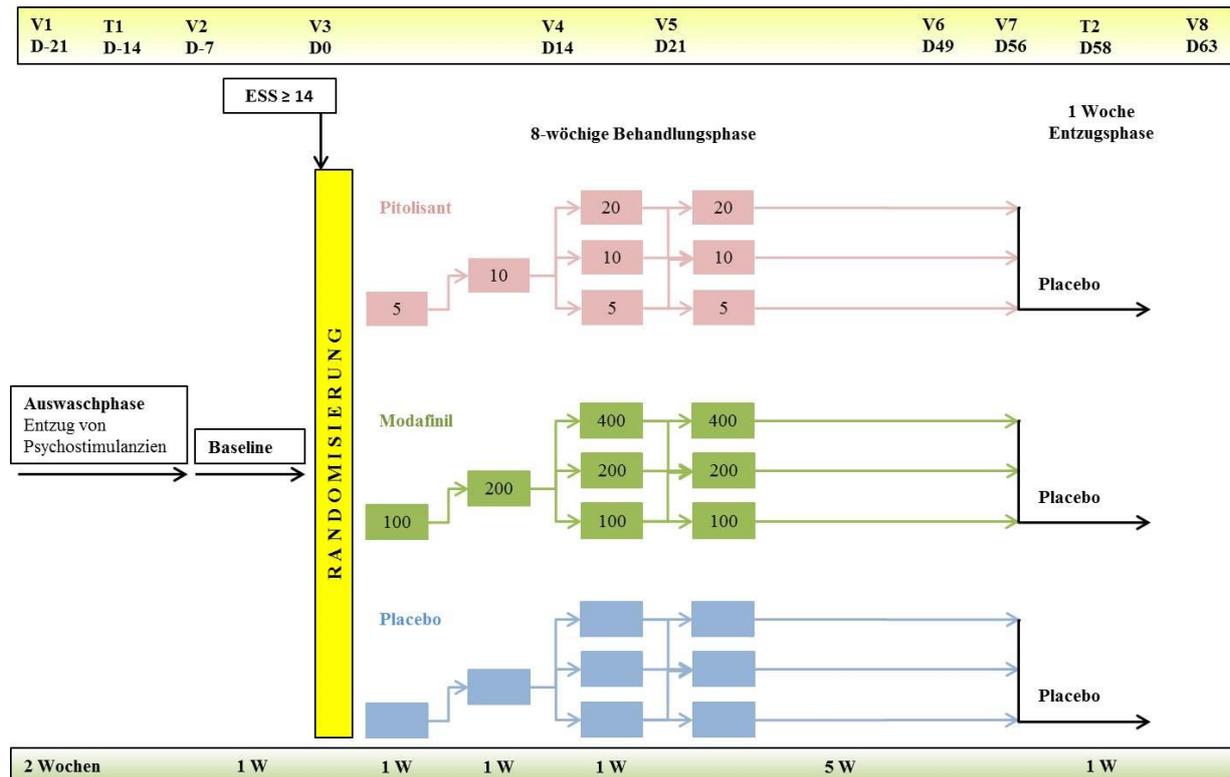


Abbildung 4-4: Studiendesign von HARMONY Ibis

Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 166 Patienten für HARMONY Ibis randomisiert, davon 33 Patienten in die Placebo-Gruppe, 67 Patienten in die Pitolisant-Gruppe und 66 Patienten in die Modafinil-Gruppe. Ein Patient hat die Studie vor der Einnahme der ersten Studienmedikation abgebrochen, da dieser Patient das Einschlusskriterium bezüglich Methoden der Geburtenkontrolle nicht erfüllte. Die Charakteristika der Studienpopulationen von HARMONY Ibis waren in allen Studienarmen vergleichbar (siehe Tabelle 4-15). Die Geschlechterverteilung war ausgeglichen (Placebo: 47 % männlich, Pitolisant: 48 % männlich, Modafinil: 46 % männlich). Das mediane Alter lag im Placebo-Arm bei 43 Jahren, im Pitolisant-Arm bei 37 Jahren und im Modafinil-Arm bei 43 Jahren. Die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten war weiß (Placebo: 88 %, Pitolisant: 90 %, Modafinil: 83 %). Die mittlere Erkrankungsdauer der Narkolepsie lag in den Studienarmen im Mittel zwischen 10 und 15 Jahren. Die Mehrheit der Patienten hatten Kataplexie (Placebo: 81 %, Pitolisant: 75 %, Modafinil: 78 %). Das Vorkommen mit Narkolepsie assoziierter Symptome (Schlafparalysen, Halluzinationen, automatisches Verhalten, Dyssomnie) war ebenfalls in beiden Studienarmen vergleichbar. Es gab zudem keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Baseline-Werte zu ESS, MWT, EQ-5D und BDI-SF (Tabelle 4-16).

Anmerkungen zur maximalen Dosis in HARMONY Ibis

Die maximale Dosis von Pitolisant wurde auf 20 mg gewählt. HARMONY Ibis sollte in der Kombination mit HARMONY I eine Dosisfindungsstudie für die Indikation der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie ersetzen.

Aus den Auswertung der beiden Studien HARMONY I und HARMONY Ibis geht hervor, dass 40 mg Pitolisant die klinisch wirksamste Dosis darstellt [55]. Auch in der Studie HARMONY CTP und insbesondere in der Langzeitstudie HARMONY III hat sich gezeigt, dass die meisten Patienten 40 mg Pitolisant erhielten und dies die am häufigste verwendete Dosis mit der maximalen Wirksamkeit von Pitolisant darstellt. Das Nebenwirkungsprofil insbesondere der Langzeitstudie HARMONY III zeigte zudem keine Auffälligkeiten oder Ereignisse, die die Sicherheit der Dosis von 40 mg in Frage stellen.

Die Ergebnisse der HARMONY Ibis Studie sind für die Wirksamkeit von Pitolisant daher nicht aussagekräftig, da nicht das ganze Dosis-Spektrum von Pitolisant geplant war (5, 10 und 20 mg Pitolisant). Aus diesen Gründen werden die Ergebnisse von HARMONY Ibis zur besseren Transparenz und Vollständigkeit zwar unter Abschnitt 4.3.1 dargestellt, jedoch für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens hinsichtlich der Wirksamkeit nicht herangezogen. Für die Bewertung der Sicherheit werden die Ergebnisse aus HARMONY Ibis jedoch berücksichtigt.

HARMONY CTP

Studiendesign

Bei der Phase III-Zulassungsstudie HARMONY CTP handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie im Parallelgruppendesign. Das primäre Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit von Pitolisant auf die Kataplexie in Patienten mit Narkolepsie mit Kataplexie. Die Patienten wurden im 1:1-Verhältnis auf die zwei Behandlungsgruppen (Placebo:Pitolisant) randomisiert. Pitolisant wurde in der Dosierung 5 mg, 10 mg, 20 mg oder 40 mg verabreicht (siehe Tabelle 4-14).

Eingeschlossen wurden alle Männer und Frauen mit Narkolepsie mit Kataplexie, die 18 Jahre oder älter waren. Die Diagnose einer Narkolepsie mit Kataplexie erfolgte anhand der ICSD-2 Kriterien: Die Patienten leiden unter übermäßiger Tagesschläfrigkeit und plötzlicher Muskelschwäche, die durch Emotionen ausgelöst wird. Die Tagesschläfrigkeit tritt nahezu täglich seit mindestens drei Monaten auf. Hinzu sollten Patienten mindestens 3 Kataplexie-Attacken pro Woche und einem ESS-Score von ≥ 12 aufweisen.

Die Studie wurde über einen Zeitraum von 11 Wochen durchgeführt. Sofern erforderlich erfolgte zu Beginn der Studie eine 7-tägige Auswaschphase (*Visit* V0 bis V1), in der bestehende Therapien wie Hypnotika, Beruhigungsmittel, sedierende Antihistaminika, Benzodiazepine, Antikonvulsiva, Psychostimulanzien (Amphetamine, Amphetamin-ähnliche,

Modafinil, Methylphenidat oder andere ZNS-Stimulanzen), trizyklische Antidepressiva (z. B. Imipramin), Clonidin ausgeschlossen werden sollten. Nach dieser Auswaschphase folgte eine 14-tägige Baseline-Phase. Eine bestehende Behandlung mit Natriumoxybat oder einem anderen vermeintlichen antikataplektischen Arzneimittel wie zum Beispiel SSRIs konnte weitergeführt werden, wenn sie für mindestens einen Monat vor Behandlungsbeginn in einer stabilen Dosierung eingenommen wurden. Alle Patienten, die nach der Baseline-Phase noch immer alle Einschlusskriterien erfüllten, wurden im 1:1-Verhältnis auf beide Studienarme randomisiert. Die Behandlungsdauer betrug 7 Wochen.

Die Behandlung startete mit einer individuellen, 3-wöchigen Titrationsphase. In der ersten Woche erhielten alle Patienten 5 mg Pitolisant, in der zweiten Woche 10 mg Pitolisant und in der dritten Woche wurde die Dosis individuell und in Abhängigkeit der Einschätzung des Prüfarztes auf Grundlage der Wirksamkeit und Verträglichkeit angepasst. Die Dosis konnte entweder auf 20 mg erhöht werden, auf 5 mg reduziert werden oder gleich bleiben. Nach der 3-wöchigen Titrationsphase konnte eine weitere Dosisänderung nach Einschätzung des Prüfarztes und auf Grundlage der individuellen Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pitolisant vorgenommen werden (5, 10, 20 oder 40 mg). Danach folgte eine 4-wöchige Behandlungsphase mit einer stabilen Dosierung, es waren keine weiteren Dosisänderungen erlaubt.

Der Prüfarzt erhielt keine weiteren spezifischen Empfehlungen für Durchführung der individuellen Dosisanpassung. Die individuelle Titrationsphase von Pitolisant wurde angewandt um das Risiko für einen vorzeitigen Studienabbruch und Nebenwirkungen zu minimieren und basierte auf Erfahrungen aus bisherigen pharmakokinetischen und klinischen Studien mit Pitolisant.

Nach der 7-wöchigen Behandlungsphase erfolgte eine 1-wöchige Entzugsphase, in der alle Patienten bis zum letzten Erhebungszeitpunkt V7 Placebo erhielten.

Zusätzlich zu den Visiten gab es einen telefonischen Kontakt zu D28 als ärztliches Follow-up und zur Erfassung von möglichen Nebenwirkungen.

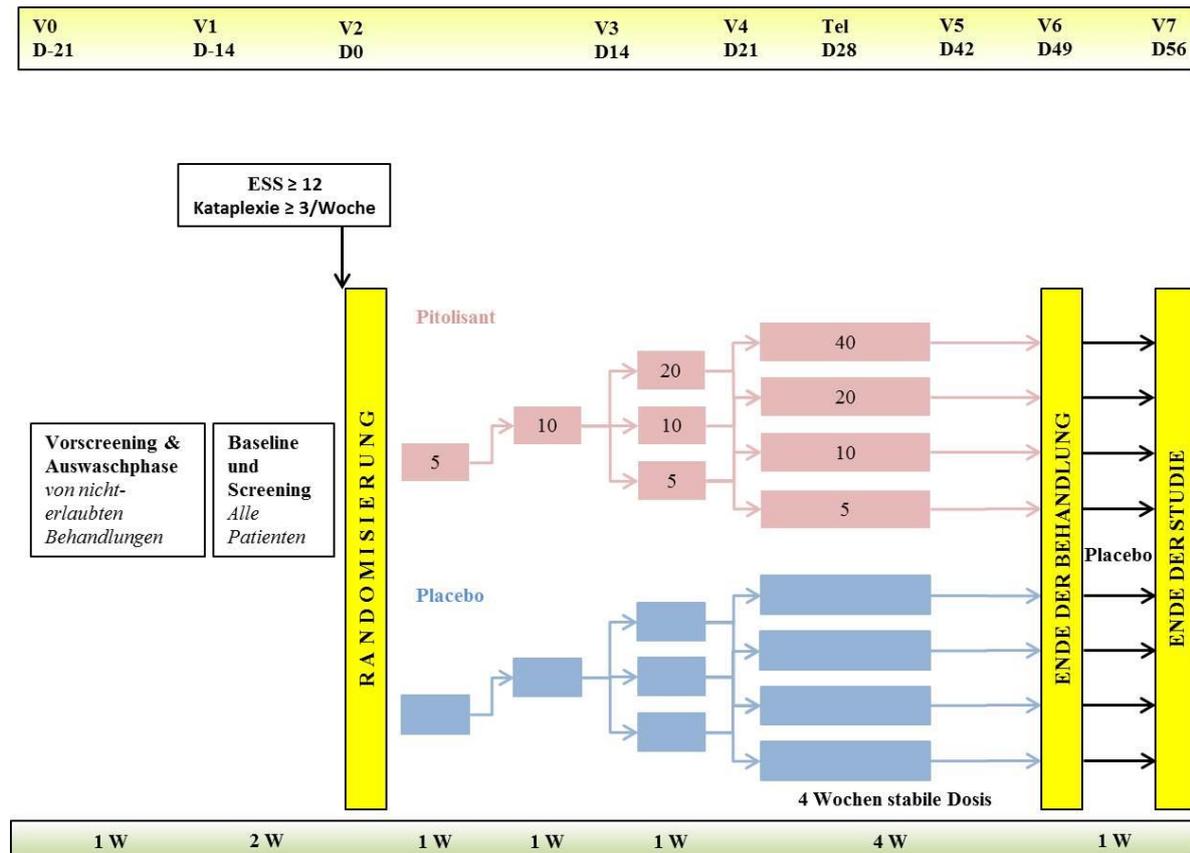


Abbildung 4-5: Studiendesign von HARMONY CTP

Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 106 Patienten für HARMONY CTP randomisiert, davon 52 Patienten in die Placebo-Gruppe und 54 Patienten in die Pitolisant-Gruppe. Ein Patient hat die Studie am Tag nach dem Einschluss abgebrochen, da dieser Patient die Studienmedikation nicht hinunterschlucken konnte. Die Charakteristika der Studienpopulationen von HARMONY CTP waren in beiden Studienarmen vergleichbar (siehe Tabelle 4-15). Die Geschlechterverteilung war ausgeglichen (Placebo: 53 % männlich, Pitolisant: 48 % männlich) und das Durchschnittsalter lag bei 39 Jahren im Placebo-Arm (Spanne: 18 bis 66 Jahre) und bei 34 Jahren im Pitolisant-Arm (Spanne: 18 bis 64 Jahre). Alle Patienten hatten gemäß Einschlusskriterium Kataplexie. Die Anzahl der Patienten, die antikataleptische bzw. vermeintlich antikataleptische Mittel (Natriumoxybat, Antidepressiva wie z. B. SSRIs, Ausnahme: trizyklische Antidepressiva) in einer stabilen Dosierung während der Studie eingenommen haben, lag bei 8 (16 %, Placebo) bzw. 4 (7 %, Pitolisant) Patienten. Das Vorkommen mit Narkolepsie assoziierter Symptome (Schlafparalysen, Halluzinationen, automatisches Verhalten, Dyssomnie) war ebenfalls in beiden Studienarmen vergleichbar ($p > 0,05$ für jedes Symptom). Die mittlere Anzahl der Kataplexie-Attacke pro Woche zu V0 waren ebenfalls vergleichbar (Placebo: $9,2 \pm 8,8$ und Pitolisant: $11 \pm 8,9$, $p=0,314$). Der

mittlere ESS-Score zu Baseline war 17 in beiden Studienarmen (0,716) und der mittlere BDI-SF-Wert lag bei 5 in beiden Behandlungsgruppen (p=0,946).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulationen der Studien HARMONY I, HARMONY Ibis und HARMONY CTP entsprechen im Allgemeinen der in Deutschland zu erwartenden Patientenpopulationen für Pitolisant. Des Weiteren wurden die Studien überwiegend in europäischen Zentren durchgeführt, darunter auch in Deutschland (HARMONY I und HARMONY Ibis, Tabelle 4-13). In den beiden Studien HARMONY I und HARMONY Ibis waren über 80 % der Patientenpopulation kaukasischen Typs¹⁵. Alle drei Studien wurden überwiegend in europäischen und mitteleuropäischen Studienzentren durchgeführt. Somit lassen sich die Ergebnisse gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
HARMONY I	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
HARMONY Ibis	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
HARMONY CTP	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

¹⁵ Im Rahmen der Studie HARMONY CTP wurde Rasse nicht erhoben.

Die vorliegende Bewertung des Verzerrungspotentials begründet sich auf der Auswertung der Studienmethodik in Anhang 4-E sowie auf den in Anhang 4-F dargestellten Bögen zur Bewertung des Verzerrungspotentials.

Bei den Studien HARMONY I und HARMONY Ibis handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, Placebo- und aktiv-kontrollierte Nicht-Unterlegenheitsstudien. HARMONY CTP war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie. Die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme erfolgte automatisiert mittels *Interactive Web Response System* (IWRS). Da die Studien doppelblind durchgeführt worden sind, ist diesbezüglich keine Verzerrung der Studienergebnisse zu erwarten. Die Patientenpopulationen der verschiedenen Behandlungsarme waren hinsichtlich wichtiger Faktoren wie Alter, Geschlecht und krankheitsspezifische Charakteristika vergleichbar. Es handelt sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung.

Für die Auswertung der Effektivitätseindpunkte, d. h. alle Endpunkte, die der Kategorie Morbidität und Lebensqualität zugeordnet sind, wird die ITT-Population für die Auswertung herangezogen. In HARMONY I und HARMONY Ibis entspricht die EIT-Population dem ITT-Prinzip, d. h. alle randomisierten Patienten unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben. Für HARMONY CTP wurde die IT-Population betrachtet, die alle randomisierten Patienten, die die Studienmedikation mindestens einmal erhalten haben und mindestens einen Wert nach Baseline aufwiesen, einschließt (Tabelle 4-8). Die Konsequenz aus der von der strengen Definition abweichenden Festlegung der ITT-Population ist, dass in HARMONY CTP einer der insgesamt 106 randomisierten Patienten nicht in die Auswertung der Wirksamkeitseindpunkte einfließt. Dies wird nicht als ein ergebnisverzerrender Faktor gewertet.

Zum Nachweis der Robustheit der Ergebnisse wurde neben der ITT (bzw. EIT in HARMONY I, HARMONY Ibis und IT in HARMONY CTP) weitere Populationen im Studienbericht herangezogen und in diesem Dossier dargestellt (siehe Tabelle 4-8).

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential auf Studienebene für HARMONY I, HARMONY Ibis und HARMONY CTP als niedrig einzustufen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt-kategorie	Bezeichnung des Endpunktes	HARMONY I	HARMONY Ibis	HARMONY CTP
Mortalität	Mortalität	- ^a	- ^a	- ^a
Morbidität	Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels			
	• Epworth Sleepiness Scale (ESS)	X	X	X
	• Multiple Wachbleibetest (MWT)	X	X	X
	Reduktion der täglichen bzw. wöchentlichen Kataplexie-Rate	X	X	X
	Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D	X	X	X
Lebensqualität	- ^b	- ^b	- ^b	- ^b
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse	X	X	X
	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
	• Elektrokardiogramm (EKG)	X	X	X
	• Depression (Beck Depression Inventory Short-Form, BDI-SF)	X	X	X
	• Entzugserscheinungen (DSM-IV)	X	X	X
a: Mortalität wurde im Rahmen der Sicherheit in allen Studien erhoben (Anzahl der Todesfälle während der Studie) b: Krankheitsspezifische Messinstrumente zur Lebensqualität liegen nicht vor. x: Endpunkt wurde erhoben. -: Endpunkt wurde nicht erhoben.				

4.3.1.3.1 Patientenrelevante Endpunkte - RCT

4.3.1.3.1.1 Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels Epworth Sleepiness Scale (ESS) – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind

- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Operationalisierung von Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels ESS

Studie	Operationalisierung
HARMONY I	<p>ESS ist ein selbst auszufüllender Fragebogen, der für 8 typische Alltagssituationen die Wahrscheinlichkeit misst um einzunicken bzw. einzuschlafen. Es wird unterschieden zwischen keiner (0 Punkte), einer geringen (1 Punkt), einer mittleren (2 Punkte) und einer hohen (3 Punkte) Wahrscheinlichkeit einzunicken. Zur Auswertung des Fragebogens wird die Summe der Einzelantworten berechnet, d. h. der Gesamtwert kann zwischen 0 und 24 liegen. Ein Gesamtwert > 10 wird als erhöhte Tagesschläfrigkeit und somit als abnormal bewertet. Bei den 8 Alltagssituationen handelt es sich um: 1) im Stuhl sitzen und lesen, 2) beim Fernsehen, 3) inaktiv bei einer Veranstaltung sitzend (Kino, Theater, Treffen), 4) als Mitfahrer im Auto oder in öffentlichen Verkehrsmitteln für mindestens 1 Stunde ohne Pause, 5) beim Hinlegen nachmittags, 6) während einer Unterhaltung, 7) beim Sitzen nach dem Mittagessen, 8) in einem Auto, welches für ein paar Minuten an der Ampel hält.</p> <p>Der ESS-Fragebogen wurde zu jedem Erhebungszeitpunkt ausgefüllt und durch den Prüfarzt bewertet. ESS wurde etwa zum gleichen Zeitpunkt der Visite durch den Patienten erhoben und das zu untersuchende Arzneimittel mit derselben zeitlichen Verzögerung eingenommen, um mögliche Auswirkungen der Behandlung auf die Bewertung zu standardisieren.</p> <p>In dieser Studie entsprach der ESS-Wert zum Zeitpunkt Baseline und Studienende einem Durchschnitt von zwei wiederholten Messungen in einem Intervall von einer Woche, um die Genauigkeit zu verbessern. So war der ESS-Wert zu Baseline (Tag 0) der Durchschnitt aus dem ESS-Wert zum Erhebungszeitpunkt bzw. Visit V2 (Day (D) -7) und V3 (D 0); der ESS-Wert zum Ende der Behandlung war der Durchschnitt aus dem ESS-Wert zu V6 (D 49) und V7 (D 56).</p> <p>Den Patienten wurde beim Verständnis des Fragebogens geholfen bis sie die acht Fragen der Skala vollständig verstanden haben. Die Patienten wurden darauf hingewiesen, dass der ESS-Fragebogen die subjektive Schläfrigkeit der unmittelbar vergangenen Woche misst. Es kommt oftmals vor, dass einige Fragen zu bestimmten Situationen nicht zu dem alltäglichen Leben des Patienten entsprechen. Es wurde empfohlen, den Patienten anzuweisen eine ähnliche Situation entsprechend auszufüllen, um den Fragebogen zu vervollständigen.</p> <p>Die Bewertung der Wirksamkeit wird als Änderung auf der ESS von der Baseline berechnet und als Responder-Analyse ausgewertet.</p> <p><u>Responder-Analyse</u></p> <p>Das Ziel der Responder-Analyse ist eine erhöhte Responder-Rate zum Studienende zugunsten von Pitolisant im Vergleich zu Placebo und Modafinil zu zeigen. Die Responder-Verhältnisse wurden für jede Behandlungsgruppe berechnet, wobei ein Patient als Responder betrachtet wird, wenn zum Ende der Behandlungsphase $ESS \leq 10$ erreicht wird.</p> <p>Zur einheitlichen Darstellung der Daten aus den verschiedenen Studien wurde Post-hoc noch ergänzend eine Responder-Analyse mit dem Kriterium: $ESS \leq 10$ oder $ESS_{\text{final}} - ESS_{\text{baseline}} \geq 3$ durchgeführt.</p>
HARMONY Ibis	<p>Die Operationalisierung entsprach der Operationalisierung für HARMONY I mit folgender Ausnahme:</p> <p><u>Responder-Analyse:</u></p> <p>Das Ziel der Responder-Analyse ist eine erhöhte Responder-Rate zum Studienende zugunsten von Pitolisant im Vergleich zu Placebo und Modafinil zu zeigen. Die Responder-Verhältnisse wurden für jede Behandlungsgruppe berechnet, wobei ein Patient als Responder betrachtet wird, wenn zum Ende der Behandlungsphase $ESS \leq 10$ erreicht wird oder $ESS_{\text{final}} - ESS_{\text{baseline}} \geq 3$ ist.</p>

	Zur Einheitlichen Darstellung der Daten aus den verschiedenen Studien wurde Post-hoc wurde noch ergänzend eine Responder-Analyse mit dem Kriterium: $ESS \leq 10$ durchgeführt.
HARMONY CTP	<p>Die Operationalisierung entsprach der Operationalisierung für HARMONY I mit folgender Ausnahme:</p> <p>In dieser Studie entsprach der ESS-Wert zum Zeitpunkt Baseline dem Durchschnitt der Messung zu V1 (D-14) und V2 (D 0). ESS zu Studienende entsprach dem Durchschnitt aus dem ESS-Wert zu V5 (D 42) und V6 (D 49).</p> <p><u>Responder-Analyse:</u></p> <p>Das Ziel der Responder-Analyse ist eine erhöhte Responder-Rate zum Studienende zugunsten von Pitolisant im Vergleich zu Placebo zu zeigen. Die Responder-Verhältnisse wurden für jede Behandlungsgruppe berechnet. Es wurden zwei Responder Analysen betrachtet: 1. Ein Patient ist Responder, wenn zum Ende der Behandlungsphase $ESS \leq 10$ ist und 2. ein Patient ist Responder, wenn zum Ende der Behandlungsphase $ESS \leq 10$ oder $ESS_{\text{final}} - ESS_{\text{baseline}} \geq 3$ ist.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels ESS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HARMONY I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
HARMONY Ibis	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
HARMONY CTP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene bei den drei relevanten RCTs, die den patientenrelevanten Endpunkt Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels ESS untersucht haben, kann von einem niedrigen Verzerrungspotential auch auf Ebene des Endpunkts selbst ausgegangen werden. In den drei Studien waren die Endpunkterheber verblindet. Der Endpunkt wurde, wie geplant, für die jeweilige ITT-Population ausgewertet, die in einem Flow-Chart hinsichtlich von Lost-to-Follow-ups dargestellt sind. Hinweise auf

ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts liegen nicht vor, da der Endpunkt, wie geplant, statistisch ausgewertet wurde und die Ergebnisse im vorliegenden Clinical Study Report berichtet sind. Entsprechend kann das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels ESS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Der patientenrelevante Endpunkt „Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels ESS“ beschreibt eine Verbesserung der exzessiven Tagesschläfrigkeit in 8 typischen Alltagssituationen, die mittels eines selbst auszufüllenden Fragebogens erhoben wird, und die Wahrscheinlichkeit misst in diesen Situationen einzunicken bzw. einzuschlafen.

Im Folgenden werden für alle vorliegenden RCTs (HARMONY I, HARMONY Ibis, HARMONY CTP) die adjustierten Behandlungsdifferenz und eine Responder-Analyse dargestellt.

Ergebnisse HARMONY I

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels ESS aus RCT HARMONY I mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Behandlungsdifferenz

Intervention (N)	Baseline ^a	Final ^b	Änderung der Baseline zu Final MW (SD) (absolut) %	Behandlungseffekt	
	n MW (SD)	n MW (SD)		Adjustierte Differenz ^c [95 % KI]	p-Wert
EIT-Population – ESS-Score					
Placebo (N=30)	n=30 18,9 (2,5)	n=30 15,6 (4,7)	-3,4 (4,2) -17,9	-2,8 [-5,3; -0,2]	0,23 [-2,3; 2,8]
Pitolisant (N=32)	n=32 18,0 (2,6)	n=32 12,3 (6,4)	-5,7 (6,2) -31,4		
Modafinil (N=33)	n=33 18,5 (2,7)	n=33 11,6 (6,0)	-6,9 (6,2) -36,8		
IT-Population – ESS-Score					
Placebo (N=30)	n=30 18,9 (2,5)	n=30 15,6 (4,7)	-3,4 (4,2) -17,9	-3,0 [-5,6; -0,4]	0,12 [-2,5; 2,7]
Pitolisant (N=31)	n=31 17,8 (2,5)	n=31 12,0 (6,2)	-5,8 (6,2) -32,4		
Modafinil (N=33)	n=33 18,5 (2,7)	n=33 11,6 (6,0)	-6,9 (6,2) -36,8		
PP-Population – ESS-Score					
Placebo (N=25)	n=25 18,4 (2,4)	n=25 14,8 (4,5)	-3,5 (4,3) -19,1	-3,7 [-6,6; -0,9]	-0,02 [-2,91; 2,87]
Pitolisant (N=26)	n=26 17,6 (2,6)	n=26 10,9 (6,1)	-6,7 (6,1) -37,6		
Modafinil (N=28)	n=28 18,5 (2,6)	n=28 10,8 (5,8)	-7,7 (5,9) -41,4		
EIT: Extended Intent-to-Treat; IT: Intent-to-Treat; PP: Per Protocol; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall; V: Visit bzw. Erhebungszeitpunkt.					
^a Baseline = ESS (V2 + V3)/2					
^b Final = ESS (V6 + V7)/2. Falls V6 oder V7 nicht vorlag, wurde der Mittelwert aus den letzten beiden erhobenen Werten gebildet. Falls kein post-Baseline-Wert vorhanden war, wurde ESSF durch den Baseline-Wert ersetzt.					
^c Linear Mixed Effect Model (Baseline und Zentrum adjustiert).					
Der Vergleich Placebo – Pitolisant und Pitolisant – Modafinil wurde mittels eines Tests auf Überlegenheit durchgeführt.					

Behandlungsdifferenz

In der Studie HARMONY I ist in der EIT-Population eine statistisch signifikante Abnahme der Schläfrigkeit unter Verwendung von Pitolisant im Vergleich zu Placebo zu sehen ($p < 0,05$). Die durchschnittliche Änderung des ESS-Scores nahm im Placebo-Arm um 3,4 Punkte und im Pitolisant-Arm um 5,7 Punkte ab. Die adjustierte Behandlungsdifferenz lag bei -2,8 ESS-Punkten und war statistisch signifikant. Die signifikante Verbesserung der Tagesschläfrigkeit wird in den Sensitivitätsanalysen der IT- und PP-Population bestätigt und die klinische Relevanz der Verbesserung gezeigt ($MID \geq 3$, siehe auch Abschnitt 4.2.4). Diese Daten zeigen, dass Patienten unter Verwendung von Pitolisant ein signifikant geringeres Risiko haben in bestimmten Alltagssituationen einzuschlafen als Patienten aus der Behandlungsgruppe Placebo.

Im Vergleich zu Modafinil ergaben sich keine signifikanten Unterschiede beim Betrachten der adjustierten Behandlungsdifferenzen in der EIT-, IT- und PP-Population ($p > 0,05$).

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels ESS aus RCT HARMONY I mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responder-Analyse

	Patienten n (%)	OR [95 % KI] p-Wert ^a	RR [95 % KI] p-Wert ^b	ARD [95 % KI] p-Wert ^c
EIT-Population				
ESS ≤ 10				
Placebo (N=30)	4 (13,3)	4,92 [1,57;15,47]	2,95 [1,16;7,51]	0,29 [0,09;0,48]
Pitolisant (N=32)	14 (43,8)	0,006	0,023	0,004
Modafinil (N=33)	15 (45,5)		0,329	
		1,18 [0,88;1,58]		0,05 [-0,16;0,25]
		0,259		0,668
ESS ≤ 10 oder ESS_{BL-F} ≥ 3				
Placebo (N=30)	13 (43,3)	2,42 [0,90; 6,46]	1,49 [0,92;2,42]	0,22 [-0,04;0,47]
Pitolisant (N=32)	21 (65,6)	0,079	0,107	0,094
Modafinil (N=33)	20 (60,6)		0,411	
		1,50 [0,68;3,28]		0,10 [-0,13;0,33]
		0,316		0,400
IT-Population				
ESS ≤ 10				
Placebo (N=30)	4 (13,3)	5,25 [1,94;14,2]	3,15 [1,34;7,44]	0,29 [0,09;0,49]
Pitolisant	14 (45,2)	0,001	0,009	0,006
		1,15	1,07	0,04

	Patienten n (%)	OR [95 % KI] p-Wert ^a	RR [95 % KI] p-Wert ^b	ARD [95 % KI] p-Wert ^c
(N=31)		[0,74;1,79]		[0,84;1,36]
Modafinil (N=33)	15 (45,5)	0,524		0,592
ESS ≤ 10 oder ESS_{BL-F} ≥ 3				
Placebo (N=30)	13 (43,3)	2,75 [1,88; 4,04]		1,57 [1,26; 1,95]
Pitolisant (N=31)	21 (67,7)	< 0,0001	1,60 [0,60; 4,26]	1,19 [0,78; 1,81]
Modafinil (N=33)	20 (60,6)		0,352	0,419
PP-Population				
ESS ≤ 10				
Placebo (N=25)	4 (16,0)	6,81 [3,11;14,89]		3,51 [1,73;7,11]
Pitolisant (N=26)	14 (53,8)	< 0,0001	1,43 [1,35;1,52]	1,18 [1,08;1,28]
Modafinil (N=28)	14 (50,0)		< 0,0001	0,0002
ESS ≤ 10 oder ESS_{BL-F} ≥ 3				
Placebo (N=25)	12 (48,0)	3,06 [2,06; 4,57]		1,53 [1,39; 1,68]
Pitolisant (N=26)	19 (73,1)	< 0,0001	1,45 [0,64; 3,24]	1,12 [0,85;1,47]
Modafinil (N=28)	19 (67,9)		0,372	0,422
EIT: Extended Intent-to-Treat; IT: Intent-to-Treat; PP: Per Protocol; BL: Baseline, F: Final, N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relative Risiko; ARD: absolute Risikodifferenz.				
^a Odds Ratio der Responder-Analyse adjustiert für Baseline und Zentrum (Logistische Regression).				
^b Relative Risiko der Responder-Analyse adjustiert für Baseline und Zentrum (Poisson Regression).				
^c Absolute Risikodifferenz der Responder-Analyse adjustiert für Baseline und Zentrum (Linear Mixed Effects Model).				

Responder-Analyse

Die Ergebnisse der Responder-Analyse unterstützen die Ergebnisse der adjustierten Behandlungsdifferenz. Für das Responder-Kriterium „ESS ≤ 10“ ergibt sich in allen untersuchten Populationen (EIT, IT, PP) eine statistisch signifikante Verbesserung der Tagesschläfrigkeit unter Verwendung von Pitolisant im Vergleich zu Placebo ($p < 0,05$). Für das Responder-Kriterium „ESS ≤ 10 oder ESS_{BL-F} ≥ 3“ wird für die EIT-Population der gleiche Trend beobachtet, der in den IT- und PP-Populationen statistisch signifikant ($p < 0,05$) und mit einer MID von ≥ 3 zudem auch klinisch relevant ist (siehe auch Abschnitt 4.2.4).

Patienten aus dem Modafinil- und Pitolisant-Arm zeigten für beide Responder-Kriterien in allen untersuchten Populationen (EIT, IT, PP) vergleichbare Ergebnisse bezüglich der Reduktion der Tagesschläfrigkeit, die mittels ESS erhoben wurde ($p > 0,05$).

Ergebnisse HARMONY Ibis

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels ESS aus RCT HARMONY Ibis mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Behandlungsdifferenz

Intervention (N)	Baseline ^a	Final ^b	Änderung der Baseline zu Final MW (SD) (absolut) %	Behandlungseffekt	
	n MW (SD)	n MW (SD)		Adjustierte Differenz ^c [95 % KI] p-Wert	
EIT-Population – ESS-Score					
Placebo (N=32)	n=32 18,2 (2,3)	n=32 14,6 (5,8)	-3,6 (5,6) -20,0	-2,12 [-4,10; -0,14] 0,036	2,83 [1,10;4,55] 0,002
Pitolisant (N=67)	n=67 18,2 (2,4)	n=67 13,8 (5,4)	-4,5 (4,7) -25,1		
Modafinil (N=65)	n=65 18,1 (2,8)	n=65 10,3 (6,1)	-7,8 (5,9) -43,3		
IT-Population – ESS-Score					
Placebo (N=32)	n=32 18,2 (2,3)	n=32 14,6 (5,8)	-3,6 (5,6) -20,0	-2,19 [-4,17; -0,22] 0,030	2,75 [1,02;4,48] 0,002
Pitolisant (N=66)	n=66 18,3 (2,4)	n=66 13,7 (5,4)	-4,6 (4,6) -25,8		
Modafinil (N=65)	n=65 18,1 (2,8)	n=65 10,3 (6,1)	-7,8 (5,9) -43,3		
PP-Population – ESS-Score					
Placebo (N=30)	n=30 18,3 (2,4)	n=30 14,5 (6,0)	-3,8 (5,7) -20,9	-2,21 [-4,32; -0,09] 0,041	2,40 [0,58; 4,2] 0,010
Pitolisant (N=60)	n=60 18,2 (2,4)	n=60 13,4 (5,5)	-4,8 (4,6) -27,2		
Modafinil (N=62)	n=62 18,2 (2,7)	n=62 10,6 (6,0)	-7,6 (5,9) -41,7		
EIT: Extended Intent-to-Treat; IT: Intent-to-Treat; PP: Per Protocol Population; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall; V: Visit bzw. Erhebungszeitpunkt.					
^a Baseline = ESS (V2 + V3)/2 oder ESS (V1 + V3)/2 falls V2 fehlt oder ESS (V1 + V2) falls V3 fehlt.					
^b Final = ESS (V6 + V7)/2 oder LOCF falls V7 fehlt					
^c Linear Mixed Effect Model (Baseline und Zentrum adjustiert).					
Der Vergleich Placebo – Pitolisant und Pitolisant – Modafinil wurde mittels eines Tests auf Überlegenheit durchgeführt.					

Wie bereits unter Abschnitt 4.3.1.2.1 näher erläutert wird, werden die Ergebnisse zu HARMONY Ibis aus Transparenzgründen zwar dargestellt, jedoch nicht abschließend bewertet und nicht für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens hinsichtlich der Wirksamkeit herangezogen.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels ESS aus RCT HARMONY Ibis mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responder-Analyse

	Patienten n (%)	OR [95 % KI] p-Wert ^a	RR [95 % KI] p-Wert ^b	ARD [95 % KI] p-Wert ^c
EIT-Population				
ESS ≤ 10				
Placebo (N=32)	8 (25,0)	2,29 [0,93;5,63]	1,74 [0,99;3,07]	0,14 [-0,04; 0,32]
Pitolisant (N=67)	20 (29,9)	0,071	0,054	-0,19 [-0,35; -0,04]
Modafinil (N=65)	35 (53,8)		0,006	0,019 0,016
ESS ≤ 10 oder ESS_{BL-F} ≥ 3				
Placebo (N=32)	12 (37,5)	3,94 [1,77; 8,79]	1,97 [1,18; 3,30]	0,32 [0,12;0,53]
Pitolisant (N=67)	43 (64,2)	0,0008	0,62 [0,32; 1,20]	-0,09 [-0,25;0,06]
Modafinil (N=65)	49 (75,4)		0,157	0,153 0,236
IT-Population				
ESS ≤ 10				
Placebo (N=32)	8 (25,0)	2,44 [0,90;6,64]	1,79 [0,99;3,22]	0,15 [-0,04; 0,32]
Pitolisant (N=66)	20 (30,3)	0,081	0,44 [0,24;0,82]	-0,19 [-0,34; -0,03]
Modafinil (N=65)	35 (53,8)		0,009	0,025 0,020
ESS ≤ 10 oder ESS_{BL-F} ≥ 3				
Placebo (N=32)	12 (37,5)	4,17 [1,84; 9,45]	2,01 [1,20; 3,37]	0,33 [0,13; 0,54]
Pitolisant (N=66)	43 (65,2)	0,0006	0,65 [0,33; 1,28]	-0,08 [-0,24; 0,07]
Modafinil (N=65)	49 (75,4)		0,210	0,208 0,288
PP-Population				

	Patienten n (%)	OR [95 % KI] p-Wert ^a	RR [95 % KI] p-Wert ^b	ARD [95 % KI] p-Wert ^c
ESS ≤ 10				
Placebo (N=30)	8 (26,7)	2,35 [0,83;6,66]	1,74 [0,93;3,25]	0,14 [-0,05;0,34]
Pitolisant (N=60)	20 (33,3)	0,108	0,084	0,144
Modafinil (N=62)	32 (51,6)			
		0,53 [0,27;1,03]		-0,15 [-0,31;0,02]
		0,062	0,101	0,079
ESS ≤ 10 oder ESS_{BL-F} ≥ 3				
Placebo (N=30)	12 (40,0)	3,97 [1,83; 8,61]	1,90 [1,19; 3,04]	0,32 [0,11;0,53]
Pitolisant (N=60)	41 (68,3)	0,0005	0,008	0,004
Modafinil (N=62)	46 (74,2)			
		0,77 [0,39; 1,51]		-0,05 [-0,21;0,11]
		0,443	0,445	0,537
<p>EIT: Extended Intent-to-Treat Population; IT: Intent-to-Treat Population; PP: Per Protocol Population; BL: Baseline; F: Final; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relative Risiko, ARD: absolute Risikodifferenz.</p> <p>^a Odds Ratio der Responder-Analyse adjustiert für Baseline und Zentrum (Logistische Regression).</p> <p>^b Relative Risiko der Responder-Analyse adjustiert für Baseline und Zentrum (Poisson Regression).</p> <p>^c Absolute Risikodifferenz der Responder-Analyse adjustiert für Baseline und Zentrum (Linear Mixed Effects Model).</p> <p>Die Anzahl der Responder für „ESS ≤ 10 oder ESS_{BL-F} ≥ 3“ weichen geringfügig vom Studienbericht ab und ergeben sich durch Korrekturen einer fehlerhaften Berechnung. Die Korrektur führt zu keiner Änderung der Bewertung der Ergebnisse.</p>				

Wie bereits unter Abschnitt 4.3.1.2.1 näher erläutert wird, werden die Ergebnisse zu HARMONY Ibis aus Transparenzgründen zwar dargestellt, jedoch nicht abschließend bewertet und nicht für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens hinsichtlich der Wirksamkeit herangezogen.

Ergebnisse HARMONY CTP

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels ESS aus RCT HARMONY CTP mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Behandlungsdifferenz

Intervention (N)	Baseline ^a	Final ^b	Änderung der Baseline zu Final	Behandlungseffekt
	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (SD) (absolut)	Adjustierte Differenz ^c [95 % KI] p-Wert
IT-Population – ESS-Score				
Placebo (N=51)	n=51 17,3 (3,2)	n=50 15,4 (5)	n=50 -1,9 (4,3)	-3,42 [-4,96; -1,87] < 0,0001
Pitolisant (N=54)	n=54 17,4 (3,3)	n=51 12 (5,4)	n=51 -5,4 (4,3)	
PP-Population – ESS-Score				
Placebo (N=42)	n=42 17,3 (3,3)	n=42 14,8 (5,2)	n=42 -2,5 (4,3)	-3,11 [-4,77; -1,45] 0,0004
Pitolisant (N=49)	n=49 17,4 (3,2)	n=49 12 (5,5)	n=49 -5,4 (4,3)	
IT: Intent-to-Treat; PP: Per Protocol; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; ESS: Epworth Sleepiness Scale; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall; V: Visit bzw. Erhebungszeitpunkt. ^a Baseline = ESS (V1+V2)/2 ^b Final = ESS (V5+V6)/2 ^c Linear Mixed Effect Model (Baseline und Zentrum adjustiert).				

Behandlungsdifferenz

Die Ergebnisse der adjustierten Behandlungsdifferenz des ESS-Scores in Studie HARMONY CTP zeigen in der IT- und der PP-Population eine statistisch signifikante Abnahme der Tagesschläfrigkeit unter Verwendung von Pitolisant im Vergleich zu Placebo ($p < 0,05$). Die durchschnittliche Änderung des ESS-Scores beträgt im Placebo-Arm -1,9 Punkte und im Pitolisant-Arm -5,4 Punkte. Die adjustierte Behandlungsdifferenz liegt bei -3,4 ESS-Punkten und ist statistisch signifikant. Der beobachtete Unterschied in den Behandlungsgruppen ist zudem mit einer MID ≥ 3 auch klinisch relevant (siehe auch Abschnitt 4.2.4).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse in der PP-Population sowie die Ergebnisse der adjustierten Behandlungsdifferenzen nach Ersetzung von fehlenden Werten mittels LOCF (*Last Observation Carried Forward*) und BOCF (*Baseline Observation Carried Forward*) bestätigen im Wesentlichen die Ergebnisse der IT-Analyse (Tabelle 4-25 und Tabelle 4-26).

Patienten, die mit Pitolisant behandelt werden, zeigen somit im Vergleich zu Patienten aus der Behandlungsgruppe Placebo ein klinisch relevantes, geringeres Risiko in bestimmten Alltagssituationen einzuschlafen.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels ESS aus RCT HARMONY CTP mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ersetzungsstrategien)

	Placebo ESS-Score			Pitolisant ESS-Score		
	N	Final ^a n MW (SD)	F-BL n MW (SD)	N	Final ^a n MW (SD)	F-BL n MW (SD)
IT-Population						
keine Imputation	51	n=50 15,4 (5,0)	n=50 -1,9 (4,3)	54	n=51 12,0 (5,4)	n=51 -5,4 (4,3)
LOCF ^b	51	n=51 15,5 (4,9)	n=51 -1,9 (4,3)	54	n=54 12,0 (5,2)	n=54 -5,4 (4,3)
BOCF ^c	51	n=51 15,4 (4,9)	n=51 -1,9 (4,3)	54	n=54 12,3 (5,5)	n=54 -5,1 (4,3)
PP-Population						
keine Imputation	42	n=42 14,8 (5,2)	n=42 -2,5 (4,3)	49	n=49 12,0 (5,5)	n=49 -5,4 (4,3)
LOCF ^b	42	n=42 14,8 (5,2)	n=42 -2,5 (4,3)	49	n=49 12,0 (5,5)	n=49 -5,4 (4,3)
BOCF ^c	42	n=42 14,8 (5,2)	n=42 -2,5 (4,3)	49	n=49 12,0 (5,5)	n=49 -5,4 (4,3)

IT: Intent-to-Treat; PP: Per Protocol; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; ESS: Epworth Sleepiness Scale; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall; V: Visit bzw. Erhebungszeitpunkt.

^a Final = ESS (V5+V6)/2

^b Sofern ESS Final fehlte, wurde dieser Wert durch die *Last Observation Carried Forward* (LOCF) Methode ersetzt.

^c Sofern ESS Final fehlte, wurde dieser Wert durch die *Baseline Observation Carried Forward* (BOCF) Methode ersetzt.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels ESS aus RCT HARMONY CTP mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responder-Analyse

Intervention (N)	Patienten n (%)	OR [95 % KI] p-Wert ^a	RR [95 % KI] p-Wert ^b	ARD [95 % KI] p-Wert ^c
IT-Population				
ESS ≤ 10				
Placebo (N=51)	9 (18,0)	3,28 [1,08; 9,92]	2,11 [1,04; 4,29]	0,21 [0,05; 0,37]
Pitolisant (N=54)	20 (39,2)	0,035	0,039	0,011
ESS ≤ 10 oder ESS_{BL-F} ≥ 3				
Placebo (N=51)	17 (34,0)	4,26 [1,72; 10,52]	2,03 [1,13; 3,65]	0,34 [0,16; 0,52]
Pitolisant (N=54)	35 (68,6)	0,002	0,017	0,0003
PP-Population				
ESS ≤ 10				
Placebo (N=42)	9 (21,4)	2,69 [0,79; 9,14]	1,85 [0,88; 3,92]	0,185 [0,01; 0,36]
Pitolisant (N=49)	19 (38,8)	0,113	0,106	0,042
ESS ≤ 10 oder ESS_{BL-F} ≥ 3				
Placebo (N=42)	16 (38,1)	3,77 [1,44; 9,84]	1,88 [1,05; 3,40]	0,32 [0,13; 0,51]
Pitolisant (N=49)	34 (69,4)	0,007	0,035	0,001
IT: Intent-to-Treat; PP: Per Protocol; BL: Baseline; F: Final; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio; RR: Relative Risiko; ARD: Absolute Risikodifferenz.				
^a Odds Ratio der Responder-Analyse adjustiert für Baseline und Zentrum (Logistische Regression).				
^b Relative Risiko der Responder-Analyse adjustiert für Baseline und Zentrum (Poisson Regression).				
^c Absolute Risikodifferenz der Responder-Analyse adjustiert für Baseline und Zentrum (Linear Mixed Effects Model).				

Responder-Analyse

Nach der 7-wöchigen Behandlungsphase mit Pitolisant erfüllen in der IT-Population 20 Patienten (39 %) das Responder-Kriterium „ESS ≤ 10“ im Vergleich zu 9 Patienten (18 %) aus dem Placebo-Behandlungsarm. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (p < 0,05). In der PP-Population zeigt sich der gleiche Trend, dieser ist jedoch nicht für alle dargestellten Effektschätzer statistisch signifikant.

Für das zweite Responder-Kriterium „ $ESS \leq 10$ oder $ESS_{BL-F} \geq 3$ “ wird in beiden Populationen (IT und PP) eine signifikante Reduktion der Tagesschläfrigkeit unter Verwendung von Pitolisant im Vergleich zu Placebo beobachtet ($p < 0,05$), der mit einer MID von ≥ 3 (siehe auch Abschnitt 4.2.4) zudem auch klinisch relevant ist.

Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigen beide Studien HARMONY I und HARMONY CTP, dass Pitolisant zu einer signifikanten und klinisch relevanten Reduktion der Tagesschläfrigkeit im Vergleich zu Placebo führt. Im Vergleich zu Modafinil zeigte Pitolisant eine vergleichbare Verbesserung der Tagesschläfrigkeit.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.1.2 Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels Multiple Wachbleibetest (MWT) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Operationalisierung von Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels MWT

Studie	Operationalisierung
HARMONY I	<p><u>Multiple Wachbleibetest (MWT) – 40-Minuten Version</u></p> <p>Der MWT beurteilt die Fähigkeit einer einzelnen Person wach zu bleiben und dem Drang einzuschlafen zu widerstehen. Es wurden vier 40-minütige MWT-Sessions in 2-Stunden-Intervallen zum Zeitpunkt der Studienaufnahme (Erhebungszeitpunkt bzw. Visit V3) und zum Ende der Behandlungsphase (V7 oder der letzte Erhebungszeitpunkt unter Behandlung) nach validierten Standard durchgeführt [56]. Die Patienten befinden sich bei der Testausführung bei Dämmerlicht in einer reizarmen Umgebung bei Umgebungstemperatur (22°C). Die Patienten sollten versuchen, so lange wie möglich wach zu bleiben. Sensoren registrieren dabei, ob der Patient einschläft. Der Zeitpunkt des Einschlafens ist definiert als entweder 3 aufeinanderfolgende 30-Sekunden-Perioden des Schlafstadiums 1 oder einer 30-Sekunden-Periode der Schlafstadien 2, 3 oder 4 oder des REM-Schlafes. Jede Session wurde nach dem ersten eindeutigen Einschlafen oder, wenn der Patient nicht einschlief, nach einer maximalen Dauer von 40 Minuten abgebrochen.</p> <p>Patienten sollten in der Nacht vor der Erhebung für ausreichend Nachtschlaf (mindestens 6 Stunden) gesorgt und kein Alkohol getrunken haben. Am Tag der Erhebung sollten die Patienten wie gewöhnlich ihre Medikamente einnehmen und ein leichtes Frühstück vor 8.00 Uhr am Morgen eingenommen haben. Die Patienten wurden gegen 9.00 Uhr am entsprechenden Zentrum erwartet. Die Medikamente sollten planmäßig zum Mittag und direkt nach der zweiten Session eingenommen werden. Die Patienten durften zu den Erhebungszeitpunkten keine stimulierenden Getränke wie Kaffee, Tee oder Cola trinken.</p>
HARMONY Ibis	Die Operationalisierung entsprach der Operationalisierung für HARMONY I.
HARMONY CTP	<p>Die Operationalisierung entsprach der Operationalisierung für HARMONY I mit folgender Ausnahme:</p> <p>Es wurden vier 40-minütige MWT-Sessions in 2-Stunden-Intervallen zum Zeitpunkt der Studienaufnahme (V2) und zum Ende der Behandlungsphase (V6 oder die letzte Visite unter Behandlung) nach validierten Standard durchgeführt [56].</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels MWT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HARMONY I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
HARMONY Ibis	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
HARMONY CTP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene bei den drei relevanten RCTs, die den patientenrelevanten Endpunkt Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels MWT untersucht haben, kann von einem niedrigen Verzerrungspotential auch auf Ebene des Endpunkts selbst ausgegangen werden. In den drei Studien waren die Endpunkterheber verblindet. Der Endpunkt wurde, wie geplant, für die jeweilige ITT-Population ausgewertet, die in einem Flow-Chart hinsichtlich von Lost-to-Follow-ups dargestellt sind. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts liegen nicht vor, da der Endpunkt, wie geplant, statistisch ausgewertet wurde und die Ergebnisse im vorliegenden Clinical Study Report berichtet sind. Entsprechend kann das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels MWT für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Bei dem patientenrelevanten Endpunkt „Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels MWT“ handelt es sich um ein objektiv erhobenes Messinstrument zur Beurteilung der Fähigkeit einer einzelnen Person wach zu bleiben und dem Drang einzuschlafen zu widerstehen.

Im Folgenden werden für alle vorliegenden RCTs (HARMONY I, HARMONY Ibis, HARMONY CTP) der adjustierte Behandlungsvergleich dargestellt.

Ergebnisse HARMONY I

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels MWT aus RCT HARMONY I mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Behandlungseffekt

Intervention (N)	Baseline ^a	Final ^b	Quotient der GM F/BL [95 % KI]	Behandlungseffekt	
	n GM (GSD)	n GM (GSD)		Pitolisant/Placebo ^c [95 % KI] p-Wert	Pitolisant/Modafinil ^c [95 % KI] p-Wert
EIT-Population					
Placebo (N=30)	n=30 8,44 (6,50)	n=30 7,57 (5,74)	0,89 [0,69; 1,17]	1,46 [1,01; 2,11] 0,046	
Pitolisant (N=32)	n=32 7,22 (5,40)	n=32 9,45 (7,39)	1,31 [1,00; 1,71]		0,76 [0,52; 1,11]
Modafinil (N=33)	n=33 8,78 (6,78)	n=33 15,12 (12,63)	1,72 [1,30; 2,27]		0,153
IT-Population					
Placebo (N=30)	n=30 8,44 (6,50)	n=30 7,57 (5,74)	0,90 [0,69; 1,17]	1,47 [1,01; 2,14] 0,044	
Pitolisant (N=31)	n=31 7,37 (5,53)	n=31 9,73 (7,64)	1,32 [1,00; 1,74]		0,77 [0,52; 1,13]
Modafinil (N=33)	n=33 8,78 (6,78)	n=33 15,12 (12,63)	1,72 [1,30; 2,27]		0,173
PP-Population					
Placebo (N=25)	n=25 8,79 (6,84)	n=25 7,72 (5,89)	0,88 [0,64; 1,21]	1,59 [1,01; 2,49] 0,044	
Pitolisant (N=26)	n=26 7,63 (5,78)	n=26 10,62 (8,49)	1,39 [1,00; 1,94]		0,73 [0,47; 1,15]
Modafinil (N=28)	n=28 8,75 (6,77)	n=28 16,59 (14,07)	1,90 [1,38; 2,60]		0,170
EIT: Extended Intent-to-Treat; IT: Intent-to-Treat; PP: Per Protocol; GM: Geometrische Mittel; GSD: Geometrische Standardabweichung; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall; V: Visit bzw. Erhebungszeitpunkt.					
^a Baseline = Visit 3, Einheit in Minuten					
^b Final = Visit 7, Einheit in Minuten					
^c Student T-Test					

In der Studie HARMONY I zeigt sich unter Verwendung von Pitolisant in der EIT-Population eine signifikante Verlängerung der Zeit bis Patienten einnicken bzw. einschlafen im Vergleich zu dem Placebo-Behandlungsarm ($p < 0,05$). Der Behandlungseffekt der Sensitivitätsanalysen

in der IT- und PP-Population bestätigten dieses Ergebnis. Patienten unter Verwendung von Pitolisant zeigen somit ein signifikant geringeres Risiko in bestimmten Alltagssituationen einzuschlafen als Patienten aus der Behandlungsgruppe Placebo.

Im Vergleich zu Modafinil zeigten Patienten, die mit Pitolisant behandelt wurden, keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Einschlafneigung in den drei untersuchten Populationen ($p > 0,05$, EIT, IT, PP).

Ergebnisse HARMONY Ibis

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels MWT aus RCT HARMONY Ibis mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Behandlungseffekt

Intervention (N)	Baseline ^a	Final ^b	Quotient der GM F/BL [95 % KI]	Behandlungseffekt	
	n GM (GSD)	n GM (GSD)		Pitolisant/Placebo ^c [95 % KI] p-Wert	Pitolisant/Modafinil ^c [95 % KI] p-Wert
EIT-Population					
Placebo (N=32)	n=31 7,90 (5,98)	n=31 6,51 (4,83)	0,82 [0,65; 1,05]	1,42 [1,02; 1,98] 0,040	
Pitolisant (N=67)	n=66 6,74 (4,95)	n=66 7,88 (5,97)	1,17 [0,96; 1,43]		0,92 [0,70; 1,20]
Modafinil (N=65)	n=62 5,84 (4,23)	n=62 7,45 (5,58)	1,28 [1,06; 1,54]		0,525
IT-Population					
Placebo (N=32)	n=31 7,90 (5,98)	n=31 6,51 (4,83)	0,82 [0,65; 1,05]	1,42 [1,02; 1,99] 0,040	
Pitolisant (N=66)	n=65 6,65 (4,88)	n=65 7,79 (5,90)	1,17 [0,95; 1,44]		0,92 [0,70; 1,21]
Modafinil (N=65)	n=62 5,84 (4,23)	n=62 7,45 (5,58)	1,28 [1,06; 1,54]		0,539
PP-Population					
Placebo (N=30)	n=30 7,92 (6,00)	n=30 6,48 (4,81)	0,82 [0,64; 1,05]	1,49 [1,04; 2,12] 0,029	
Pitolisant (N=60)	n=59 6,51 (4,77)	n=59 7,92 (6,02)	1,22 [0,97; 1,52]		0,95 [0,71; 1,26]
Modafinil (N=62)	n=60 5,86 (4,26)	n=60 7,55 (5,66)	1,29 [1,06; 1,56]		0,699
EIT: Extended Intent-to-Treat; IT: Intent-to-Treat; PP: Per Protocol; GM: Geometrische Mittel; GSD: Geometrische Standardabweichung; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall; V: Visit bzw. Erhebungszeitpunkt.					
^a Baseline = Visit 3, Einheit in Minuten					
^b Final = Visit 7 ODER Baseline wenn Wert zu Visit 7 fehlt, Einheit in Minuten.					
^c Student T-Test					

Wie bereits unter Abschnitt 4.3.1.2.1 näher erläutert wird, werden die Ergebnisse zu HARMONY Ibis aus Transparenzgründen zwar dargestellt, jedoch nicht abschließend bewertet und nicht für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens hinsichtlich der Wirksamkeit herangezogen.

Ergebnisse HARMONY CTP

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels MWT aus RCT HARMONY CTP mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Behandlungseffekt

Intervention (N)	Baseline ^a	Final ^b	Quotient der GM	Behandlungseffekt
	n GM (GSD)	n GM (GSD)	F/BL [95 % KI]	Pitolisant/Placebo ^c [95 % KI] p-Wert
IT-Population				
Placebo (N=51)	n=51 4,08 (3,03)	n=51 4,32 (3,26)	1,06 [0,79; 1,41]	1,85 [1,24; 2,74]
Pitolisant (N=54)	n=54 3,54 (3,93)	n=54 6,91 (6,09)	1,95 [1,48; 2,59]	0,003
PP-Population				
Placebo (N=42)	n=42 5,01 (3,65)	n=42 5,19 (3,87)	1,04 [0,74; 1,45]	1,95 [1,24; 3,05]
Pitolisant (N=49)	n=49 3,20 (4,13)	n=49 6,45 (6,02)	2,02 [1,48; 2,74]	0,004
IT: Intent-to-Treat; PP: Per Protocol; GM: Geometrische Mittel; SD: Standardabweichung; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall; V: Visit bzw. Erhebungszeitpunkt. Fünf fehlende Werte wurden mithilfe des linearen Zusammenhangs zwischen MWT und ESS zu jedem Erhebungszeitpunkt ergänzt. Der Wert 0,1 wurde zum Zähler und Nenner addiert, falls 0-Werte vorlagen, für die kein geometrisches Mittel berechnet werden kann. ^a Baseline = V2, Einheit in Minuten ^b Final = V6, Einheit in Minuten ^c Student T-Test				

In der Studie HARMONY CTP zeigt sich unter Verwendung von Pitolisant in der IT- und der PP-Population eine signifikante Verlängerung der Zeit bis Patienten einnicken bzw. einschlafen im Vergleich zu dem Placebo-Behandlungsarm ($p < 0,05$). Diese Daten weisen darauf hin, dass Patienten unter Verwendung von Pitolisant ein signifikant geringeres Risiko haben in bestimmten Alltagssituationen einzuschlafen als Patienten aus der Behandlungsgruppe Placebo.

Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigen beide Studien HARMONY I und HARMONY CTP, dass Pitolisant zu einer signifikanten Reduktion der Tagesschläfrigkeit im Vergleich zu Placebo führt. Im Vergleich zu Modafinil zeigte Pitolisant eine vergleichbare Verbesserung der Tagesschläfrigkeit.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum

eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.1.3 Reduktion der täglichen (DCR) bzw. wöchentlichen (WCR) Kataplexie-Rate – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Operationalisierung der Reduktion der täglichen (DCR) bzw. wöchentlichen (WCR) Kataplexie-Rate

Studie	Operationalisierung
HARMONY I	<p><u>Patiententagebuch zur Erfassung der täglichen Kataplexie-Rate (DCR)</u></p> <p>Es wurden Patiententagebücher verwendet, um die subjektive Bewertung von jedem Patienten in Bezug auf ihre Symptome der Narkolepsie als sekundären Endpunkt zu erfassen. Das Ziel ist es, eine signifikante Reduktion der DCR bei der letzten Visite für die Pitolisant-Gruppe im Vergleich zu Placebo und Modafinil zu zeigen.</p> <p>Bei dem Tagebuch handelte es sich um ein patientengeführtes, elektronisches Tagebuch, welches mittels Assistek (http://www.assistek.com) entwickelt wurde (Touchscreen Tablet). Die Datenerhebung und -übermittlung erfolgte nach den Richtlinien der EMEA und FDA (21CFR Part 11).</p> <p>Beim ersten Besuch wurden die Patienten in die Handhabung des Tagebuches, einschließlich der genauen Definitionen einer totalen bzw. partiellen Kataplexie, durch den Prüfarzt eingewiesen. Kataplexie wurde definiert als plötzliche Muskelschwäche, ausgelöst durch emotionale Faktoren, während der Patient völlig klar und bei Bewusstsein ist; d. h. der Patient befindet sich nicht in einer Schlafattacke oder einem Sekundenschlaf.</p> <p>Eine totale Kataplexie war vorhanden, wenn alle quergestreiften Muskeln betroffen waren, der Patient die Haltung verlor und auf den Boden fiel. Eine partielle Kataplexie war vorhanden, wenn der Anfall auf die Gesichtsmuskeln oder auf die oberen oder unteren Extremitäten beschränkt war, was zu Herabfallen des Kopfes, Kieferöffnung, „Wegsacken“ der Knie oder Fallenlassen von Gegenständen führte.</p> <p>Die tägliche Kataplexie-Rate (<i>daily cataplexy rate</i>, DCR) wurde aus dem Quotienten der Anzahl der Kataplexie-Attacken in einer bestimmten Periode und der Anzahl der Tage dieser Periode berechnet.</p> <p>Der Patienten wurde angewiesen die Informationen jeden Morgen oder jeden Abend in das Patiententagebuch einzutragen. Jeder Erhebungszeitraum umfasste 24 Stunden. Zu jedem Erhebungszeitpunkt (Visit, V) wurden die Ereignisse über die folgenden Zeiträume betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Während der 7 Tage vor Erhebungszeitpunkt V3 (Tag D-7 bis D-1) • Während der 14 Tage vor Erhebungszeitpunkt V4 (Tag D0 bis D13) • Während der 7 Tage vor Erhebungszeitpunkt V5 (Tag D14 bis D20) • Während der 7 Tage vor Erhebungszeitpunkt V7 (Tag D49 bis D55) • Während der 7 Tage vor Erhebungszeitpunkt V8 (Tag D56 bis D62) <p>Folgende Parameter wurden dabei erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der totalen Kataplexie-Attacken • Anzahl der partiellen Kataplexie-Attacken <p>Der Patient sollte das Tagebuch zu den Erhebungszeitpunkten V3, V4, V5, V7 und V8 zur Auswertung durch den Prüfarzt mitbringen.</p>
HARMONY Ibis	Die Operationalisierung entsprach der Operationalisierung für HARMONY I.
HARMONY CTP	<p><u>Patiententagebuch zur Erfassung der wöchentlichen Kataplexie-Rate (WCR)</u></p> <p>Es wurden Patiententagebücher verwendet, um die subjektive Bewertung von jedem Patienten in Bezug auf ihre Symptome der Narkolepsie als sekundären Endpunkt zu</p>

erfassen.

Beim ersten Besuch wurden die Patienten in die Handhabung des Tagebuches, einschließlich der genauen Definitionen einer totalen bzw. partiellen Kataplexie, durch den Prüfarzt eingewiesen. Kataplexie wurde definiert als plötzliche Muskelschwäche, ausgelöst durch emotionale Faktoren, während der Patient völlig klar und bei Bewusstsein ist; d. h. der Patient befindet sich nicht in einer Schlafattacke oder Sekundenschlaf.

Eine totale Kataplexie war vorhanden, wenn alle quergestreiften Muskeln betroffen waren, der Patient die Haltung verlor und auf den Boden fiel. Eine partielle Kataplexie war vorhanden, wenn der Anfall auf die Gesichtsmuskeln oder auf die oberen oder unteren Extremitäten beschränkt war, was zu Herabfallen des Kopfes, Kieferöffnung, „Wegsacken“ der Knie oder Fallenlassen von Gegenständen führte.

Die wöchentliche Kataplexie-Rate (*weekly cataplexy rate*, WCR) wurde anhand der Anzahl der Kataplexie-Attacken, die innerhalb einer Woche auftraten, ermittelt.

Der Patienten wurde angewiesen die Informationen jeden Morgen oder jeden Abend in das Patiententagebuch einzutragen. Jeder Erhebungszeitraum umfasste 24 Stunden. Zu jedem Erhebungszeitpunkt (Visit, V) wurden die Ereignisse über die folgenden Zeiträume betrachtet:

- Zu V1 wurden 2 Kataplexie- und Schlaftagebücher ausgehändigt, die während der 14 Tage vor dem Erhebungszeitpunkt V2 täglich ausgefüllt werden sollten.
- Zu V2 wurden 2 Kataplexie- und Schlaftagebücher ausgehändigt, die während der 14 Tage vor dem Erhebungszeitpunkt V3 täglich ausgefüllt werden sollten.
- Zu V3 wurde 1 Kataplexie- und Schlaftagebuch ausgehändigt, welches während der 7 Tage vor dem Erhebungszeitpunkt V4 täglich ausgefüllt werden sollten.
- Zu V4 wurden 3 Kataplexie- und Schlaftagebücher ausgehändigt, die während der 21 Tage vor dem Erhebungszeitpunkt V5 täglich ausgefüllt werden sollten.
- Zu V5 wurde 1 Kataplexie- und Schlaftagebuch ausgehändigt, welches während der 7 Tage vor dem Erhebungszeitpunkt V6 täglich ausgefüllt werden sollten.
- Zu V6 wurde 1 Kataplexie- und Schlaftagebuch ausgehändigt, welches während der 7 Tage vor dem Erhebungszeitpunkt V7 täglich ausgefüllt werden sollten.

Folgende Parameter wurden dabei erhoben:

- Anzahl der totalen Kataplexie-Attacken
- Anzahl der partiellen Kataplexie-Attacken

Der Patient sollte das Tagebuch zu den Erhebungszeitpunkten V2, V3, V4, V5, V6 und V7 zur Auswertung durch den Prüfarzt mitbringen.

Responder-Analyse zur Untersuchung der Veränderung der Anzahl der Kataplexien bei Patienten mit hoch-frequenten Kataplexien

Die Responder-Verhältnisse wurden für jede Behandlungsgruppe ermittelt, wobei ein Patient als Responder betrachtet wird, wenn zum Ende der Behandlungsphase die wöchentliche Rate der Kataplexie-Episoden > 15 war. Das Ziel der Responder-Analyse ist somit eine niedrigere Responder-Rate zum Studienende zugunsten von Pitolisant im Vergleich zu Placebo zu zeigen.

Die wöchentliche Rate der Kataplexie-Episoden von > 15 entsprach dem dritten Quartil in der Placebo-Gruppe und wurde von den Prüfarzten als untere Grenze für die hochfrequente Kataplexie-Rate gewählt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Reduktion der täglichen (DCR) bzw. wöchentlichen (WCR) Kataplexie-Rate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HARMONY I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
HARMONY Ibis	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
HARMONY CTP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene bei den drei relevanten RCTs, die den patientenrelevanten Endpunkt Reduktion der täglichen (DCR) bzw. wöchentlichen (WCR) Kataplexie-Rate untersucht haben, kann von einem niedrigen Verzerrungspotential auch auf Ebene des Endpunkts selbst ausgegangen werden. In den drei Studien waren die Endpunkterheber verblindet. Der Endpunkt wurde, wie geplant, für die jeweilige ITT-Population ausgewertet, die in einem Flow-Chart hinsichtlich von Lost-to-Follow-ups dargestellt sind. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts liegen nicht vor, da der Endpunkt, wie geplant, statistisch ausgewertet wurde und die Ergebnisse im vorliegenden Clinical Study Report berichtet sind. Entsprechend kann das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Reduktion der täglichen bzw. wöchentlichen Kataplexie-Rate für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Bei dem patientenrelevanten Endpunkt „Reduktion der täglichen (DCR) bzw. wöchentlichen (WCR) Kataplexie-Rate“ wird das zweite Leitsymptom der Narkolepsie, die Kataplexie, mittels eines patientengeführten Schlafstagebuchs erhoben. Es sollten die Anzahl der totalen und partiellen Kataplexien über 7 oder 14 Tage vor dem geplanten Erhebungszeitpunkt in das Patiententagebuch eingetragen werden.

Im Folgenden werden für alle vorliegenden RCTs (HARMONY I, HARMONY Ibis, HARMONY CTP) die Behandlungseffekte dargestellt. Für HARMONY CTP wird zusätzlich eine Responder-Analyse ausgewertet.

Ergebnisse HARMONY I

Tabelle 4-35: Ergebnisse der Reduktion der täglichen Kataplexie-Rate (komplette und partielle Kataplexien) aus RCT HARMONY I mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Intervention (N)	Baseline ^a	Final ^b	Quotient der GM F/BL [95 % KI]	Behandlungseffekt	
	n GM (GSD)	n GM (GSD)		RR ^c [95 % KI]	p-Wert
EIT-Population					
Placebo (N=30)	n=30 0,43 (2,43)	n=30 0,46 (2,67)	1,06 [0,67; 1,69]	0,23 [0,04; 1,26]	0,24 [0,07; 0,84]
Pitolisant (N=32)	n=31 0,81 (2,57)	n=31 0,53 (2,40)	0,65 [0,35; 1,21]		
Modafinil (N=33)	n=33 0,75 (2,49)	n=33 0,58 (2,76)	0,76 [0,39; 1,49]		0,025
IT-Population					
Placebo (N=30)	n=30 0,43 (2,43)	n=30 0,46 (2,67)	1,06 [0,67; 1,69]	0,23 [0,04; 1,26]	0,24 [0,07; 0,84]
Pitolisant (N=31)	n=31 0,81 (2,57)	n=31 0,53 (2,40)	0,65 [0,35; 1,21]		
Modafinil (N=33)	n=33 0,75 (2,49)	n=33 0,58 (2,76)	0,76 [0,39; 1,49]		0,025
PP-Population					
Placebo (N=25)	n=25 0,53 (2,47)	n=25 0,57 (2,76)	1,08 [0,61; 1,89]	0,05 [0,01; 0,20]	0,15 [0,03; 0,81]
Pitolisant (N=26)	n=26 0,52 (2,37)	n=26 0,31 (2,11)	0,60 [0,29; 1,24]		
Modafinil (N=28)	n=28 0,92 (2,48)	n=28 0,66 (2,81)	0,73 [0,33; 1,61]		0,027
<p>EIT: Extended Intent-to-Treat; IT: Intent-to-Treat; PP: Per Protocol; GM: Geometrische Mittel; SD: Geometrische Standardabweichung ; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall; V: Visit bzw. Erhebungszeitpunkt.</p> <p>Sofern zu einem Zeitpunkt die „tägliche Kataplexie-Rate = 0“ war, wurde der Wert 0,1 für die Berechnung des geometrischen Mittels eingesetzt. Dies gilt auch für Patienten, die zu Baseline und Final keine Kataplexien aufwiesen.</p> <p>^a Baseline = (V2 + V3)/2</p> <p>^b Final = (V6 + V7)/2</p> <p>^c Relatives Risiko. Die Berechnung erfolgte anhand eines Quasi-Poisson-Regressionsmodells adjustiert für Baseline und Zentrum.</p>					

Die Auswertung in Tabelle 4-35 betrachtet alle Patienten der Studie HARMONY I unabhängig davon ob sie Kataplexien hatten oder nicht und bezieht partielle und komplette

Kataplexien mit ein. Das Ergebnis zeigt, dass Pitolisant in der Tendenz zu einer deutlichen Verbesserung der täglichen Kataplexie-Rate im Vergleich zu Placebo führt. Dieser Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$). Hierbei muss beachtet werden, dass durch die fehlende Stratifizierung nach „Vorhandensein von Kataplexien“ sowie nach „tägliche Kataplexie-Rate zu Baseline“, eine Verzerrung der Ergebnisse vorliegt. So unterscheidet sich die tägliche Kataplexie-Rate im Placebo-Arm bereits zu Baseline deutlich von den Werten im Pitolisant- und Modafinil-Arm wie auch die Anzahl der Patienten, die Kataplexien hatten (siehe auch Tabelle 4-36).

Tabelle 4-36: Ergebnisse der Reduktion der täglichen Kataplexie-Rate (komplette und partielle Kataplexien) aus RCT HARMONY I mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Sensitivitätsanalyse

Intervention (N)	Baseline ^a	Final ^b	Quotient der GM	Behandlungseffekt	
	n GM (GSD)	n GM (GSD)	F/BL [95 % KI]	RR ^c [95 % KI]	p-Wert
Patienten mit Kataplexie					
Placebo (N=14)	n=14 2,29 (2,48)	n=14 2,61 (3,04)	1,14 [0,39; 3,32]	0,30 [0,20; 0,45] < 0,0001	
Pitolisant (N=20)	n=20 2,54 (2,75)	n=20 1,32 (2,35)	0,52 [0,20; 1,36]		0,31 [0,12; 0,81]
Modafinil (N=23)	n=23 1,81 (2,50)	n=23 1,23 (2,88)	0,68 [0,25; 1,81]		0,017
GM: Geometrische Mittel; SD: Geometrische Standardabweichung ; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall; V: Visit bzw. Erhebungszeitpunkt; RR: Relatives Risiko. Sofern zu Baseline oder Final die „tägliche Kataplexie-Rate = 0“ war, wurde der Wert 0,1 für die Berechnung des geometrischen Mittels eingesetzt. Patienten, die keine Kataplexien aufwiesen, wurde nicht in dieser Analyse mitberücksichtigt. ^a Baseline = $(V2 + V3)/2$ ^b Final = V7 ^c Relatives Risiko. Die Berechnung erfolgte anhand eines Quasi-Poisson-Regressionsmodells adjustiert für Baseline und Zentrum.					

Als Sensitivitätsanalyse wurden zur Betrachtung des Endpunktes „Reduktion der täglichen Kataplexie-Rate“ in Tabelle 4-36 nur die Patienten in der Auswertung berücksichtigt, die zu Baseline (zum Erhebungszeitpunkt V2 und V3) Kataplexien aufwiesen. Dabei handelt es sich um 14 Patienten im Placebo-Arm, 20 Patienten im Pitolisant-Arm und 23 Patienten im Modafinil-Arm. Komplette und partielle Kataplexien werden in der Auswertung berücksichtigt. Pitolisant zeigt dabei eine statistisch signifikante Abnahme der täglichen Kataplexie-Rate im Vergleich zu Placebo und Modafinil ($p < 0,05$). Eine abschließende Bewertung dieser Ergebnisse ist jedoch durch die fehlende Stratifizierung nach Kataplexien nicht möglich.

Es wurde mit HARMONY CTP eine weitere Studie durchgeführt, die nur Patienten mit Kataplexien eingeschlossen hat und deren Ergebnisse die signifikante Reduktion der Kataplexien zeigen (siehe auch Tabelle 4-39, Tabelle 4-40, Tabelle 4-41).

Ergebnisse HARMONY Ibis

Tabelle 4-37: Ergebnisse der Reduktion der täglichen Kataplexie-Rate (komplette und partielle Kataplexien) aus RCT HARMONY Ibis mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Intervention (N)	Baseline ^a	Final ^b	Quotient der GM	Behandlungseffekt	
	n GW (GSD)	n GW (GSD)	F/BL [95 % KI]	RR ^c [95 % KI]	p-Wert
EIT-Population					
Placebo (N=32)	n=32 0,53 (2,34)	n=32 0,47 (2,46)	0,88 [0,51; 1,56]	0,97 [0,73; 1,29]	1,19 [0,94; 1,50]
Pitolisant (N=67)	n=66 0,49 (2,22)	n=66 0,39 (2,26)	0,81 [0,59; 1,12]		
Modafinil (N=65)	n=64 0,61 (2,18)	n=65 0,30 (2,35)	0,50 [0,34; 0,73]		
IT-Population					
Placebo (N=32)	n=32 0,53 (2,34)	n=32 0,47 (2,46)	0,88 [0,51; 1,56]	0,96 [0,71; 1,28]	1,42 [1,10; 1,84]
Pitolisant (N=66)	n=65 0,48 (2,23)	n=65 0,39 (2,27)	0,81 [0,58; 1,12]		
Modafinil (N=65)	n=64 0,61 (2,18)	n=65 0,30 (2,35)	0,50 [0,34; 0,73]		
PP-Population					
Placebo (N=30)	n=30 0,59 (2,33)	n=30 0,52 (2,46)	0,88 [0,48; 1,61]	0,89 [0,66; 1,20]	1,41 [1,08; 1,83]
Pitolisant (N=60)	n=60 0,49 (2,23)	n=60 0,39 (2,27)	0,79 [0,56; 1,13]		
Modafinil (N=62)	n=61 0,67 (2,17)	n=62 0,31 (2,34)	0,48 [0,32; 0,71]		
<p>EIT: Extended Intent-to-Treat; IT: Intent-to-Treat; PP: Per Protocol; GW: Geometrische Mittel; SD: Geometrische Standardabweichung ; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall; V: Visit bzw. Erhebungszeitpunkt.</p> <p>Sofern zu einem Zeitpunkt die „tägliche Kataplexie-Rate = 0“ war, wurde der Wert 0,1 für die Berechnung des geometrischen Mittels eingesetzt. Dies gilt auch für Patienten, die zu Baseline und Final keine Kataplexien aufwiesen.</p> <p>^a Baseline = (V2 + V3)/2</p> <p>^b Final = (V6 + V7)/2</p> <p>^c Relatives Risiko. Die Berechnung erfolgte anhand eines Quasi-Poisson-Regressionsmodells adjustiert für Baseline und Zentrum.</p>					

Wie bereits unter Abschnitt 4.3.1.2.1 näher erläutert wird, werden die Ergebnisse zu HARMONY Ibis aus Transparenzgründen zwar dargestellt, jedoch nicht abschließend bewertet und nicht für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens hinsichtlich der Wirksamkeit herangezogen.

Tabelle 4-38: Ergebnisse der Reduktion der täglichen Kataplexie-Rate (komplette und partielle Kataplexien) aus RCT HARMONY Ibis mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Sensitivitätsanalyse

Intervention (N)	Baseline ^a	Final ^b	Quotient der GM	Behandlungseffekt	
	n GM (GSD)	n GM (GSD)	F/BL [95 % KI]	RR ^c [95 % KI]	p-Wert
Patienten mit Kataplexie					
Placebo (N=17)	n=17 2,29 (2,30)	n=17 1,84 (2,47)	0,80 [0,26; 2,44]	0,82 [0,62; 1,09]	
Pitolisant (N=36)	n=36 1,82 (2,00)	n=36 1,24 (2,07)	0,68 [0,38; 1,23]	0,170	1,23 [0,97; 1,56]
Modafinil (N=40)	N=39 1,94 (2,00)	N=40 0,59 (2,30)	0,32 [0,18; 0,57]		0,083
<p>GM: Geometrische Mittel; SD: Geometrische Standardabweichung; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall; V: Visit bzw. Erhebungszeitpunkt; RR: Relatives Risiko.</p> <p>Sofern zu Baseline oder Final die „tägliche Kataplexie-Rate = 0“ war, wurde der Wert 0,1 für die Berechnung des geometrischen Mittels eingesetzt. Patienten, die keine Kataplexien aufwiesen, wurde nicht in dieser Analyse mitberücksichtigt.</p> <p>^a Baseline = (V2 + V3)/2</p> <p>^b Final = V7</p> <p>^c Relatives Risiko. Die Berechnung erfolgte anhand eines Quasi-Poisson-Regressionsmodells adjustiert für Baseline und Zentrum.</p> <p>Die Anzahl der Patienten mit Kataplexie zu Baseline weicht von der im Studienbericht dargestellten Anzahl ab. Im Studienbericht wurde für Baseline lediglich die Anzahl der Patienten mit Kataplexien zu einem bestimmten Erhebungszeitpunkt (V2) betrachtet. Zu V2 zeigten allerdings zu sehr wenige Patienten Kataplexien. In der vorliegenden Auswertung wurde daher die Anzahl der Patienten anhand der Anzahl der Patienten, die zu V2 <u>und</u> V3 Kataplexien aufwiesen, bestimmt.</p>					

Wie bereits unter Abschnitt 4.3.1.2.1 näher erläutert wird, werden die Ergebnisse zu HARMONY Ibis aus Transparenzgründen zwar dargestellt, jedoch nicht abschließend bewertet und nicht für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens hinsichtlich der Wirksamkeit herangezogen.

Ergebnisse HARMONY CTP

In der Studie HARMONY CTP wurde die wöchentliche Kataplexie-Rate (komplette und partielle Kataplexien) betrachtet. Laut Einschlusskriterien der Studie HARMONY CTP

wurden nur Patienten eingeschlossen, die zu Studienbeginn bereits Kataplexien aufwiesen (mindestens 3 Kataplexie-Anfällen pro Woche).

Tabelle 4-39: Ergebnisse der Reduktion der wöchentlichen Kataplexie-Rate (komplette und partielle Kataplexien) aus RCT HARMONY CTP mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Behandlungsvergleich von Baseline zu letzten vier Behandlungswochen mit stabiler Dosierung

Intervention (N)	Baseline ^a	Final (Stabile Dosis) ^b	Quotient der GM	Behandlungseffekt	
	n GM (GSD)	n GM (GSD)	n S/BL [95 % KI]	Pitolisant/Placebo [95 % KI] p-Wert ^c	RR ^d [95 % KI] p-Wert
IT-Population					
Placebo (N=51)	n=51 7,31 (5,41)	n=51 4,52 (3,42)	n=51 0,62 [0,43; 0,90]	0,40 [0,24; 0,67]	0,51 [0,43; 0,60]
Pitolisant (N=54)	n=54 9,15 (8,78)	n=54 2,27 (3,93)	n=54 0,25 [0,17; 0,36]	0,0006	< 0,0001
PP-Population					
Placebo (N=42)	n=42 6,86 (5,03)	n=42 3,57 (2,82)	n=42 0,52 [0,34; 0,80]	0,43 [0,24; 0,76]	0,53 [0,44; 0,64]
Pitolisant (N=49)	n=49 9,28 (8,54)	n=49 2,07 (3,31)	n=49 0,22 [0,15; 0,33]	0,004	< 0,0001
<p>IT: Intent-to-Treat; PP: Per Protocol; GM: Geometrische Mittel; SD: Standardabweichung; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall; S: Stabile Dosis; BL: Baseline. Sofern zu einem Zeitpunkt die „tägliche Kataplexie-Rate = 0“ war, wurde der Wert 0,1 für die Berechnung des geometrischen Mittels eingesetzt.</p> <p>^a Baseline = (Woche 1 + Woche 2)/2 ^b Stabile Dosis = (Woche 6 + Woche 7 + Woche 8 + Woche 9)/4 ^c T-Test ^d Relatives Risiko. Die Berechnung erfolgte anhand eines Quasi-Poisson-Regressionsmodells adjustiert für Baseline und Zentrum.</p>					

Behandlungsvergleich

Tabelle 4-39 zeigt den Behandlungseffekt der wöchentlichen Kataplexie-Rate von Baseline zu den letzten vier Behandlungswochen, in der die Patienten eine stabile Pitolisant-Dosis erhielten. In der IT-Population zeigte sich dabei eine deutliche und statistisch signifikante Abnahme der wöchentlichen Kataplexie-Rate unter Verwendung von Pitolisant im Vergleich zu Placebo ($p < 0,05$). Abbildung 4-6 veranschaulicht zudem die signifikante antikataleptische Wirkung von Pitolisant im Vergleich zu Placebo über die 7 Behandlungswochen hinweg. Dieser signifikante Unterschied wurde auch in der PP-Population und bei einer weiteren Sensitivitätsanalyse, bei der Baseline zu den letzten 2 Wochen stabiler Behandlung verglichen wurde, bestätigt (Tabelle 4-40).

Tabelle 4-40: Ergebnisse der Reduktion der wöchentlichen Kataplexie-Rate (komplette und partielle Kataplexien) aus RCT HARMONY CTP mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Behandlungsvergleich von Baseline zu letzten beiden Behandlungswochen mit stabiler Dosierung (Sensitivitätsanalyse)

Intervention (N)	Baseline ^a		Final (Stabile Dosis) ^b		Behandlungseffekt	
	n GM (GSD)	n GM (GSD)	n GM (GSD)	n S/BL [95 % KI]	Pitolisant/Placebo [95 % KI] p-Wert ^c	RR ^d [95 % KI] p-Wert
IT-Population						
Placebo (N=51)	n=51 7,31 (5,41)	n=51 4,27 (3,26)	n=51 0,58 [0,40; 0,86]	0,37 [0,22; 0,63]	0,50 [0,42; 0,59]	
Pitolisant (N=54)	n=54 9,15 (8,78)	n=54 1,99 (3,77)	n=54 0,22 [0,15; 0,32]	0,0004	< 0,0001	
PP-Population						
Placebo (N=42)	n=42 6,86 (5,03)	n=42 3,34 (2,69)	n=42 0,49 [0,31; 0,76]	0,39 [0,22; 0,70]	0,52 [0,43; 0,63]	
Pitolisant (N=49)	n=49 9,28 (8,54)	n=49 1,77 (3,19)	n=49 0,19 [0,13; 0,28]	0,002	< 0,0001	
IT: Intent-to-Treat; PP: Per Protocol; GM: Geometrische Mittel; SD: Standardabweichung; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall; S: stabile Dosis; BL: Baseline. Sofern zu einem Zeitpunkt die „tägliche Kataplexie-Rate = 0“ war, wurde der Wert 0,1 für die Berechnung des geometrischen Mittels eingesetzt. ^a Baseline = (Woche 1 + Woche 2)/2 ^b Stabile Dosis = (Woche 8 + Woche 9)/2 ^c T-Test ^d Relatives Risiko. Die Berechnung erfolgte anhand eines Quasi-Poisson-Regressionsmodells adjustiert für Baseline und Zentrum.						

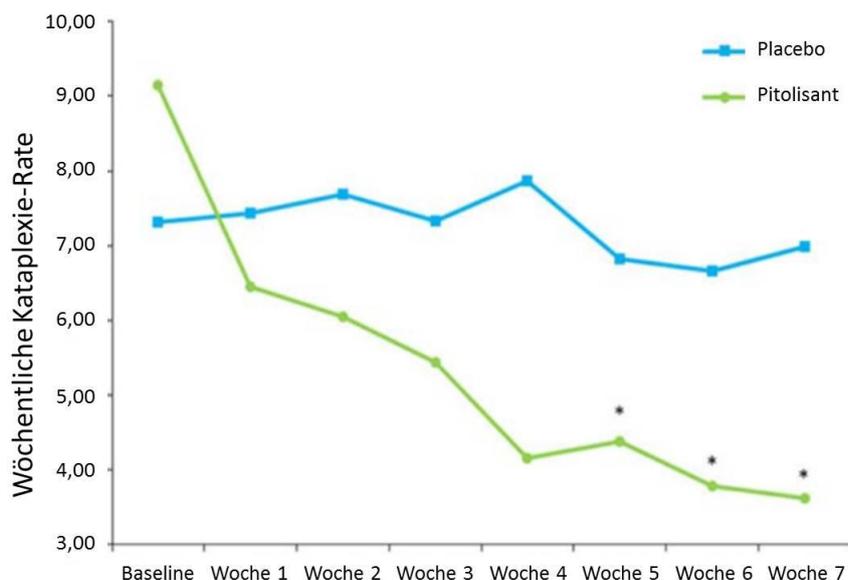


Abbildung 4-6: Wöchentliche Kataplexie-Rate (geometrisches Mittel) in Abhängigkeit der Behandlungsphase. *p < 0,0001 (Vergleich zu Placebo)

Tabelle 4-41: Ergebnisse der Reduktion der wöchentlichen Kataplexie-Rate (komplette und partielle Kataplexien) aus RCT HARMONY CTP mit dem zu bewertenden Arzneimittel: hochfrequente Kataplexien (Responder-Analyse)

Intervention (N)	Baseline Patienten n (%)	Final Patienten n (%)	OR ^a [95 % KI] p-Wert	RR ^b [95 % KI] p-Wert	ARD ^c [95 % KI] p-Wert
<i>WRC > 15</i>					
IT-Population					
Placebo (N=51)	9 (17,6)	12 (23,5)	0,05 [0,01; 0,40]	0,28 [0,09; 0,91]	-0,18 [-0,28; -0,08]
Pitolisant (N=54)	15 (27,8)	4 (7,4)	0,005	0,034	0,0009
PP-Population					
Placebo (N=42)	6 (14,3)	8 (19,0)	0,04 [0,004; 0,45]	0,12 [0,02; 0,81]	-0,19 [-0,30; -0,08]
Pitolisant (N=49)	14 (28,6)	3 (6,1)	0,009	0,029	0,001

IT: Intent-to-Treat; PP: Per Protocol; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko; ARD: absolute Risikoreduktion; WRC: *weekly rate of cataplexy episodes* (wöchentliche Kataplexie-Rate).
 Für Patienten ohne Kataplexien zu den Erhebungszeitpunkten wurde der Wert 0,1 für die Berechnung eingesetzt.
^a Odds Ratio der Responder-Analyse adjustiert für Baseline und Zentrum (Logistische Regression).
^b Relative Risiko der Responder-Analyse adjustiert für Baseline und Zentrum (Quasi-Poisson Regression).
^c Absolute Risikodifferenz der Responder-Analyse adjustiert für Baseline und Zentrum (Linear Mixed Effects Model).

Responder-Analyse

Eine Responder-Analyse wurde durchgeführt, um die Veränderung der Anzahl der Kataplexien bei Patienten mit hochfrequenten Kataplexien zu untersuchen. Patienten mit hochfrequenten Kataplexien wurden definiert als Patienten mit einer wöchentlichen Kataplexie-Rate von > 15 .

Am Ende der Studie hatten Patienten, die mit Pitolisant behandelt wurden, deutlich weniger hochfrequente Kataplexien als Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,05$ für OR, RR und ARD) und wurde in der PP-Population bestätigt.

Zusammenfassung

Die Studie HARMONY CTP zeigt die deutliche antikataplektische Wirkung von Pitolisant im Vergleich zu Placebo. Die Ergebnisse des Vergleichs zu Modafinil (HARMONY I) lassen sich aus methodischen Gründen nicht abschließend bewerten, jedoch wird Modafinil in erster Linie zur Behandlung der Tagesschläfrigkeit eingesetzt und gilt nicht als antikataplektisches Mittel [4].

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.1.4 Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D Fragebogen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D

Studie	Operationalisierung
HARMONY I	<p>EQ-5D ist ein validierter selbstberichtender Fragebogen zur Lebensqualität, entwickelt von der EuroQol Group Foundation. Der Fragebogen besteht aus einer visuellen Analogskala (<i>visual analogue scale</i>, VAS; EQ-5D VAS-Score).</p> <p>Über den visuellen EQ-5D VAS-Score bewertet der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlecht möglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand).</p> <p>EQ-5D wurde zu Studienbeginn (Erhebungszeitpunkt bzw. Visit V2), Studieneinschluss (V3), stabile Dosis (V5), Ende der Behandlungsphase (V7) und Absetzung (V8) erhoben.</p>
HARMONY Ibis	<p>EQ-5D ist ein validierter selbstberichtender Fragebogen zur Lebensqualität, entwickelt von der EuroQol Group Foundation. Der Fragebogen setzt sich aus einem deskriptiven (Euro-QoL-5 Dimensions-3 Level [EQ-5D-3L] Health Index Score) und einer visuellen Analogskala (<i>visual analogue scale</i>, VAS) zusammen (EQ-5D VAS-Score)</p> <p>Die 5 Dimensionen umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beweglichkeit/Mobilität • Selbstversorgung • Alltägliche Tätigkeiten • Schmerz/körperliche Beschwerden • Angst/Depression <p>mit je 3 Antwortleveln (keine Probleme, einige Probleme, extreme Probleme). Es wurden die individuellen Ergebnisse der 5 Dimensionen betrachtet (EQ-5Di mit i=1-5) als auch der Gesamt-Score der 5 Dimensionen (EQ-5DS).</p> <p>Über den visuellen EQ-5D VAS-Score bewertet der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlecht möglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand).</p> <p>EQ-5D wurde zu Studienbeginn (V2), Studieneinschluss (V3), stabile Dosis (V5), Ende der Behandlungsphase (V7) und Absetzung (V8) erhoben.</p> <p>Die Änderung für jede Dimension des EQ-5D-Fragebogens wurde relative Häufigkeit der Patienten deren Ergebnis sich verschlechterte, stabil blieb oder verbesserte.</p>
HARMONY CTP	<p>Die Operationalisierung entsprach der Operationalisierung für HARMONY I mit folgender Ausnahme:</p> <p>EQ-5D wurde zu V2, V4 und V6 erhoben.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HARMONY I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
HARMONY Ibis	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
HARMONY CTP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene bei den drei relevanten RCTs, die den patientenrelevanten Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D untersucht haben, kann von einem niedrigen Verzerrungspotential auch auf Ebene des Endpunkts selbst ausgegangen werden. In den drei Studien waren die Endpunkterheber verblindet. Der Endpunkt wurde, wie geplant, für die jeweilige ITT-Population ausgewertet, die in einem Flow-Chart hinsichtlich von Lost-to-Follow-ups dargestellt sind. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts liegen nicht vor, da der Endpunkt, wie geplant, statistisch ausgewertet wurde und die Ergebnisse im vorliegenden Clinical Study Report berichtet sind. Entsprechend kann das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

EQ-5D ist ein validierter, etablierter, generischer Fragebogen zur Erfassung des indikationsunabhängigen Gesundheitszustands. Über den visuellen EQ-5D VAS-Score bewertet der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlecht möglicher Gesundheitszustand) und 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand). Im Folgenden werden für alle vorliegenden RCTs (HARMONY I, HARMONY Ibis, HARMONY CTP) die adjustierten Behandlungsdifferenz für den VAS-Score dargestellt.

Für HARMONY Ibis und HARMONY CTP wurden außerdem die individuellen Ergebnisse der 5 Dimensionen (Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerz/körperliche Beschwerden, Angst/Depression) betrachtet und die adjustierte Behandlungsdifferenz des Gesamt-Scores dieser 5 Dimensionen dargestellt (EQ-5DS).

Ergebnisse HARMONY I

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D VAS aus RCT HARMONY I mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Behandlungsdifferenz

Intervention (N)	Baseline ^a	Final ^b	Änderung der Baseline zu Final MW (SD) (absolut) %	Behandlungseffekt	
	n MW (SD)	n MW (SD)		Adjustierte Differenz ^c [95 % KI] p-Wert	
EIT-Population					
Placebo (N=30)	n=29 64,0 (19,2)	n=25 70,2 (17,7)	3,0 (5,3) 4,8	4,95 [-2,40; 12,3]	
Pitolisant (N=32)	n=32 64,2 (21,9)	n=26 73,8 (17,8)	8,9 (21,7) 43,0		0,182
Modafinil (N=33)	n=32 58,7 (19,4)	n=27 72,6 (16,5)	13,5 (19,6) 50,7		0,677
IT-Population					
Placebo (N=30)	n=29 64 (19,2)	n=25 70,2 (17,7)	3,0 (5,3) 4,8	4,95 [-2,40; 12,3]	
Pitolisant (N=31)	n=31 65,3 (21,3)	n=26 73,8 (17,8)	8,9 (21,7) 43,0		0,182
Modafinil (N=33)	n=32 58,7 (19,4)	n=27 72,6 (16,5)	13,5 (19,6) 50,7		0,677
PP-Population					
Placebo (N=25)	n=24 68,4 (16,5)	n=25 70,2 (17,7)	3,0 (5,3) 4,8	4,95 [-2,40; 12,3]	
Pitolisant (N=26)	n=26 64,9 (21,6)	n=26 73,8 (17,8)	8,9 (21,7) 43,0		0,182
Modafinil (N=28)	n=27 59,1 (18,3)	n=27 72,6 (16,5)	13,5 (19,6) 50,7		0,677
EIT: Extended Intent-to-Treat; IT: Intent-to-Treat; PP: Per Protocol; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; V: Visit bzw. Erhebungszeitpunkt.					
^a Baseline = V3					
^b Final = V7					
^c Linear Mixed Effect Model (Baseline und Zentrum adjustiert)					

Unter der Verwendung von Pitolisant wird kein statistisch signifikanter Unterschied in der Bewertung des eigenen Gesundheitszustands mittels VAS im Vergleich zu Patienten aus dem Placebo- oder Modafinil-Arm beobachtet ($p > 0,05$). Diese Ergebnisse werden in den Sensitivitätsanalysen in der IT- und PP-Population bestätigt. Es lässt sich jedoch im Vergleich zu Placebo eine deutliche Tendenz zu einer Verbesserung in der Bewertung des eigenen Gesundheitszustands feststellen.

Ergebnisse HARMONY Ibis

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D VAS aus RCT HARMONY Ibis mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Behandlungsdifferenz

Intervention (N)	Baseline ^a	Final ^b	Änderung der Baseline zu Final	Behandlungseffekt	
	n MW (SD)	n MW (SD)	MW (SD) (absolut) %	Adjustierte Differenz ^c [95 % KI]	p-Wert
EIT-Population					
Placebo (N=32)	n=31 66,2 (23)	n=29 69,9 (24,3)	3,7 (14,5) 9,8	3,54 [-3,01; 10,10]	
Pitolisant (N=67)	n=67 65,1 (23,2)	n=61 70,3 (24,3)	5,7 (15,5) 16,5		
Modafinil (N=65)	n=64 71,5 (18,3)	n=62 76,9 (18,2)	5,8 (13,1) 10,9		0,695
IT-Population					
Placebo (N=32)	n=31 66,2 (23)	n=29 69,9 (24,3)	3,7 (14,5) 9,8	3,54 [-3,01; 10,10]	
Pitolisant (N=66)	n=66 65,2 (23,4)	n=61 70,3 (24,3)	5,7 (15,5) 16,5		
Modafinil (N=65)	n=64 71,5 (18,3)	n=62 76,9 (18,2)	5,8 (13,1) 10,9		0,695
PP-Population					
Placebo (N=30)	n=29 66,1 (23,7)	n=29 69,9 (24,3)	3,7 (14,5) 9,8	3,32 [-2,78; 9,42]	
Pitolisant (N=60)	n=60 65,4 (23,6)	n=60 70,2 (24,5)	4,8 (13,9) 11,7		
Modafinil (N=62)	n=61 71 (18,6)	n=61 76,7 (18,3)	5,7 (13,2) 10,9		0,608
EIT: Extended Intent-to-Treat; IT: Intent-to-Treat; PP: Per Protocol; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; V: Visit bzw. Erhebungszeitpunkt.					
^a Baseline = V2					
^b Final = V7					
^c Linear Mixed Effect Model (Baseline und Zentrum adjustiert).					

Wie bereits unter Abschnitt 4.3.1.2.1 näher erläutert wird, werden die Ergebnisse zu HARMONY Ibis aus Transparenzgründen zwar dargestellt, jedoch nicht abschließend bewertet und nicht für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens hinsichtlich der Wirksamkeit herangezogen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D-3L aus RCT HARMONY Ibis zwischen Baseline und Ende der Behandlungsphase

V7 – V3	EIT-Population (N=164)				IT-Population (N=163)				PP-Population (N=152)			
	Placebo (N=32)	Pitolis- sant (N=67)	Modafi- nil (N=65)	p-Wert ^a	Placebo (N=32)	Pitolis- sant (N=66)	Modafi- nil (N=65)	p-Wert ^a	Placebo (N=30)	Pitolis- sant (N=60)	Modafi- nil (N=62)	p-Wert ^a
	n (%)	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	n (%)	
Beweglichkeit/Mobilität												
Verbesserung	0	0	1 (1,5)	0,769	0	0	1 (1,5)	0,769	0	0	1 (1,5)	0,780
Keine Änderung	28 (87,5)	57 (85,1)	57 (87,7)		28 (87,5)	57 (85,1)	57 (87,7)		28 (87,5)	56 (83,6)	56 (86,2)	
Verschlechterung	1 (3,1)	4 (6,0)	3 (4,6)		1 (3,1)	4 (6,0)	3 (4,6)		1 (3,1)	4 (6,0)	3 (4,6)	
Selbstversorgung												
Verbesserung	0	0	0	0,106	0	0	0	0,106	0	0	0	0,107
Keine Änderung	27 (84,4)	60 (89,6)	61 (93,8)		27 (84,4)	60 (89,6)	61 (93,8)		27 (84,4)	59 (88,1)	60 (92,3)	
Verschlechterung	2 (6,3)	1 (1,5)	0		2 (6,3)	1 (1,5)	0		2 (6,3)	1 (1,5)	0	
Alltägliche Tätigkeiten												
Verbesserung	2 (6,3)	3 (4,5)	2 (3,1)	0,107	2 (6,3)	3 (4,5)	2 (3,1)	0,107	2 (6,3)	3 (4,5)	2 (3,1)	0,101
Keine Änderung	24 (75,0)	45 (67,2)	44 (67,7)		24 (75,0)	45 (67,2)	44 (67,7)		24 (75,0)	44 (65,7)	43 (66,2)	
Verschlechterung	3 (9,4)	13 (19,4)	15 (23,1)		3 (9,4)	13 (19,4)	15 (23,1)		3 (9,4)	13 (19,4)	15 (23,1)	
Schmerzen/Körperliche Beschwerden												
Verbesserung	5 (15,6)	2 (3,0)	6 (9,2)	0,249	5 (15,6)	2 (3,0)	6 (9,2)	0,249	5 (15,6)	2 (3,0)	6 (9,2)	0,251
Keine Änderung	18 (56,3)	49 (73,1)	51 (78,5)		18 (56,3)	49 (73,1)	51 (78,5)		18 (56,3)	48 (71,6)	50 (76,9)	
Verschlechterung	6 (18,8)	10 (14,9)	4 (6,2)		6 (18,8)	10 (14,9)	4 (6,2)		6 (18,8)	10 (14,9)	4 (6,2)	
Angst/Niedergeschlagenheit												
Verbesserung	3 (9,4)	6 (9,0)	4 (6,2)	0,667	3 (9,4)	6 (9,0)	4 (6,2)	0,667	3 (9,4)	6 (9,0)	4 (6,2)	0,672

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

V7 – V3	EIT-Population (N=164)				IT-Population (N=163)				PP-Population (N=152)			
	Placebo (N=32)	Pitoli- sant (N=67)	Modafi- nil (N=65)	p-Wert ^a	Placebo (N=32)	Pitoli- sant (N=66)	Modafi- nil (N=65)	p-Wert ^a	Placebo (N=30)	Pitoli- sant (N=60)	Modafi- nil (N=62)	p-Wert ^a
Keine Änderung	20 (62,5)	46 (68,7)	50 (76,9)		20 (62,5)	46 (68,7)	50 (76,9)		20 (62,5)	45 (67,2)	49 (75,4)	
Verschlechterung	6 (18,8)	9 (13,4)	7 (10,8)		6 (18,8)	9 (13,4)	7 (10,8)		6 (18,8)	9 (13,4)	7 (10,8)	

EIT: Extended Intent-to-Treat; IT: Intent-to-Treat; PP: Per Protocol; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; V: Visit bzw. Erhebungszeitpunkt.

^a Kendall Rank-ordered Tau-b Test

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D Gesamt-Score aus RCT HARMONY Ibis

Intervention (N)	Baseline ^a	Final ^b	Änderung der Baseline zu Final MW (SD) (absolut) %	Behandlungseffekt	
	n MW (SD)	n MW (SD)		Adjustierte Differenz ^c [95 % KI]	p-Wert
EIT-Population					
Placebo (N=32)	n=31 1,2 (1,3)	n=29 1,0 (1,1)	-0,3 (1,2) -26,4	-0,10 [-0,5; 0,3]	0,01 [-0,3; 0,3]
Pitolisant (N=67)	n=67 1,3 (1,4)	n=61 1,0 (1,2)	-0,4 (1,1) -27,4		
Modafinil (N=65)	n=64 0,9 (1,1)	n=61 0,7 (1,0)	-0,3 (0,9) -36,8		0,940
IT-Population					
Placebo (N=32)	n=31 1,2 (1,3)	n=29 1,0 (1,1)	-0,3 (1,2) -26,4	-0,10 [-0,5; 0,3]	0,01 [-0,3; 0,3]
Pitolisant (N=66)	n=66 1,3 (1,4)	n=61 1,0 (1,2)	-0,4 (1,1) -27,4		
Modafinil (N=65)	n=64 0,9 (1,1)	n=61 0,7 (1,0)	-0,3 (0,9) -36,8		0,940
PP-Population					
Placebo (N=30)	n=29 1,3 (1,3)	n=29 1,0 (1,1)	-0,3 (1,2) -26,4	-0,10 [-0,5; 0,3]	0,003 [-0,3; 0,3]
Pitolisant (N=60)	n=60 1,4 (1,4)	n=60 1,0 (1,2)	-0,4 (1,1) -28,2		
Modafinil (N=62)	N=61 1,0 (1,1)	n=60 0,7 (1,0)	-0,3 (0,9) -36,8		0,984
EIT: Extended Intent-to-Treat; IT: Intent-to-Treat; PP: Per Protocol; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; V: Visit bzw. Erhebungszeitpunkt.					
^a Baseline = V2					
^b Final = V7					
^c Linear Mixed Effect Model (Baseline und Zentrum adjustiert).					

Wie bereits unter Abschnitt 4.3.1.2.1 näher erläutert wird, werden die Ergebnisse zu HARMONY Ibis aus Transparenzgründen zwar dargestellt, jedoch nicht abschließend bewertet und nicht für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens hinsichtlich der Wirksamkeit herangezogen.

Ergebnisse HARMONY CTP

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D VAS aus RCT HARMONY CTP mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Behandlungsdifferenz

Intervention (N)	Baseline ^a	Final ^b	Änderung der Baseline zu Final	Behandlungseffekt
	n MW (SD)	n MW (SD)	MW (SD) (absolut) %	Adjustierte Differenz (SE) ^c [95 % KI] p-Wert
IT-Population				
Placebo (N=51)	n=51 64,3 (22,6)	n=50 71,3 (15,5)	7,3 (18,9) 31,4	-0,94 (2,64) [-6,19; 4,31]
Pitolisant (N=54)	n=54 60,6 (25)	n=50 68,7 (19,5)	8,6 (18,4) 41,6	0,723
PP-Population				
Placebo (N=42)	n=42 64,3 (23,4)	n=42 72,2 (15,8)	7,9 (20,2) 34,8	-1,57 (2,88) [-7,30; 4,16]
Pitolisant (N=49)	n=49 60,2 (25,7)	n=49 68,9 (19,6)	8,7 (18,6) 42,1	0,586
IT: Intent-to-Treat; PP: Per Protocol; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall; V: Visit bzw. Erhebungszeitpunkt.				
^a Baseline = V2				
^b Final = V6				
^c Linear Mixed Effect Model (Baseline und Zentrum adjustiert).				

Unter der Verwendung von Pitolisant wird in beiden betrachteten Populationen (IT und PP) kein statistisch signifikanter Unterschied in der Bewertung des eigenen Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS im Vergleich zu Patienten aus dem Placebo-Arm beobachtet ($p > 0,05$).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D 3L aus RCT HARMONY CTP zwischen Baseline und Ende der Behandlungsphase

V6 – V2	IT-Population (N=109)					PP-Population (N=91)				
	Placebo (N=51) n=50 n (%)	Pitolisant (N=54) n=50 n (%)	OR ^a [95 % KI] p-Wert	RR ^b [95 % KI] p-Wert	ARD ^c [95 % KI] p-Wert	Placebo (N=42) n=42 n (%)	Pitolisant (N=49) n=49 n (%)	OR ^a [95 % KI] p-Wert	RR ^b [95 % KI] p-Wert	ARD ^c [95 % KI] p-Wert
	Beweglichkeit/Mobilität									
Verbesserung	3 (6,0)	2 (4,0)	0,48	0,56	-0,05	2 (4,8)	2 (4,1)	0,62	0,68	-0,03
Keine Änderung	45 (90,0)	44 (88,0)	[0,09; 2,48]	[0,13; 2,41]	[-0,15; 0,06]	38 (90,5)	44 (89,8)	[0,11; 3,45]	[0,15; 3,15]	[-0,13; 0,08]
Verschlechterung	2 (4,0)	4 (8,0)	0,377	0,428	0,383	2 (4,8)	3 (6,1)	0,579	0,623	0,583
Selbstversorgung										
Verbesserung	2 (4,0)	1 (2,0)	-	-	-0,02	1 (2,4)	1 (2,0)	-	-	-0,003
Keine Änderung	48 (96,0)	47 (94,0)	-	-	[-0,09; 0,05]	41 (97,6)	46 (93,9)	-	-	[-0,07; 0,06]
Verschlechterung	0	2 (4,0)	-	-	0,585	0	2 (4,1)	-	-	0,936
Alltägliche Tätigkeiten										
Verbesserung	4 (8,0)	4 (8,0)	0,82	0,92	-0,03	2 (4,8)	4 (8,2)	0,90	0,97	-0,02
Keine Änderung	35 (70,0)	34 (68,0)	[0,32; 2,11]	[0,52; 1,64]	[-0,20; 0,13]	31 (73,8)	33 (67,3)	[0,32; 2,52]	[0,53; 1,81]	[-0,19; 0,16]
Verschlechterung	11 (22,0)	12 (24,0)	0,672	0,783	0,682	9 (21,4)	12 (24,5)	0,834	0,933	0,859
Schmerzen/Körperliche Beschwerden										
Verbesserung	5 (10,0)	3 (6,0)	0,23	0,44	-0,16	3 (7,1)	3 (6,1)	0,36	0,57	-0,09
Keine Änderung	41 (82,0)	40 (80,0)	[0,06; 0,85]	[0,17; 1,14]	[-0,29; -0,02]	35 (83,3)	39 (79,6)	[0,09; 1,45]	[0,20; 1,56]	[-0,22; 0,04]
Verschlechterung	4 (8,0)	7 (14,0)	0,028	0,091	0,025	4 (9,5)	7 (14,3)	0,148	0,268	0,174
Angst/Niedergeschlagenheit										
Verbesserung	5 (10,0)	4 (8,0)	0,50	0,71	-0,11	3 (7,1)	4 (8,2)	0,47	0,69	-0,11

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

V6 – V2	IT-Population (N=109)					PP-Population (N=91)				
	Placebo (N=51) n=50 n (%)	Pitolisant (N=54) n=50 n (%)	OR ^a [95 % KI] p-Wert	RR ^b [95 % KI] p-Wert	ARD ^c [95 % KI] p-Wert	Placebo (N=42) n=42 n (%)	Pitolisant (N=49) n=49 n (%)	OR ^a [95 % KI] p-Wert	RR ^b [95 % KI] p-Wert	ARD ^c [95 % KI] p-Wert
Keine Änderung	40 (80,0)	37 (74,0)	[0,18;1,42]	[0,35; 1,45]	[-0,26; 0,05]	36 (85,7)	36 (73,5)	[0,15;1,46]	[0,33; 1,45]	[-0,27; 0,05]
Verschlechterung	5 (10,0)	9 (18,0)	0,190	0,343	0,177	3 (7,1)	9 (18,4)	0,188	0,326	0,173

IT: Intent-to-Treat; PP: Per Protocol; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko; ARD: Absolute Risikodifferenz; V: Visit bzw. Erhebungszeitpunkt.

^a Odds Ratio der Responder-Analyse adjustiert für Baseline und Zentrum (Logistische Regression).

^b Relative Risiko der Responder-Analyse adjustiert für Baseline und Zentrum (Quasi-Poisson Regression).

^c Absolute Risikodifferenz der Responder-Analyse adjustiert für Baseline und Zentrum (Linear Mixed Effects Model).

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D Gesamtscore aus RCT HARMONY CTP zwischen Baseline und Ende der Behandlungsphase

Intervention (N)	Baseline ^a	Final ^b	Änderung der Baseline zu Final	Behandlungseffekt
	n MW (SD)	n MW (SD)	MW (SD) (absolut) %	Adjustierte Differenz (SE) ^c [95 % KI] p-Wert
IT-Population				
Placebo (N=51)	n=51 6,5 (1,2)	n=50 6,4 (1,4)	-0,1 (1,0) -0,5	-0,33 (0,18) [-0,70; 0,03]
Pitolisant (N=54)	n=54 6,4 (1,2)	n=50 6,0 (1,1)	-0,4 (1,2) -4,2	0,075
PP-Population				
Placebo (N=42)	n=42 6,4 (1,2)	n=42 6,2 (1,3)	-0,2 (0,9) -2,0	-0,20 (0,18) [-0,56; 0,16]
Pitolisant (N=49)	n=49 6,3 (1,2)	n=49 6,0 (1,1)	-0,4 (1,2) -4,0	0,280
IT: Intent-to-Treat; PP: Per Protocol; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall; V: Visit bzw. Erhebungszeitpunkt.				
^a Baseline = V2				
^b Final = V6				
^c Linear Mixed Effect Model (Baseline und Zentrum adjustiert).				

In der Gesamtschau der einzelnen Dimensionen zeigt sich keine signifikante Verbesserung in Patienten, die mit Pitolisant behandelt wurden (Tabelle 4-49).

Der Gesamt-Score über die 5 Dimensionen ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zwischen Studienbeginn (Baseline) und Ende der Behandlungsphase (Final) ($p > 0,05$) (Tabelle 4-50).

Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigt HARMONY I, dass Pitolisant zu einer tendenziellen Verbesserung in der Bewertung des eigenen Gesundheitszustands führt und HARMONY CTP zu keiner relevanten Verbesserung aber auch zu keiner relevanten Verschlechterung.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.1.5 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-51: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
HARMONY I	<p>Unerwünschte Ereignisse Gesamtrate sowie Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis während der Studie (vor und während der Behandlungsphase). Unerwünschte Ereignisse sind definiert als jede unerwünschte Veränderung des Zustands des Patienten, d. h. jedes nachteilige oder ungewollte Anzeichen – inklusive abnormer Laborergebnisse -, jedes Symptom oder jede Krankheit, die zeitgleich mit der Verabreichung der Studienmedikation auftreten, unabhängig davon, ob sie in ursächlicher Beziehung zur Studienmedikation stehen.</p> <p>Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Therapie-bedingtem unerwünschten Ereignis während der Behandlungsphase.</p> <p>Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse, die wahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen (<i>treatment emergent adverse events likely related to the study treatment</i>) Anteil der Patienten mit mindestens einem Therapie-bedingten unerwünschten Ereignis, welches als wahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehendes Ereignis bewertet wurde.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis während der Studie (vor und während der Behandlungsphase). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, wurden definiert als jede unerwünschte medizinische Erscheinung, die zu jeglicher Dosis zu Folgendem führt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod • Unmittelbar lebensbedrohlich ist • Stationäre Behandlung oder Verlängerung einer bereits bestehenden Hospitalisierung • Persistierende oder signifikante Behinderung oder Erwerbsunfähigkeit (nach Meinung des Berichtenden) • Eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat • Andere wichtige medizinische Ereignisse, die den Patienten gefährdet und medizinisches oder chirurgisches Eingreifen benötigen können um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern <p>Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis während der Behandlungsphase, das zum Abbruch der Studie führte.</p> <p>Therapie-bedingte schwere unerwünschte Ereignisse Anteil der Patienten mit mindestens einem Therapie-bedingten schweren unerwünschten</p>

Ereignis während der Behandlungsphase.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten

Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis während der Studie (vor und während der Behandlungsphase), welche zum Tod führte.

Beurteilung des Schweregrads

Die Zuteilung der *Schweregrade* erfolge nach Beurteilung des Prüfarztes. Der maximale Schweregrad wurde untersucht.

- Leicht: Unwohlsein, aber keine Beeinträchtigung der täglichen Aktivität; unerwünschte Ereignis verschwand ohne Restwirkung.
- Moderat: Moderate Beeinflussung der täglichen Aktivitäten.
- Schwer: Signifikante Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten, die vom behandelnden Arzt als inakzeptabel eingestuft werden oder eine spezifische Behandlung erforderten oder einen Studienabbruch erforderte.

Beurteilung der Kausalität

Der Prüfarzt führte eine Beurteilung unter Berücksichtigung ob oder ob nicht, nach seiner Meinung, die UEs der Studienmedikation nach folgenden Kriterien im kausalem Zusammenhang standen:

- Sehr wahrscheinlich: Das unerwünschte Ereignis ist eindeutig der Studienmedikation zuzuordnen: Klinische Ereignisse (einschließlich abnormale Laborwerte), welche in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation stehen und nicht durch die Grunderkrankung oder andere Medikamente oder Chemikalien zurückzuführen sind sowie ein klinisch plausibles Ansprechen auf das Absetzen der Studienmedikation zeigten.
- Wahrscheinlich: Das unerwünschte Ereignis ist wahrscheinlich der Studienmedikation zuzuordnen: Klinische Ereignisse (einschließlich abnormale Laborwerte), welche in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation stehen und unwahrscheinlich durch die Grunderkrankung oder andere Medikamente oder Chemikalien zurückzuführen sind. Es liegt eine klare zeitliche Assoziation (Verbesserung) zwischen Weglassen der Studienmedikation oder Reduktion der Dosis vor. Das unerwünschte Ereignis zeigt außerdem ein klinisch plausibles Ansprechen auf die wiederholte Gabe der Studienmedikation bzw. dessen Absetzen.
- Möglich: Das unerwünschte Ereignis ist möglicherweise der Studienmedikation zuzuordnen: Das unerwünschte Ereignis steht in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation. Es ist möglich, dass das unerwünschte Ereignis mit der Studienmedikation in Zusammenhang steht, aber es könnte auch durch die Grunderkrankung oder äußere Faktoren oder andere Therapien hervorgerufen worden sein. Es liegen keine oder unklare Informationen zum Ansprechen auf das Absetzen der Studienmedikation vor.
- Zweifelhaft: Es ist zweifelhaft, ob das klinische Ereignis mit der Studienmedikation in einem kausalen Zusammenhang steht: Der zeitliche Zusammenhang zwischen Verabreichung der Studienmedikation und Auftreten von unerwünschten Ereignissen ist nicht eindeutig und das unerwünschte Ereignis könnte durch den Gesundheitszustand des Patienten oder durch äußere Faktoren oder andere Therapien hervorgerufen worden sein.
- Unwahrscheinlich: Das unerwünschte Ereignis ist eindeutig nicht der Studienmedikation zuzuordnen: Klinische Ereignisse, die auf äußere Faktoren zurückzuführen sind und die nicht die oben genannten Kriterien erfüllen (sehr wahrscheinlich, wahrscheinlich, möglich, zweifelhaft).

Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse müssen dem Sponsor sofort und innerhalb von 24 Stunden gemeldet werden.

Alle Ereignisse wurden nach MedDRA kodiert und dokumentiert.

HARMONY

Ibis

Beobachtungszeitraum

Die Beobachtungszeit beginnt ab dem Zeitpunkt, an dem der Patient seine/ihre Einwilligungserklärung erteilt bis zu einem Monat nach der letzten Medikamentenaufnahme (V8). Jedes unerwünschte Ereignis das während des Beobachtungszeitraums durch den Prüfarzt beobachtet oder von dem Patienten berichtet wurde musste im CRF dokumentiert werden. Eine Weiterbeobachtung von UEs war erforderlich bis das Ereignis oder dessen Nachwirkung behoben oder auf ein akzeptable Niveau in Bezug auf die Meinung der Prüfarzte stabilisiert war, auch nach dem Abbruch der Therapie.

Unerwünschtes Ereignis

Gesamtrate sowie Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis während der Studie (vor und während der Behandlungsphase).

Unerwünschte Ereignisse sind definiert als jede unerwünschte Veränderung des Zustands des Patienten, d. h. jedes nachteilige oder ungewollte Anzeichen - inklusive abnormer Laborergebnisse -, jedes Symptom oder jede Krankheit, die zeitgleich mit der Verabreichung der Studienmedikation auftreten, unabhängig davon, ob sie in ursächlicher Beziehung zur Studienmedikation stehen.

Der Begriff deckt ebenfalls Laborbefunde oder Ergebnisse von anderen diagnostischen Verfahren ab, die als klinisch relevant angesehen wurden (z. B. die außerplanmäßige Diagnoseverfahren oder Behandlungsmaßnahmen erforderten oder zum Studienabbruch führten).

Ein unerwünschtes Ereignis könnte folgendes sein:

- Eine neue Erkrankung.
- Die Verschlechterung eines Anzeichens oder Symptoms der bezeichnenden Krankheit oder Begleiterkrankung. Assoziierte Symptome der Narkolepsie (Halluzinationen, Schlaflähmung, Dyssomnie und automatisches Verhalten) sollten nicht als unerwünschte Ereignisse berücksichtigt werden, außer wenn sie in Bezug auf die Intensität und/oder Frequenz erhöht waren.
- Ein Effekt der Studienmedikation.
- Eine Kombination aus zwei oder mehreren dieser Faktoren.

Ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation oder mit der klinischen Studie selbst wird durch die Verwendung des Begriffs "unerwünschtes Ereignis" nicht impliziert.

Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse

Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Therapie-bedingtem unerwünschten Ereignis während der Behandlungsphase.

Ein Therapie-bedingtes unerwünschtes Ereignis wurde definiert als jegliche Ereignisse, die vor Behandlungsbeginn der Studie noch nicht vorhanden war oder bereits vorhanden, aber sich entweder in seiner Intensität oder Frequenz nach Exposition der Studienmedikation verschlechtert hat.

Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse

Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Therapie-bedingtem unerwünschten Ereignis während der Behandlungsphase.

Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse, die wahrscheinlich mit der

Studienmedikation in Zusammenhang stehen (*treatment emergent adverse events likely related to the study treatment*)

Anteil der Patienten mit mindestens einem Therapie-bedingten unerwünschten Ereignis, welches als wahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehendes Ereignis bewertet wurde.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis während der Studie (vor und während der Behandlungsphase).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, wurden definiert als jede unerwünschte medizinische Erscheinung, die zu jeglicher Dosis zu folgendem führt:

- Führt zum Tod
- War lebensbedrohlich¹
- Erforderte eine stationäre Behandlung oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes
- Führt zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung/Invalidität²
- Eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat
- War medizinisch relevant³

¹ "Lebensbedrohlich" bedeutet, dass der Patient in unmittelbarer Todesgefahr zum Zeitpunkt des schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses war; es bezog sich nicht auf ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, das den Tod hypothetisch verursachen hätte können, wenn es schwerer gewesen wäre.

² "Bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität" bedeutet, dass es eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit einer Person, ihre alltäglichen Tätigkeiten auszuführen, gab.

³ Eine Medizinische und wissenschaftliche Beurteilung musste erfolgen und in die Entscheidung mit einfließen, ob unerwünschte Ereignisse als schwerwiegend eingestuft werden sollten, da sie den Patienten gefährdeten oder eine Intervention erforderten, die einer der oben definierten Auswirkungen verhindern sollte. Die Liste der Critical Terms (WHO-ART: WHO *Adverse Reaction Terminology*) wurde als Anleitung für unerwünschte Ereignisse verwendet, die als schwerwiegend in Betracht gezogen worden sind.

Fälle, bei denen Krebs als unerwünschtes Ereignis auftrat, wurden als schwerwiegend mit dem Kriterium „medizinisch relevant“ berichtet, wenn keine weiteren schwerwiegenden Kriterien erfüllt waren.

Fälle von Überdosierung mit einem unerwünschten Ereignis, das eines der oben genannten Kriterien erfüllte, wurden als schwerwiegend gemeldet. Es gibt kein Gegenmittel; Bei einer Überdosierung musste der Patient um seine/ihre Vitalfunktionen zu überprüfen ins Krankenhaus.

Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten

Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis während der Behandlungsphase, das zum Abbruch der Studie führte.

Therapie-bedingte schwere unerwünschte Ereignisse

Anteil der Patienten mit mindestens einem Therapie-bedingten schweren unerwünschten Ereignis während der Behandlungsphase.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten

Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis während der Studie (vor

und während der Behandlungsphase), welche zum Tod führte.

Beurteilung des Schweregrads

Die Zuteilung der *Schweregrade* erfolgte nach Beurteilung des Prüfarztes. Der maximale Schweregrad wurde untersucht.

- Leicht: Unwohlsein, aber keine Beeinträchtigung der täglichen Aktivität; unerwünschte Ereignis verschwand ohne Restwirkung.
- Moderat: Moderate Beeinflussung der täglichen Aktivitäten.
- Schwer: Signifikante Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten, die vom behandelnden Arzt als inakzeptabel eingestuft werden oder eine spezifische Behandlung erforderten oder einen Studienabbruch erforderte.

Beurteilung der Kausalität

Der Prüfarzt beurteilte mit folgenden Kriterien ob oder ob nicht, nach seiner Meinung, die UEs der Studienmedikation im kausalem Zusammenhang standen:

- Im Zusammenhang/wahrscheinlich: Eindeutig der Studienmedikation/Verfahren zuzuordnen; d. h. ein Ereignis, welches in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation steht oder ein klinisch plausibles Ansprechen auf das Absetzen der Studienmedikation zeigte und welches nicht durch die Grunderkrankung des Patienten erklärt werden konnte.
- Möglicherweise im Zusammenhang/möglich: Ereignisse, die in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation stehen, gefolgt von einem erwarteten Ansprechen zu der vorangegangenen Intervention, die aber auch durch andere Faktoren hervorgerufen worden sein könnten.
- Nicht im Zusammenhang/unwahrscheinlich: Eindeutig und unwiderlegbar nur aufgrund äußerer Einwirkung hervorgerufen und erfüllt keine der aufgelisteten Kriterien unter „möglich“ oder „wahrscheinlich“ im Zusammenhang.

Bewertung der Ergebnisse

Alle Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse mussten zur letzten Visite dokumentiert werden, die letzten nach den folgenden Kriterien:

- Erfolgreich therapiert
- Erfolgreich therapiert mit Nachwirkungen*
- Verschlechtert
- Noch nicht erfolgreich therapiert
- Tod

* Wenn ein unerwünschtes Ereignis bei der letzten Visite noch andauerte, musste der Patient solange nachbehandelt werden bis das Ergebnis nicht mehr als „andauernd“ dokumentiert werden konnte.

Berichterstattung von schwerwiegenden UEs oder schwerwiegenden ADR

Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAE) oder schwerwiegenden *Adverse Drug Reaction* (SADR), unabhängig von der Dosis und des therapeutischen oder diagnostischen Grunds, mussten sofort an die festgelegten Vertreter des Sponsors gemeldet werden (innerhalb von 24 Stunden).

Alle Ereignisse wurden nach MedDRA kodiert und dokumentiert.

HARMONY
CTP

Die Operationalisierung entsprach der Operationalisierung für HARMONY Ibis.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HARMONY I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
HARMONY Ibis	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
HARMONY CTP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene bei den drei relevanten RCTs, die den patientenrelevanten Endpunkt unerwünschte Ereignisse untersucht haben, kann von einem niedrigen Verzerrungspotential auch auf Ebene des Endpunkts selbst ausgegangen werden. In den drei Studien waren die Endpunkterheber verblindet. Zur Betrachtung der unerwünschten Ereignisse, die im Verlauf der Behandlungsphase aufgetreten sind, wurde die Sicherheitspopulation (Safety-Set) herangezogen. In den Studien HARMONY Ibis und HARMONY CTP umfasst dies alle randomisierten Patienten, die die Studienmedikation mindestens einmal erhalten haben und für HARMONY I alle randomisierten Patienten, die die Studienmedikation mindestens einmal erhalten haben und für die mindestens einen Wert nach Baseline vorliegt. Die Safety-Population wird für alle Studien als adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden.

Hinweise auf ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts liegen nicht vor, da der Endpunkt, wie geplant, statistisch ausgewertet wurde und die Ergebnisse im vorliegenden Clinical Study Report berichtet sind. Entsprechend kann das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse HARMONY I

Tabelle 4-53: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT HARMONY I mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Safety-Population	Anzahl der UEs	Patienten n (%)	OR ^a [95 % KI] p-Wert		RR ^b [95 % KI] p-Wert		ARD ^c [95 % KI] p-Wert	
Gesamtrate UEs								
Placebo (N=30)	43	20 (66,7)	0,83		0,94		-0,07	
Pitolisant (N=32)	79	20 (62,5)	[0,52; 1,33]	0,72	[0,80; 1,10]	0,90	[-0,30; 0,16]	-0,11
Modafinil (N=33)	73	23 (69,7)	0,444	[0,30; 1,73]	0,440	[0,67; 1,20]	0,556	[-0,34; 0,11]
				0,467		0,458		0,325
Therapie-bedingte UEs								
Placebo (N=30)	38	18 (60,0)	0,97		0,99		-0,04	
Pitolisant (N=32)	70	19 (59,4)	[0,43; 2,23]	0,64	[0,71; 1,38]	0,85	[-0,27; 0,19]	-0,14
Modafinil (N=33)	69	23 (69,7)	0,951	[0,22; 1,87]	0,951	[0,58; 1,25]	0,738	[-0,37; 0,08]
				0,410		0,414		0,208
Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse, die wahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen								
Placebo (N=30)	5	4 (13,3)	1,50		1,41		0,05	
Pitolisant (N=32)	7	6 (18,8)	[0,53; 4,27]	0,86	[0,57; 3,44]	0,88	[-0,14; 0,24]	-0,02
Modafinil (N=33)	9	7 (21,2)	0,447	[0,23; 3,18]	0,455	[0,31; 2,51]	0,570	[-0,23; 0,18]
				0,818		0,817		0,808
Schwerwiegende UEs								
Placebo (N=30)	1 ^d	1 ^d (3,3)	1,93		1,88		0,03	
Pitolisant (N=32)	2	2 (6,3)	[0,42; 8,97]	1,03	[0,42; 8,27]	1,03	[-0,08; 0,14]	-0,002
Modafinil (N=33)	2	2 (6,1)	0,400	[0,74; 1,44]	0,407	[0,76; 1,41]	0,610	[-0,12; 0,12]
				0,845		0,846		0,974
Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Safety-Population	Anzahl der UEs	Patienten n (%)	OR ^a		RR ^b		ARD ^c	
			[95 % KI]	p-Wert	[95 % KI]	p-Wert	[95 % KI]	p-Wert
Placebo (N=30)	7	4 (13,3)	-		-		-0,14	
Pitolisant (N=32)	0	0 (0,0)		-		-	[-0,26; -0,02]	-0,14
Modafinil (N=33)	6	4 (12,1)					0,028	[-0,25; -0,03]
								0,016
Therapie-bedingte schwere UEs								
Placebo (N=30)	1	1 (3,3)	1,93		1,88		0,02	
Pitolisant (N=32)	2	2 (6,3)	[1,63; 2,30]	0,30	[1,52; 2,31]	0,34	[-0,09; 0,13]	-0,14
Modafinil (N=33)	6	6 (18,2)	< 0,0001	[0,07; 1,30]	< 0,0001	[0,09; 1,35]	0,707	[-0,30; 0,02]
				0,107		0,126		0,093
UEs, die zum Tod führten								
Placebo (N=30)	0	0	-		-		-	
Pitolisant (N=32)	0	0		-		-		-
Modafinil (N=33)	0	0						
<p>N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patientenzahl, die mindestens einem Ereignis in der entsprechenden Kategorie; UEs: unerwünschte Ereignisse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; ARD: Absolute Risikodifferenz.</p> <p>^a Logistische Regression (Zentrum adjustiert)</p> <p>^b Poisson Regression (Zentrum adjustiert)</p> <p>^c Linear Mixed Effects Model (Zentrum adjustiert)</p> <p>^d Im Studienbericht wird ein weiterer Patient aus dem Placebo-Arm mit einem schwerwiegenden UE gelistet. Dieser Patient hatte das Ereignis jedoch vor dem Behandlungsbeginn zum Erhebungszeitpunkt V1 (-21 Tage), so dass dieser Patient in dieser Auswertung keine Berücksichtigung fand.</p>								

In der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, hinsichtlich der Therapie-bedingten unerwünschten Ereignisse und der Therapie-bedingten unerwünschten Ereignisse, die wahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen, traten keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich von Placebo und Pitolisant und von Pitolisant und Modafinil auf ($p > 0,05$).

Fünf Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wurden berichtet; jeweils 2 im Pitolisant und Modafinil-Behandlungsarm und ein Patient im Placebo-Arm mit jeweils einem Ereignis. Alle 5 Ereignisse wurden als unwahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehende Ereignisse bewertet.

Bei 8 Patienten traten Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse auf, die zu einem permanenten Studienabbruch führten. Dabei handelte es sich um 4 Patienten aus dem Placebo-Arm und 4 Patienten aus dem Modafinil-Arm. Die Ereignisse wurden in 3 Fällen (Patienten 2612 (Placebo), 0401 (Placebo), 2703 (Modafinil)) als unwahrscheinlich und in 2 Fällen (Patienten 0601, 2601, beide Modafinil) als möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet. In einem Fall (Patient 0814, Placebo, Schwangerschaft) war unklar, ob ein Zusammenhang bestand. Patient 2802 (Placebo) brach die Studie aus Mangel an Wirksamkeit und aufgrund von Schmerzen im Bereich der Nieren unklarer Ursache ab. Ein mit Modafinil behandelter Patient (Patient 2804) brach die Studie aufgrund von Thoraxschmerzen unklarer Ursache und Kopfschmerzen, die mit der Studienmedikation in Zusammenhang gebracht wurden, ab.

Therapie-bedingte schwere unerwünschte Ereignisse traten in 9 Patienten auf: 1 Patient aus dem Placebo-Arm, 2 aus dem Pitolisant-Arm und 6 aus dem Modafinil-Arm. Von den 9 Ereignissen wurden 6 als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet: 1 Patient aus dem Pitolisant-Arm und 5 Patienten aus dem Modafinil-Arm. Im Pitolisant-Behandlungsarm zeigte kein Patient schwere Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse.

In der Studie HARMONY I wurden keine Todesfälle berichtet.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (MedDRA), die bei mindestens 4 Patienten auftraten aus RCT HARMONY I mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Organklassen (System Organ Class) Bevorzugte Bezeichnung ^a	Anzahl UEs	Placebo (N=30) n (%)	NAE	Pitolisant (N=32) n (%)	NAE	Modafinil (N=33) n (%)
Gesamtrate	38	18 (60,0)	70	19 (59,4)	69	23 (69,7)
Erkrankungen des Nervensystems	9	8 (26,7)	21	13 (40,6)	23	10 (30,3)
Schwindelgefühl	0	0	1	1 (3,1)	7	4 (12,1)
Kopfschmerzen	6	6 (20,0)	15	11 (34,4)	11	6 (18,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2	2 (6,7)	13	6 (18,8)	13	11 (33,3)
Schmerzen im Oberbauch	0	0	1	1 (3,1)	3	3 (9,1)
Diarrhoe	0	0	2	1 (3,1)	4	4 (12,1)
Übelkeit	2	2 (6,7)	2	2 (6,3)	1	1 (3,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7	6 (20,0)	6	6 (18,8)	6	5 (15,2)
Grippe	2	2 (6,7)	0	0	2	2 (6,1)

N: Patientengesamtzahl der FAS; n: Patientenzahl mit mindestens einem Ereignis in der entsprechenden Kategorie; %: Prozent von N; UE: Unerwünschte Ereignis

^a UE, die nur in der Placebo-Gruppe auftraten, wurden nicht berücksichtigt.

Die beiden SOCs mit den am häufigsten therapie-bedingten unerwünschten Ereignissen in den drei Behandlungsarmen waren „Erkrankungen des Nervensystems“ und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts. Lediglich ein Ereignis (*preferred term*) trat im Pitolisant-Arm bei mindestens 4 Patienten auf. Dabei handelt es sich um Kopfschmerzen (11 Patienten, 34%).

Bei weiteren häufigen Nebenwirkungen von Pitolisant gemäß Fachinformation, die nicht in Tabelle 4-54 aufgeführt sind, handelt es sich um Schlaflosigkeit (8,4 %), Angst (2,1 %), Reizbarkeit (1,8 %), Depressionen (1,3 %), Tremor (1,2 %), Schlafstörungen (1,1 %), Ermüdung (1,1 %), Erbrechen (1,0 %), Vertigo (1,0 %), Dyspepsie (1,0 %) und Gewichtszunahme (0,9 %). Die schwerwiegendsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind abnormaler Gewichtsverlust (0,09 %) und Spontanabort (0,09 %) [1]. In der Studie HARMONY I traten Folgende dieser Nebenwirkungen im Pitolisant-Arm auf: Schlaflosigkeit (3 Patienten, 10 %), Reizbarkeit (1 Patient, 3 %), Übelkeit (2 Patienten, 6 %) und Gewichtszunahme (1 Patient, 3 %).

Generell sollte berücksichtigt werden, dass Schlaflosigkeit, Depressionen, Angst und Gewichtszunahme häufig mit Narkolepsie assoziiert werden und als Komorbiditäten der Narkolepsie gelten [30-32].

Ergebnisse HARMONY Ibis

Tabelle 4-55: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT HARMONY Ibis mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Safety-Population	Anzahl der UEs	Patienten n (%)	OR ^a [95 % KI] p-Wert		RR ^b [95 % KI] p-Wert		ARD ^c [95 % KI] p-Wert	
Gesamtrate UEs								
Placebo (N=33)	39	13 (39,4)	1,90		1,40		0,07	
Pitolisant (N=67)	99	37 (55,2)	[0,55; 6,56]	1,12	[0,67; 2,95]	1,06	[-0,12; 0,26]	-0,03
Modafinil (N=65)	92	34 (52,3)	0,311	[0,65; 1,95]	0,373	[0,81; 1,37]	0,497	[-0,18; 0,12]
				0,675		0,682		0,691
Therapie-bedingte UEs								
Placebo (N=33)	31	13 (39,4)	1,59		1,29		0,04	
Pitolisant (N=67)	85	34 (50,7)	[0,48; 5,24]	1,13	[0,62; 2,67]	1,06	[-0,16; 0,23]	-0,01
Modafinil (N=65)	69	31 (47,7)	0,450	[0,65; 1,97]	0,496	[0,80; 1,42]	0,720	[-0,17; 0,15]
				0,667		0,673		0,883
Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse, die wahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen								
Placebo (N=33)	3	1 (3,0)	2,33		2,15		0,05	
Pitolisant (N=67)	17	10 (14,9)	[0,21; 25,70]	1,11	[0,24; 19,34]	1,09	[-0,08; 0,18]	0,01
Modafinil (N=65)	11	8 (12,3)	0,491	[0,18; 6,79]	0,495	[0,23; 5,28]	0,433	[-0,11; 0,13]
				0,914		0,913		0,874
Schwerwiegende UEs								
Placebo (N=33)	0	0	-		-		-	
Pitolisant (N=67)	0	0		-		-		-
Modafinil (N=65)	0	0						
Therapie-bedingte UEs, die zum Studienabbruch führten								
Placebo (N=33)	2	1 (3,0)	2,58		2,46		0,04	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Safety-Population	Anzahl der UEs	Patienten n (%)	OR ^a		RR ^b		ARD ^c	
			[95 % KI]	p-Wert	[95 % KI]	p-Wert	[95 % KI]	p-Wert
Pitolisant (N=67)	11	5 (7,5)	[0,44; 15,18]	2,54	[0,44; 13,8]	2,43	[-0,06; 0,14]	0,04
Modafinil (N=65)	2	2 (3,1)	0,294	[0,89; 7,23]	0,305	[0,88; 6,71]	0,396	[-0,04; 0,12]
Therapie-bedingte schwere UEs								
Placebo (N=33)	0	0	-		-		0,16	
Pitolisant (N=67)	14	11 (16,4)		2,36		2,13	[0,03; 0,29]	0,09
Modafinil (N=65)	5	5 (7,7)		[1,18; 4,73]		[1,10; 4,12]	0,020	[-0,02; 0,19]
UEs, die zum Tod führten								
Placebo (N=33)	0	0	-		-		-	
Pitolisant (N=67)	0	0		-		-		-
Modafinil (N=65)	0	0						
N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patientenzahl, die mindestens einem Ereignis in der entsprechenden Kategorie; UEs: unerwünschte Ereignisse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; ARD: Absolute Risikodifferenz. ^a Logistische Regression (Zentrum adjustiert) ^b Poisson Regression (Zentrum adjustiert) ^c Linear Mixed Effects Model (Zentrum adjustiert)								

In der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, hinsichtlich der Therapie-bedingten unerwünschten Ereignisse und der Therapie-bedingten unerwünschten Ereignisse, die wahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen, traten keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich von Placebo und Pitolisant und von Pitolisant und Modafinil auf ($p > 0,05$).

Bei 8 Patienten traten Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse auf, die zu einem permanenten Studienabbruch führten. Dabei handelte es sich um 1 Patienten aus dem Placebo-Arm, 5 Patienten aus dem Pitolisant-Arm und 2 Patienten aus dem Modafinil-Arm. Es gab dabei keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Pitolisant und Placebo bzw. Pitolisant und Modafinil ($p > 0,05$). Das Ereignis des Patienten aus dem Placebo-Arm (Patient 32011) wurde als unwahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet. Bei den 5 Patienten im Pitolisant-Arm handelte es sich in allen Fällen um möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehende Ereignisse. Bei den beiden Patienten im Modafinil-Arm handelte es sich um ein Ereignis, welches wahrscheinlich und um ein Ereignis welches unwahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang steht.

Therapie-bedingte schwere unerwünschte Ereignisse traten in 16 Patienten auf: kein Patient aus dem Placebo-Arm, 11 Patienten aus dem Pitolisant-Arm und 5 Patienten aus dem Modafinil-Arm. Von den 11 Patienten mit Therapie-bedingten schweren unerwünschten Ereignissen aus dem Pitolisant-Arm wurden 5 als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet (4 möglicherweise in Zusammenhang stehend und 1 wahrscheinlich in Zusammenhang stehend).

In der Studie HARMONY Ibis traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf und es wurden keine Todesfälle berichtet.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (MedDRA), die bei mindestens 4 Patienten auftraten aus RCT HARMONY Ibis mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Organklassen (System Organ Class) Bevorzugte Bezeichnung^a	Anzahl UEs	Placebo (N=33) n (%)	Anzahl UEs	Pitolisant (N=67) n (%)	Anzahl UEs	Modafinil (N=65) n (%)
Gesamtrate UE	31	13 (39,4)	85	34 (50,7)	69	31 (47,7)
Erkrankungen des Nervensystems	9	7 (21,2)	23	18 (26,9)	18	14 (21,5)
Kataplexie	1	1 (3,0)	3	3 (4,5)	2	2 (3,1)
Schwindelgefühl	2	2 (6,1)	4	4 (6,0)	1	1 (1,5)
Kopfschmerzen	5	5 (15,2)	10	10 (14,9)	6	6 (9,2)
Somnolenz	0	0 (0,0)	3	3 (4,5)	2	2 (3,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7	5 (15,2)	17	13 (19,4)	11	7 (10,8)
Abdominalschmerz	1	1 (3,0)	2	2 (3,0)	2	2 (3,1)
Diarrhoe	2	2 (6,1)	2	2 (3,0)	2	2 (3,1)
Übelkeit	1	1 (3,0)	4	4 (6,0)	1	1 (1,5)
Psychiatrische Erkrankungen	5	4 (12,1)	17	11 (16,4)	10	7 (10,0)
Schlaflosigkeit	2	2 (6,1)	3	3 (4,5)	0	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3	3 (9,1)	6	5 (7,5)	11	10 (15,4)
Nasopharyngitis	1	1 (3,0)	4	4 (6,0)	4	4 (6,2)
Pyrexia	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (1,5)

N: Patientengesamtzahl der FAS; n: Patientenzahl mit mindestens einem Ereignis in der entsprechenden Kategorie; %: Prozent von N; NAE; UE: Unerwünschte Ereignis

^a UE, die nur in der Placebo-Gruppe auftraten, wurden nicht berücksichtigt.

Die häufigsten Therapie-bedingten unerwünschten Ereignisse in den drei Behandlungsarmen traten in den SOCs „Erkrankungen des Nervensystems“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Psychiatrische Erkrankungen“ und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf“. Bei den am häufigsten berichteten Ereignissen (*preferred term*), die bei mindestens 4 Patienten im Pitolisant-Arm auftraten, handelt es sich um Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Übelkeit, und Nasopharyngitis.

Bei weiteren häufigen Nebenwirkungen von Pitolisant gemäß Fachinformation, die nicht in Tabelle 4-56 aufgeführt sind, handelt es sich um Angst (2,1 %), Reizbarkeit (1,8 %), Depressionen (1,3 %), Tremor (1,2 %), Schlafstörungen (1,1 %), Ermüdung (1,1 %), Erbrechen (1,0 %), Vertigo (1,0 %), Dyspepsie (1,0 %), Gewichtszunahme (0,9 %) und Schmerzen im Oberbauch (0,9 %). Die schwerwiegendsten unerwünschte

Arzneimittelwirkungen sind abnormaler Gewichtsverlust (0,09 %) und Spontanabort (0,09 %) [1]. Die Häufigkeiten dieser Nebenwirkungen im Pitolisant-Arm in der Studie HARMONY Ibis werden im Folgenden gelistet: Angst (2 Patienten, 3,0 %), Reizbarkeit (2 Patienten, 3,0 %), Depressionen (1 Patient, 1,5 %), Tremor (1 Patient, 1,5 %), Erbrechen (3 Patienten, 4,5 %) und Dyspepsie (1 Patient, 1,5 %). Die Ereignisse Schlafstörungen, Ermüdung, Vertigo, Gewichtszunahme, Schmerzen im Oberbauch, abnormaler Gewichtsverlust und Spontanabort traten im Pitolisant-Arm nicht auf. Kataplexie wurde ebenfalls als unerwünschtes Ereignis berichtet: 1 Patient (3,0 %) im Placebo-Arm, 3 Patienten (4,5 %) im Pitolisant-Arm und 2 Patienten (3,1 %) im Modafinil-Arm.

Generell sollte berücksichtigt werden, dass Schlaflosigkeit, Depressionen, Angst und Gewichtszunahme häufig mit Narkolepsie assoziiert werden und als Komorbiditäten der Narkolepsie gelten [30-32].

Ergebnisse HARMONY CTP

Tabelle 4-57: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT HARMONY CTP mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population (Safety)	Anzahl UEs	Patienten n (%)	OR^a [95 % KI] p-Wert	RR^b [95 % KI] p-Wert	ARD^c [95 % KI] p-Wert
Gesamtrate UEs					
Placebo (n=51)	32	17 (33,3)	1,90 [0,60; 1,97]	1,06 [0,71; 1,56]	0,01 [-0,15; 0,17]
Pitolisant (n=54)	36	19 (35,2)	0,787	0,788	0,866
Therapie-bedingte UEs					
Placebo (n=51)	30	16 (31,4)	1,19 [0,61; 2,30]	1,12 [0,72; 1,74]	0,03 [-0,13; 0,20]
Pitolisant (n=54)	36	19 (35,2)	0,610	0,610	0,686
Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse, die mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen					
Placebo (n=51)	17	6 (11,8)	2,88 [1,75; 4,77]	2,36 [1,49; 3,75]	0,15 [0,02; 0,29]
Pitolisant (n=54)	29	15 (27,8)	< 0,001	0,0003	0,027
Schwerwiegende UEs					
Placebo (n=51)	0	0	-	-	-
Pitolisant (n=54)	0	0	-	-	-
Therapie-bedingte UEs, die zum Studienabbruch führten					
Placebo (n=51)	0	0	-	-	-
Pitolisant (n=54)	1	1 (1,9)	-	-	-
Therapie-bedingte schwere UEs					
Placebo (n=51)	0	0	-	-	-
Pitolisant (n=54)	1	1 (1,9)	-	-	-
UEs, die zum Tod führten					
Placebo (n=51)	0	0	-	-	-
Pitolisant	0	0	-	-	-

Population (Safety)	Anzahl UEs	Patienten n (%)	OR ^a [95 % KI] p-Wert	RR ^b [95 % KI] p-Wert	ARD ^c [95 % KI] p-Wert
(n=54)					
N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patientenzahl, die mindestens einem Ereignis in der entsprechenden Kategorie; UEs: unerwünschte Ereignisse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; ARD: Absolute Risikoreduktion.					
^a Logistische Regression (Zentrum adjustiert)					
^b Poisson Regression (Zentrum adjustiert)					
^c Linear Mixed Effects Model (Zentrum adjustiert)					

In der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse und hinsichtlich der Therapie-bedingten unerwünschten Ereignisse traten keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich der beiden Behandlungsgruppen auf ($p > 0,05$). Beide Studienarme zeigten eine vergleichbare Anzahl an Ereignissen und Anzahl an Patienten mit Ereignissen für beide Kategorien.

Die Anzahl der Therapie-bedingten unerwünschten Ereignisse, die mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen, unterschieden sich signifikant in den Behandlungsgruppen: Placebo-Arm mit 6 Patienten und Pitolisant-Arm mit 15 Patienten ($p < 0,05$). Alle unerwünschten Ereignisse dieser Kategorie wurden als möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet und als mild bis moderat bis auf eine Ausnahme eingestuft. Bei dieser Ausnahme handelt es sich um einen Patienten im Pitolisant-Arm mit schwerer Übelkeit (Patient 51004). Dieses Therapie-bedingte unerwünschte Ereignis führte bei einer Pitolisant-Dosis von 10 mg letztlich zum Studienabbruch. Der Prüfarzt bewertete das Ereignis als möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehendes Ereignis. Die Übelkeit verschwand nach Beendigung der Studie ohne Folgeerscheinungen. Im Placebo-Arm gab es keinen Studienabbruch. Es gab nur ein schweres Therapie-bedingtes Ereignis (Übelkeit in Patient 51004) im Pitolisant-Behandlungsarm.

Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in der HARMONY CTP Studie auf und es wurden keine Todesfälle berichtet.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (MedDRA), die bei mindestens 4 Patienten auftraten aus RCT HARMONY CTP mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Organklassen (System Organ Class) Bevorzugte Bezeichnung ^a	Placebo (N=51)		Pitolisant (N=54)	
	Anzahl UEs	n (%)	Anzahl UEs	n (%)
Gesamtrate UE	30	16 (31,4)	36	19 (35,2)
Erkrankungen des Nervensystems	14	11 (21,6)	6	6 (11,1)
Kopfschmerzen	6	5 (9,8)	5	5 (9,3)
Reizbarkeit	1	1 (2,0)	4	3 (5,6)
Psychiatrische Erkrankungen	5	4 (7,8)	13	8 (14,8)
Somnolenz	3	3 (5,9)	1	1 (1,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3	3 (5,9)	3	2 (3,7)
Asthenie	2	2 (3,9)	2	2 (3,7)

N: Patientengesamtzahl der FAS; n: Patientenzahl mit mindestens einem Ereignis in der entsprechenden Kategorie; %: Prozent von N; UE: Unerwünschte Ereignis

^a UE, die nur in der Placebo-Gruppe auftraten, wurden nicht berücksichtigt.

Die häufigsten Therapie-bedingten unerwünschten Ereignisse in beiden Behandlungsarmen wurden in den SOCs „Erkrankungen des Nervensystems“, „psychiatrische Erkrankungen“ und „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ berichtet. Lediglich ein Ereignis (*preferred term*) trat im Pitolisant-Arm bei mindestens 4 Patienten auf. Dabei handelt es sich um Kopfschmerzen (5 Patienten, 9,3 %). Die Anzahl der Ereignisse der SOCs unterschied sich dabei nicht signifikant im Vergleich beider Behandlungsgruppen ($p = 0,151$).

Bei weiteren häufigen Nebenwirkungen von Pitolisant gemäß Fachinformation, die nicht in Tabelle 4-58 aufgeführt sind, handelt es sich um Schlaflosigkeit (8,4 %), Übelkeit (4,8 %), Angst (2,1 %), Schwindelgefühl (1,4 %), Depressionen (1,3 %), Tremor (1,2 %), Schlafstörungen (1,1 %), Ermüdung (1,1 %), Erbrechen (1,0 %), Vertigo (1,0 %), Dyspepsie (1,0 %), Gewichtszunahme (0,9 %) und Schmerzen im Oberbauch (0,9 %). Die schwerwiegendsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind abnormaler Gewichtsverlust (0,09 %) und Spontanabort (0,09 %) [1]. Die Häufigkeiten dieser Nebenwirkungen im Pitolisant-Arm werden im Folgenden gelistet: Schlaflosigkeit (1 Patienten, 1,9 %), Angst (3 Patienten, 5,6 %), Übelkeit (3 Patienten, 5,6 %), Schlafstörungen (1 Patient, 1,9 %) und Ermüdung (1 Patient, 1,9 %). Die Ereignisse Schwindelgefühl, Depressionen, Tremor, Erbrechen, Vertigo, Dyspepsie, Gewichtszunahme, Schmerzen im Oberbauch, abnormaler Gewichtsverlust und Spontanabort traten in der Studie HARMONY CTP nicht auf.

Generell sollte berücksichtigt werden, dass Schlaflosigkeit, Depressionen, Angst und Gewichtszunahme häufig mit Narkolepsie assoziiert werden und als Komorbiditäten der Narkolepsie gelten [30-32].

Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigen die Studien HARMONY I, HARMONY Ibis und HARMONY CTP, dass Pitolisant ein sehr sicheres und gut verträgliches Arzneimittel mit kontrollierbaren Nebenwirkungen ist. Die meisten Therapie-bedingten Ereignisse wurden als mild bis moderat eingestuft. Lediglich in einer Studie traten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf, die als unwahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehende Ereignisse bewertet wurde. Bei den am häufigsten Therapie-bedingten unerwünschten Ereignissen, d. h. Ereignisse, die in mehr als einer Studie als häufig (> 5 %) berichtet wurden, handelt es sich um Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindelgefühl, Nasopharyngitis und Reizbarkeit.

In den Studien HARMONY I und HARMONY Ibis mit dem aktiven Komparator Modafinil ist ein Selektionseffekt nicht auszuschließen, da es sich bei den eingeschlossenen Patienten nicht um therapienaive Patienten handelt. Patienten mit bekannten schweren Nebenwirkungen unter Modafinil wollten vermutlich bzw. durften gemäß Ein- und Ausschlusskriterien nicht an den Studien teilnehmen. Durch diese Selektion ist anzunehmen, dass insbesondere Patienten, die Modafinil gut vertragen, in die Studie eingeschlossen wurden und somit eine Verzerrung hinsichtlich der Sicherheit zugunsten von Modafinil vorliegen könnte.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.1.6 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT**4.3.1.3.1.6.1 Elektrokardiogramm (EKG) – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-59: Operationalisierung von EKG

Studie	Operationalisierung
HARMONY I	EKG wurde zum Zeitpunkt des Screenings (Erhebungszeitpunkt bzw. Visit V1) und am Ende der Behandlungsphase (V7 oder letzte Studienvisite) mit dem international anerkannten 12-Kanal-EKG durchgeführt, welches Datum, Zeit, Initialen des Technikers/Krankenpflegers, Initialen des Prüfarztes oder dessen Stellvertreters beinhalten. Vor der Durchführung des EKG, sollte der Patient 10 Minuten in Rückenlage gelegen haben. Die entsprechenden Quelldaten bestanden aus den Papierausdrucken des Kardiographen. Die wesentlichen EKG-Parameter wie Herzfrequenz, Sinusrhythmus PR, QRS-Intervall, QT und QTc-Intervalls wurden zentral analysiert. EKG-Parameter wurden zwischen Baseline und Ende der Behandlungsphase verglichen.
HARMONY Ibis	Die Operationalisierung entsprach der Operationalisierung für HARMONY I.
HARMONY CTP	Die Operationalisierung entsprach der Operationalisierung für HARMONY I, mit folgenden Ausnahmen bzw. Ergänzungen: EKG wurde zum Zeitpunkt des Screenings (V1) und zu jedem weiteren Erhebungszeitpunkt erhoben. Die wesentlichen EKG-Parameter wie Herzfrequenz, Sinusrhythmus PR, QRS-Intervall, QT und QTc Fridericia-Intervalls (QTcF) wurden erhoben und zentral analysiert. Patienten, die zu Baseline einen QTcF > 450 ms für Männer bzw. QTcF > 470 ms für Frauen aufwiesen, wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Sofern während der Studie bei einer Messung QTcF \geq 500 ms oder die Differenz von QTcF und QTcF zu Baseline bei \geq 60 ms lag, sollte zur Kontrolle eine weitere Messung durchgeführt werden nach einer 10-minütigen Pause in Rückenlage des Patienten. Sollte die erste Messung durch den Arzt bestätigt werden, muss die EKGs (einschließlich Baseline EKG) umgehend an Bioprojet (Dr. E. Deschamps de Paillette oder C. Zerck) gesandt werden und der Studienmonitor musste informiert werden. Die Behandlung sollte bis zur Analyse und Bewertung der EKGs durch Spezialisten unterbrochen werden.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EKG in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HARMONY I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
HARMONY Ibis	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
HARMONY CTP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotentials der Studienebenen beider relevanten RCTs, die den patientenrelevanten Endpunkt EKG untersucht haben, kann von einem niedrigen Verzerrungspotential auch auf Ebene des Endpunkts selbst ausgegangen werden. In den drei Studien waren die Endpunkterheber verblindet. Zur Betrachtung der unerwünschten Ereignisse, die im Verlauf der Behandlungsphase aufgetreten sind, wurde die Sicherheitspopulation (Safety-Set) herangezogen. In den Studien HARMONY Ibis und HARMONY CTP umfasst dies alle randomisierten Patienten, die die Studienmedikation mindestens einmal erhalten haben und für HARMONY I alle randomisierten Patienten, die die Studienmedikation mindestens einmal erhalten haben und für die mindestens einen Wert nach Baseline vorliegt. Die Safety-Population wird für alle Studien als adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden.

Hinweise auf ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts liegen nicht vor, da der Endpunkt, wie geplant, statistisch ausgewertet wurde und die Ergebnisse im vorliegenden Clinical Study Report berichtet sind. Entsprechend kann in beiden Studien das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EKG für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse HARMONY I

Tabelle 4-61: Ergebnisse des EKG aus RCT HARMONY I mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Parameter	Visite	Placebo (N=30)		Pitolisant (N=31)		Modafinil (N=33)		p-Wert ^a
		n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)	
Herzfrequenz	V1	30	71,2 (12,0)	31	69,6 (12,5)	33	68,1 (10,6)	0,576
	V7	25	68,0 (10,6)	25	68,3 (13,1)	28	70,5 (11,2)	0,690
PR-Intervall	V1	30	162,9 (36,1)	31	162,5 (34,7)	33	155,2 (27,1)	0,568
	V7	25	163,2 (29,6)	25	163,9 (37,6)	28	161,0 (53,1)	0,965
QRS-Intervall	V1	30	91,4 (12,3)	31	91,2 (13,3)	33	91,3 (12,6)	0,997
	V7	25	97,6 (34,7)	25	87,7 (15,5)	28	90,3 (12,7)	0,281
QT	V1	30	378,2 (45,9)	31	383,6 (28,8)	33	370,2 (45,6)	0,419
	V7	25	377,6 (42,3)	25	389,1 (41,5)	28	371,9 (46,7)	0,357
QTc	V1	30	407,7 (38,7)	31	404,5 (30,4)	33	391,2 (49,7)	0,217
	V7	25	399,1 (43,0)	25	409,8 (23,5)	28	400,4 (46,0)	0,575
Parameter	Visite	n (%)		n (%)		n (%)		p-Wert ^a
Auffällige EKG	V1	1 (3,3)		3 (9,7)		3 (9,1)		0,396
	V7	0		3 (11,5)		0		0,935
Kein Sinusrhythmus	V1	0		0		0		-
	V7	0		0		0		-

a: Varianzanalyse, Cochran Mantel-Haenzel Test (p > 0,05)

Ein EKG wurde zum Zeitpunkt des Screenings (V1) und am Ende der Behandlungsphase (V7 oder letzte Studienvisite) erhoben. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen im Hinblick auf die EKG-Parameter (Herzfrequenz, PR-Intervall, QRS-Intervall, QT, QTc, auffällige EKG). Keine der berichteten Auffälligkeiten im EKG wurde als klinisch relevant beurteilt und alle Patienten zeigten zu beiden Zeitpunkten V1 und V7 einen Sinusrhythmus.

Ergebnisse HARMONY Ibis

Tabelle 4-62: Ergebnisse des EKG aus RCT HARMONY Ibis mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Placebo (N=33)		Pitolisant (N=67)		Modafinil (N=65)		
Parameter	Visite	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)	p-Wert ^a
Herzfrequenz	V1	33	67,1 (9,0)	67	68,8 (9,8)	64	67,4 (10,7)	0,631
	V7	31	65,7 (10,4)	65	66,6 (10,7)	63	68,1 (12,3)	0,600
PR-Intervall	V1	31	159,5 (26,8)	65	157,9 (27,0)	63	155,1 (24,8)	0,710
	V7	30	165,1 (26,0)	63	161,1 (23,7)	62	154,9 (26,6)	0,154
QRS-Intervall	V1	33	93,4 (16,3)	67	92,4 (15,7)	64	89,8 (11,3)	0,422
	V7	31	93,5 (13,6)	65	90,2 (15,7)	63	87,1 (17,5)	0,181
QT	V1	33	393,5 (26,0)	67	374,8 (49,3)	64	378,5 (53,9)	0,176
	V7	31	398,7 (31,2)	65	383,8 (50,5)	63	377,5 (55,2)	0,151
QTc	V1	33	409,1 (21,3)	67	394,3 (42,1)	64	393,0 (51,9)	0,189
	V7	31	397,5 (73,2)	65	391,6 (65,3)	63	391,5 (55,6)	0,895
Parameter	Visite	n (%)		n (%)		n (%)		p-Wert ^a
Auffällige EKG	V1	1 (3,0)		4 (6,0)		6 (9,2)		0,473
	V7	3 (9,1)		4 (6,0)		7 (10,8)		0,283
Kein Sinusrhythmus	V1	0		0		1 (1,5)		0,456
	V7	0		1 (1,5)		1 (1,5)		0,342

a: Varianzanalyse, Cochran Mantel-Haenzel Test (p > 0,05)

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen im Hinblick auf die erhobenen EKG-Parameter (Herzfrequenz, PR-Intervall, QRS-Intervall, QT, QTc). Für 7 Patienten (2 in der Placebo-Gruppe, 1 in der Pitolisant-Gruppe und 4 in der Modafinil-Gruppe) wurde EKG zum Erhebungszeitpunkt V7 vom Prüfarzt als auffällig eingestuft, während das EKG zum Zeitpunkt V1 unauffällig war:

- Patient 07003 (Placebo): Es wurde ein minimaler Leitungsblock zum Erhebungszeitpunkt V7 beobachtet. Das EKG wurde 10 Tage später wiederholt und die Anomalie wurde fast vollständig aufgeklärt und als klinisch nicht signifikant eingestuft.
- Patient 13003 (Placebo): Es wurde eine klinisch nicht signifikante Blockade im rechten Zweig zum Erhebungszeitpunkt V7 beobachtet.
- Patient 24003 (Pitolisant): Es wurden zum Erhebungszeitpunkt V7 klinisch nicht signifikante supraventrikuläre Extrasystolen vom Prüfarzt gemeldet.
- Patient 11001 (Modafinil): Es wurde eine leichte Erhöhung des QTc nach Bazett-Formel von 444 ms (QTc fredericia: V1 = 419) zum Erhebungszeitpunkt V1 auf

465 ms zum Erhebungszeitpunkt V7 (QTc fredericia = 442) beobachtet und als klinisch nicht signifikant angesehen.

- Patient 14006 (Modafinil): Es wurde ein isolierter vorzeitiger ventrikulärer Schlag zum Erhebungszeitpunkt V7 beobachtet.
- Patient 17005 (Modafinil): Es wurden klinisch nicht signifikante mögliche Anomalien der T-Welle zum Erhebungszeitpunkt V7 vom Prüfarzt berichtet.
- Patient 25003 (Modafinil): Es wurde eine Sinusbradykardie (50 bpm) zum Erhebungszeitpunkt V7 berichtet.

Für einen Patienten (Patient 07002; Pitolisant) wurde kein Sinusrhythmus am Erhebungszeitpunkt V7 beobachtet; jedoch wurde das EKG von dem Prüfarzt als normal bewertet (nicht klinisch relevante Beobachtung).

Ein Patient (Patient 12003; Modafinil) wurde trotz der Abwesenheit eines Sinusrhythmus zum Erhebungszeitpunkt V1 eingeschlossen. Zum Erhebungszeitpunkt Visite V7 wurde keine Veränderung im EKG beobachtet.

Ergebnisse HARMONY CTP

Tabelle 4-63: Ergebnisse des EKG aus RCT HARMONY CTP mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Parameter	Visite	Placebo (N=51)		Pitolisant (N=54)		p-Wert ^a
		n	MW (SD)	n	MW (SD)	
Herzfrequenz	V2	51	67,9 (11,4)	54	65,8 (11,6)	0,338
	V6	50	69,9 (12,0)	50	67,3 (11,8)	0,279
PR Intervall	V2	51	157,2 (34,5)	54	157,6 (32,9)	0,947
	V6	50	153,9 (31,9)	50	166,5 (36,6)	0,069
QRS Intervall	V2	51	90,0 (14,0)	54	88,9 (14,9)	0,705
	V6	50	90,3 (13,4)	50	91,0 (11,1)	0,777
QT	V2	51	388,0 (31,7)	54	389,8 (30,0)	0,333
	V6	50	389,0 (33,8)	50	389,5 (34,2)	0,215
QTc	V2	51	403,1 (28,9)	54	400,1 (25,0)	0,565
	V6	50	407,2 (25,4)	50	402,1 (30,3)	0,362
Parameter	Visite	n (%)		n (%)		p-Wert ^a
Auffällige EKG	V2	5 (9,8)		8 (14,8)		0,436
	V6	4 (8,0)		6 (12,0)		0,505
Kein Sinusrhythmus	V2	2 (3,9)		0		0,142
	V6	0		1 (2,0)		0,315

a: Varianzanalyse, Cochran Mantel-Haenzel Test (p > 0,05)

Es wurde keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen im Hinblick auf die erhobenen EKG-Parameter (Herzfrequenz, PR-Intervall, QRS-Intervall, QT, QTc) beobachtet. Zu Baseline (V2) zeigten 13 Patienten ein auffälliges EKG (Placebo: 5 Patienten, Pitolisant: 8 Patienten), wobei bei 12 der 13 Patienten diese Auffälligkeiten schon vor der Einnahme der Studienmedikation beobachtet wurde. Bei einem Patienten aus dem Pitolisant-Arm (Patient 81011) zeigten sich metabolische Veränderungen bereits in der Screening-Phase und metabolische Veränderungen im Myokard beim Einschluss in die Studie. Zum Erhebungszeitpunkt V4 wurde ein inkompletter Rechtsschenkelblock festgestellt und als unerwünschtes Ereignis bewertet. Es handelte sich dabei um ein Ereignis milder Intensität, es wurde keine Anpassung der Studienmedikation vorgenommen und das Ereignis wurde nicht wieder beobachtet. Es traten keine Folgeerscheinungen auf. Zum Zeitpunkt V5 wurde in diesem Patienten eine intraventrikuläre Leitungsstörung beobachtet. Keiner der zu den Erhebungszeitpunkten V4 und V5 berichteten Abweichungen wurde jedoch zu den Erhebungszeitpunkten V6 oder V7 beobachtet. Bei einem Patienten aus dem Pitolisant-Behandlungsarm wurde kein Sinusrhythmus am Erhebungszeitpunkt V7 beobachtet; jedoch wurde das EKG von dem Prüfarzt als normal bewertet (nicht klinisch relevante Beobachtung).

Zusammenfassung

Zusammenfassend gab es in den Studien HARMONY I, HARMONY Ibis und HARMONY CTP keine Hinweise auf klinisch relevante Veränderungen, die mit Pitolisant in Verbindung gebracht wurden.

In den Studien HARMONY I und HARMONY Ibis mit dem aktiven Komparator Modafinil ist ein Selektionseffekt nicht auszuschließen, da es sich bei den eingeschlossenen Patienten nicht um therapienaive Patienten handelt. Patienten mit bekannten kardialen Nebenwirkungen unter Modafinil wollten vermutlich bzw. durften gemäß Ein- und Ausschlusskriterien nicht an den Studien teilnehmen. Durch diese Selektion ist anzunehmen, dass insbesondere Patienten, die Modafinil gut vertragen, in die Studie eingeschlossen wurden und somit eine Verzerrung hinsichtlich der Sicherheit zugunsten von Modafinil vorliegen könnte.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.1.6.2 Beck Depression Inventory – Short Form (BDI-SF) - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Operationalisierung von BDI-SF

Studie	Operationalisierung
HARMONY I	<p><u>Beck Depression Inventory-SF (Kurzform mit 13 Items)</u></p> <p>Die Kurzform des BDI (BDI-SF) mit 13 Items wurde zum Zeitpunkt des Screening (Erhebungszeitpunkt bzw. Visit V1), zu Baseline (V2) und nach der Auswaschphase (V8) erhoben. Dieser Test erlaubt die Schwere der Symptome der Depression zu überprüfen, wie Hoffnungslosigkeit und Reizbarkeit, Wahrnehmungen wie Schuld oder das Gefühl bestraft zu werden, sowie körperliche Symptome wie Müdigkeit, Gewichtsverlust und Libidoverlust. Der beste Zustand wurde mit 0 - 4 bewertet (keine oder nur minimale Depression) und der schlechteste Zustand mit ≥ 16 (schwere Depression).</p> <p>Die Ergebnisse des BDI-SF wurden zwischen Baseline und Ende der Behandlungsphase verglichen.</p>
HARMONY Ibis	<p>Die Operationalisierung entsprach der Operationalisierung für HARMONY I, mit folgenden Ausnahmen:</p> <p>Der BDI-SF wurde zum Zeitpunkt des Screenings (V1), zu Baseline (V2), Studienaufnahme (V3), Erhebungszeitpunkt V5, am Ende der Behandlungsphase (V7, oder letzte Studienvisite) und zum Erhebungszeitpunkt V8 durchgeführt.</p>
HARMONY CTP	<p>Die Operationalisierung entsprach der Operationalisierung für HARMONY I, mit folgenden Ausnahmen:</p> <p>Der BDI-SF wurde zu V1, V2, V5, V6 und V7 erhoben.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BDI-SF in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HARMONY I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
HARMONY Ibis	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
HARMONY CTP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotentials der Studienebenen beider relevanten RCTs, die den patientenrelevanten Endpunkt BDI-SF untersucht haben, kann von einem niedrigen Verzerrungspotential auch auf Ebene des Endpunkts selbst ausgegangen werden. In den drei Studien waren die Endpunkterheber verblindet. Zur Betrachtung der unerwünschten Ereignisse, die im Verlauf der Behandlungsphase aufgetreten sind, wurde die Sicherheitspopulation (Safety-Set) herangezogen. In den Studien HARMONY Ibis und HARMONY CTP umfasst dies alle randomisierten Patienten, die die Studienmedikation mindestens einmal erhalten haben und für HARMONY I alle randomisierten Patienten, die die Studienmedikation mindestens einmal erhalten haben und für die mindestens einen Wert nach Baseline vorliegt. Die Safety-Population wird für alle Studien als adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden.

Hinweise auf ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts liegen nicht vor, da der Endpunkt, wie geplant, statistisch ausgewertet wurde und die Ergebnisse im vorliegenden Clinical Study Report berichtet sind. Entsprechend kann in beiden Studien das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt BDI für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse HARMONY I

Tabelle 4-66: Ergebnisse für BDI-SF aus RCT HARMONY I mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Intervention N	Baseline ^a	Final ^b	Änderung zu Baseline	Behandlungseffekt	
	n MW (DS)	n MW (SD)	MW (SD) (absolut) %	Adjustierte Differenz ^c [95 % KI] p-Wert	
Safety-Population					
Placebo (N=30)	n=10 4,7 (4,2)	n=8 2,6 (2,5)	-0,9 (2,4) -17,3	-0,33 [-2,54; 1,87]	-2,13 [-4,96; 0,70]
Pitolisant (N=32)	n=13 4,5 (3,6)	n=9 3,3 (3,1)	-1,8 (2,8) -32,1		
Modafinil (N=33)	n=8 5,0 (4,7)	n=5 5,6 (6,5)	0,4 (2,8) 6,2		0,124
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; V: Visit bzw. Erhebungszeitpunkt.					
^a V3					
^b V7					
^c Linear Mixed Effects Model (Baseline adjustiert)					

In der HARMONY I Studie lag der mittlere BDI-SF-Score in allen drei Behandlungsgruppen über die gesamte Studiendauer im Bereich von 2,6 bis 5,6 und war somit relativ niedrig. Dies bedeutet, dass die Patienten in allen Studienarmen lediglich minimale bzw. keine depressive Symptome aufwiesen.

Die adjustierte Behandlungsdifferenz zwischen Baseline (V3) und dem Ende der Behandlungsphase (Final, V7) ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich von Pitolisant und Placebo oder Pitolisant und Modafinil ($p > 0,05$). Es ergaben sich in der Studie keine Hinweise darauf, dass die Schwere von depressiven Symptomen durch die Einnahme von Pitolisant beeinflusst wird.

Ergebnisse HARMONY Ibis

Tabelle 4-67: Ergebnisse für BDI-SF aus RCT HARMONY Ibis mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Intervention N	Baseline ^a	Final ^b	Änderung zu Baseline	Behandlungseffekt	
	n MW (DS)	n MW (SD)	MW (SD) (absolut) %	Adjustierte Differenz ^c [95 % KI] p-Wert	
Safety-Population					
Placebo (N=30)	n=32 4,5 (4,3)	n=30 3,5 (3,7)	-1,1 (3,0) -14,8	-0,56 [-1,62; 0,50]	-0,03 [-0,87; 0,82]
Pitolisant (N=67)	n=67 5,0 (4,1)	n=61 3,1 (3,6)	-1,7 (2,6) -30,6		
Modafinil (N=65)	n=62 3,7 (3,3)	n=61 2,4 (2,9)	-1,3 (2,8) -45,1		0,953
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; V: Visit bzw. Erhebungszeitpunkt.					
^a V3					
^b V7					
^c Linear Mixed Effects Model (Baseline adjustiert)					

In der HARMONY Ibis Studie lag der mittlere BDI-SF-Score in allen drei Behandlungsgruppen über die gesamte Studiendauer im Bereich von 2,4 bis 5,0 und war somit relativ niedrig. Dies bedeutet, dass die Patienten in allen Studienarmen lediglich minimale bzw. keine depressive Symptome aufwiesen.

Die adjustierte Behandlungsdifferenz zwischen Baseline (V3) und dem Ende der Behandlungsphase (Final, V7) ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich von Pitolisant und Placebo oder Pitolisant und Modafinil ($p > 0,05$). Es ergaben sich in der Studie keine Hinweise darauf, dass die Schwere von depressiven Symptomen durch die Einnahme von Pitolisant beeinflusst wird.

Ergebnisse HARMONY CTP

Tabelle 4-68: Ergebnisse für BDI-SF aus RCT HARMONY CTP mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Intervention (N)	Baseline ^a	Final ^b	Änderung der Baseline bis Final	Behandlungseffekt
	n MW (SD)	n MW (SD)	MW (SD) (absolut) %	Adjustierte Differenz ^c [95 % KI] p-Wert
Safety-Population				
Placebo (N=51)	n=51 5,3 (4,4)	n=50 4,3 (4,3)	-0,8 (2,4) -19,3	-0,40 [-0,82; 0,02] 0,064
Pitolisant (N=54)	n=54 4,8 (4,0)	n=50 2,8 (3,2)	-1,8 (2,8) -44,5	
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; V: Visit bzw. Erhebungszeitpunkt.				
^a V2				
^b V6				
^c Linear Mixed Effects Model (Baseline adjustiert)				

In der HARMONY CTP Studie lag der mittlere BDI-SF-Score in beiden Behandlungsgruppen über die gesamte Studiendauer im Bereich von 2,8 bis 5,3 und war somit relativ niedrig. Dies bedeutet, dass die Patienten in beiden Studienarmen lediglich minimale bzw. keine depressive Symptome aufwiesen.

Es zeigte sich eine deutliche Verbesserung des BDI-SF-Scores unter der Behandlung mit Pitolisant im Vergleich zu Placebo. Der mittlere Score nahm im Placebo-Behandlungsarm um 19 % und im Pitolisant-Arm um 45 % ab. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$). Pitolisant zeigt somit eine Tendenz zu einer Verbesserung der Schwere von depressiven Symptomen.

Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigen die Studien HARMONY I, HARMONY Ibis und HARMONY CTP, dass Pitolisant die Schwere von depressiven Symptomen nicht negativ beeinflusst und in der Tendenz eine Verbesserung zeigt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden.

Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.1.6.3 Entzugserscheinungen nach DSM-IV - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-69: Operationalisierung von Entzugserscheinungen nach DSM-IV

Studie	Operationalisierung
HARMONY I	Die Untersuchung des möglichen Auftretens und das Verhaltensmuster des Amphetamin-ähnlichen Entzugssyndroms wurden in dem Protokoll für die Woche nach dem Absetzen der Studienmedikation geplant. Das Vorliegen von Entzugserscheinungen wurde mittels Definition der DSM-IV zum Erhebungszeitpunkt V8 (nach einer einwöchigen Placebo-Phase) erhoben: Entzugserscheinungen liegen vor, wenn eine Dysphorie und mindestens zwei andere Symptome (Fatigue, lebhafte und unangenehme Träume, Schlaflosigkeit und Schlafsucht, erhöhter Appetit, psychomotorische Retardierung oder Agitation) vorliegen. Das Auftreten von Entzugserscheinungen wurde in einem persönlichen klinischen Interview zum Erhebungszeitpunkt V8 beurteilt, wobei die einwöchige Behandlung mit Placebo bewertet wurde.
HARMONY Ibis	Die Operationalisierung entsprach der Operationalisierung für HARMONY I, mit folgender Ausnahme: Das Auftreten von Entzugserscheinungen wurde bei einem Telefon-Interview 3 Tage nach dem Ende der Behandlung beurteilt und in einem persönlichen klinischen Interview an Visite V8 (63 Tage nach Randomisierung) bestätigt und aufgezeichnet, wobei die einwöchige Behandlung mit Placebo bewertet wurde.
HARMONY CTP	Die Operationalisierung entsprach der Operationalisierung für HARMONY I, mit folgender Ausnahme: Das Vorliegen von Entzugserscheinungen wurde mittels Definition der DSM-IV zum Erhebungszeitpunkt V7 (nach einer einwöchigen Placebo-Phase) erhoben.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DSM-IV in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HARMONY I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
HARMONY Ibis	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
HARMONY CTP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotentials der Studienebenen beider relevanten RCTs, die den patientenrelevanten Endpunkt Entzugserscheinungen nach DSM-IV untersucht haben, kann von einem niedrigen Verzerrungspotential auch auf Ebene des Endpunkts selbst ausgegangen werden. In den drei Studien waren die Endpunkterheber verblindet. Zur Betrachtung der unerwünschten Ereignisse, die im Verlauf der Behandlungsphase aufgetreten sind, wurde die Sicherheitspopulation (Safety-Set) herangezogen. In den Studien HARMONY Ibis und HARMONY CTP umfasst dies alle randomisierten Patienten, die die Studienmedikation mindestens einmal erhalten haben und für HARMONY I alle randomisierten Patienten, die die Studienmedikation mindestens einmal erhalten haben und für die mindestens einen Wert nach Baseline vorliegt. Die Safety-Population wird für alle Studien als adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden.

Hinweise auf ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts liegen nicht vor, da der Endpunkt, wie geplant, statistisch ausgewertet wurde und die Ergebnisse im vorliegenden Clinical Study Report berichtet sind. Entsprechend kann in beiden Studien das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt DSM-IV für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse HARMONY I

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Entzugerscheinungen gemäß DSM-IV aus RCT HARMONY I mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Übersicht der DSM-IV-Items

Entzugerscheinungen	Placebo (N=30)	Pitolisant (N=32)	Modafinil (N=33)	p-Wert ^a
	n=25 n (%)	n=26 n (%)	n=28 n (%)	
Dysphorie	0	1 (3,8)	4 (14,3)	0,087
Fatigue	3 (12,0)	10 (38,5)	12 (42,9)	0,038
Lebhafte und unangenehme Träume	1 (4,0)	3 (11,5)	4 (14,3)	0,449
Schlaflosigkeit und Schlafsucht	3 (12,0)	10 (38,5)	9 (32,1)	0,092
Erhöhter Appetit	0	0	2 (7,1)	0,158
Psychomotorische Retardierung oder Agitation	0	1 (3,8)	4 (5,1)	0,199
Dysphoria und 2 oder mehr weitere Symptome	0	0	3 (10,7)	0,061

DSM-IV-Ergebnisse zum Erhebungszeitpunkt V8
^a Cochran Mantel-Haenzel Test

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Entzugerscheinungen gemäß DSM-IV aus RCT HARMONY I mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Auswertungstabelle gemäß DSM-IV

Patient	Gruppe	Dysphorie	Fatigue	Lebhafte und unangenehme Träume	Schlaflosigkeit und Schlafsucht	Erhöhter Appetit	Psychomotorische Retardierung oder Agitation
N1401	Modafinil	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
N6104	Modafinil	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
N6302	Modafinil	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

Um das Auftreten von möglichen Entzugerscheinungen zu untersuchen, erhielten die Patienten aus den drei Studienarmen nach der 7-wöchigen Behandlungsphase eine weitere Woche Placebo (zwischen V7 und V8). Zum Erhebungszeitpunkt V8 wurde der entsprechende Fragebogen zur Untersuchung von möglichen Entzugerscheinungen erhoben und ausgewertet. Das Vorliegen von Entzugerscheinungen wurde gemäß DSM-IV bewertet: Entzugerscheinungen liegen vor, wenn eine Dysphorie und mindestens zwei andere Symptome (Fatigue, lebhafte und unangenehme Träume, Schlaflosigkeit und Schlafsucht, erhöhter Appetit, psychomotorische Retardierung oder Agitation) vorliegen.

Die am häufigsten berichteten Symptome vor und nach Absetzen der Behandlung in der Studie HARMONY I waren Fatigue und Schlaflosigkeit oder Hypersomnie. Dies betraf insbesondere Patienten, die mit Pitolisant oder Modafinil behandelt wurden. Am Studienende (V8) ergab sich lediglich für Fatigue ein signifikanter Unterschied zwischen den

Behandlungsgruppen. Unter Behandlung mit Pitolisant und Modafinil berichteten mehr Patienten Fatigue im Vergleich zum Placebo-Arm ($p < 0,05$). Bezüglich der Häufigkeit der Symptome „Dysphorie“, „lebhaft und unangenehme Träume“, „Schlaflosigkeit und Schlafsucht“, „erhöhter Appetit“ und „psychomotorische Retardierung oder Agitation“ ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p > 0,05$).

Drei Patienten im Modafinil-Arm litten zum Erhebungszeitpunkt V8 unter Entzugserscheinungen gemäß DSM-IV (Aufreten von Dysphorie und mindestens 2 weiterer Items), wohingegen kein Patient aus dem Pitolisant- oder Placebo-Behandlungsarm die Kriterien erfüllten. Im Pitolisant-Arm zeigte lediglich ein Patient Dysphorie. Dieses Symptom trat jedoch nur mit einem weiteren Item „Schlaflosigkeit und Schlafsucht“ auf, welches gleichzeitig auch zur Narkolepsie-Symptomatik gehört. Es lag somit ein Trend zum vermehrten Auftreten von Entzugserscheinungen im Modafinil-Arm im Vergleich zu Placebo und Pitolisant vor, jedoch ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich der drei Behandlungsgruppen ($p > 0,05$).

Ergebnisse HARMONY Ibis

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Entzugserscheinungen gemäß DSM-IV aus RCT HARMONY Ibis mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Übersicht der DSM-IV-Items

Entzugserscheinungen	Placebo (N=33) n=31 n (%)	Pitolisant (N=67) n=60 n (%)	Modafinil (N=65) n=62 n (%)	p-Wert ^a
Dysphorie	3 (9,7)	1 (1,7)	3 (4,8)	0,223
Fatigue	4 (12,9)	10 (16,7)	6 (9,7)	0,521
Lebhafte und unangenehme Träume	3 (9,7)	3 (5,5)	4 (6,5)	0,695
Schlaflosigkeit und Schlafsucht	3 (9,7)	14 (23,3)	13 (21,0)	0,283
Erhöhter Appetit	1 (3,2)	2 (3,3)	5 (8,1)	0,432
Psychomotorische Retardierung oder Agitation	1 (3,2)	2 (3,3)	1 (1,6)	0,815
Dysphoria und 2 oder mehr weitere Symptome	1 (3,2)	1 (6,7)	1 (1,6)	0,851
DSM-IV-Ergebnisse zum Erhebungszeitpunkt V8				
^a Cochran Mantel-Haenzel Test				

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Entzugerscheinungen aus RCT HARMONY Ibis mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Auswertungstabelle gemäß DSM-IV

Patient	Gruppe	Dysphorie	Fatigue	Lebhafte und unangenehme Träume	Schlaflosigkeit und Schläfsucht	Erhöhter Appetit	Psychomotorische Retardierung oder Agitation
17001	Placebo	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
25001	Pitolisant	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein
17004	Modafinil	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja

Um das Auftreten von möglichen Entzugerscheinungen zu untersuchen, erhielten die Patienten aus den drei Studienarmen nach der 7-wöchigen Behandlungsphase eine weitere Woche Placebo (zwischen den Erhebungszeitpunkten V7 und V8). Zum Erhebungszeitpunkt V8 wurde der entsprechende Fragebogen zur Untersuchung von möglichen Entzugerscheinungen erhoben und ausgewertet. Das Vorliegen von Entzugerscheinungen wurde gemäß DSM-IV bewertet: Entzugerscheinungen liegen vor, wenn eine Dysphorie und mindestens zwei andere Symptome (Fatigue, lebhafte und unangenehme Träume, Schlaflosigkeit und Schläfsucht, erhöhter Appetit, psychomotorische Retardierung oder Agitation) vorliegen.

Die am häufigsten berichteten Symptome nach Absetzen der Behandlung in der Studie HARMONY Ibis waren „Fatigue“ und „Schlaflosigkeit und Schläfsucht“. Dies betraf insbesondere Patienten, die mit Pitolisant oder Modafinil behandelt wurden. Es gab jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen in der Häufigkeit einer der Symptome am Ende der Studie ($p > 0,05$).

In HARMONY Ibis zeigte jeweils ein Patient aus jedem Studienarm zum Erhebungszeitpunkt V8 Entzugerscheinungen gemäß DSM-IV (Auftreten von Dysphorie und mindestens 2 weiterer Items). Der Placebo-behandelte Patient zeigte neben Dysphorie alle weiteren fünf Symptome. Der Patient im Pitolisant-Arm zeigte neben Dysphorie zwei weitere Items der DSM-IV-Kriterien, „Fatigue“ sowie „Schlaflosigkeit und Schläfsucht“, wobei Letzteres gleichzeitig auch zur Narkolepsie-Symptomatik zählt. Der Patient mit Entzugerscheinungen im Modafinil-Arm zeigte neben Dysphorie vier weitere Items der DSM-IV-Kriterien (Lebhafte und unangenehme Träume, Schlaflosigkeit und Schläfsucht, erhöhter Appetit und psychomotorische Retardierung oder Agitation). Das Auftreten von Entzugerscheinungen gemäß DSM-IV unterschied sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen ($p > 0,05$).

Ergebnisse HARMONY CTP

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Entzugserscheinungen gemäß DSM-IV aus RCT HARMONY CTP zu V7 mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Übersicht der DSM-IV-Kriterien

Entzugserscheinungen	Placebo (N=51) n=48 n (%)	Pitolisant (N=54) n=50 n (%)	p-Wert
Dysphorie	2 (4,2)	0	0,145
Fatigue	1 (2,1)	0	0,305
Lebhafte und unangenehme Träume	2 (4,2)	2 (4,0)	0,967
Schlaflosigkeit und Schlafsucht	1 (2,1)	2 (4,0)	0,582
Erhöhter Appetit	1 (2,1)	1 (2,0)	0,977
Psychomotorische Retardierung oder Agitation	1 (2,1)	0	0,305
Dysphoria und 2 oder mehr weitere Symptome	1 (2,1)	0	0,305
DSM-IV-Ergebnisse zum Erhebungszeitpunkt V7			
* Cochran Mantel-Haenzel Test			

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Entzugserscheinungen gemäß DSM-IV aus RCT HARMONY CTP mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Auswertungstabelle gemäß DSM-IV

Patient	Gruppe	Dysphorie	Fatigue	Lebhafte und unangenehme Träume	Schlaflosigkeit und Schlafsucht	Erhöhter Appetit	Psychomotorische Retardierung oder Agitation
5400	Placebo	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja

Um das Auftreten von möglichen Entzugserscheinungen zu untersuchen, erhielten die Patienten aus den drei Studienarmen nach der 6-wöchigen Behandlungsphase eine weitere Woche Placebo (zwischen den Erhebungszeitpunkten V6 und V7). Zum Erhebungszeitpunkt V7 wurde der entsprechende Fragebogen zur Untersuchung von möglichen Entzugserscheinungen erhoben und ausgewertet. Das Vorliegen von Entzugserscheinungen wurde gemäß DSM-IV bewertet: Entzugserscheinungen liegen vor, wenn eine Dysphorie und mindestens zwei andere Symptome (Fatigue, lebhafte und unangenehme Träume, Schlaflosigkeit und Schlafsucht, erhöhter Appetit, psychomotorische Retardierung oder Agitation) vorliegen.

Beim Betrachten der einzelnen Items gemäß DSM-IV ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in der Häufigkeit einer der Symptome am Ende der Studie (V7) ($p > 0,05$).

Ein Patient aus der Placebo-Gruppe zeigte zum Erhebungszeitpunkt V7 Entzugserscheinungen gemäß DSM-IV (Auftreten von Dysphorie und mindestens 2 weiterer

Items, Tabelle 4-76). Neben Dysphorie zeigte er vier weitere Symptome (Fatigue, lebhaftes und unangenehme Träume, Schlaflosigkeit und Schlafsucht und psychomotorische Retardierung oder Agitation). Aus dem Pitolisant-Arm hatte keiner der Patienten Entzugserscheinungen gemäß DSM-IV. Das Auftreten von Entzugserscheinungen gemäß DSM-IV unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Behandlungsgruppen ($p > 0,05$).

Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigen die Studien HARMONY I, HARMONY Ibis und HARMONY CTP, dass Pitolisant die Schwere von depressiven Symptomen nicht negativ beeinflusst und in der Tendenz eine Verbesserung zeigt.

In den Studien HARMONY I und HARMONY Ibis mit dem aktiven Komparator Modafinil ist ein Selektionseffekt nicht auszuschließen, da es sich bei den eingeschlossenen Patienten nicht um therapienaive Patienten handelt. Patienten, die bereits Entzugserscheinungen nach einer Modafinil-Behandlung aufwiesen, wollten vermutlich bzw. durften gemäß Ein- und Ausschlusskriterien nicht an den Studien teilnehmen. Durch diese Selektion ist eine Verzerrung hinsichtlich dem Auftreten von Entzugserscheinungen zugunsten von Modafinil denkbar.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und

begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

In den Studien HARMONY I, HARMONY Ibis und HARMONY CTP wurden keine Subgruppenanalysen *a priori* definiert. Da Post-hoc berechnete Ergebnisse prinzipiell keine methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese darstellen und zudem die Studienpopulation zu klein ist, um Subgruppenergebnisse sinnvoll zu interpretieren oder verlässlichen Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens zu treffen, wurden im vorliegenden Dossier keine Post-hoc Analysen durchgeführt.

Die Auswertung der gemäß Modulvorlage geforderten Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere- bzw. -stadium und Zentrums- und Ländereffekte wurden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht nur methodisch sondern auch inhaltlich als nicht sinnvoll erachtet:

- Aus medizinischer Sicht gibt es keinen Hinweis, dass der Wirkmechanismus von Pitolisant geschlechtsspezifisch ist.
- Das Alter der Patienten lag im Median zwischen 33 und 43 Jahren über alle Studien und nur in manchen Studienarmen war das Alter einiger Studienteilnehmer zu Studieneintritt älter als 65 Jahre. Daher ist eine Subgruppenanalyse nach klassischen Altersgrenzen (≥ 65 Jahre vs. < 65 Jahre) nicht sinnvoll.
- Eine allgemein anerkannte Klassifizierung nach Schwere der Erkrankung liegt für die Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie nicht vor und wurde in den vorliegenden Studien auch nicht durchgeführt.
- In HARMONY I und HARMONY Ibis waren die Patienten überwiegend kaukasischer Herkunft ($\geq 80\%$). Eine Subgruppenanalyse nach unterschiedlichen Ethnien ist somit nicht sinnvoll. In HARMONY CTP gab es diesbezüglich im Studienbericht keine Angaben.
- In der Studie HARMONY I waren insgesamt 31 Studienzentren beteiligt, in der Studie HARMONY Ibis 32 Studienzentren und in der Studie HARMONY CTP 16 Studienzentren in 9 verschiedenen Ländern. Eine Subgruppenanalyse nach Ländern oder Zentren wurde aufgrund der geringen Patientenzahl pro Land und entsprechend pro Studienzentrum nicht durchgeführt.

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden aus diesen Gründen keine Subgruppenanalysen herangezogen.

Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse von 3 die Zulassung begründenden, randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien dargestellt: HARMONY I, HARMONY Ibis und HARMONY CTP. Es werden patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Morbidität und Sicherheit beschrieben. Mortalität wurde im Rahmen der Sicherheit erhoben. Die numerischen Ergebnisse einschließlich der Konfidenzintervalle werden zur besseren Übersicht in Tabelle 4-77 und Tabelle 4-78 dargestellt.

Es ist anzumerken, dass die Ergebnisse der Studie HARMONY Ibis, die in der Kombination mit HARMONY I eine Dosisfindungsstudie ersetzen sollte, für die Wirksamkeit von Pitolisant nicht aussagekräftig sind, da in dieser Studie nicht das ganze Dosis-Spektrum von Pitolisant geplant war (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1). Wie aus weiteren Analysen und den Studien HARMONY CTP und insbesondere der Langzeitstudie HARMONY III hervorgeht, stellt 40 mg Pitolisant die am häufigsten verwendete Dosis mit der maximalen Wirksamkeit dar [50, 55, 57]. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse von HARMONY Ibis zur besseren Transparenz und Vollständigkeit für die jeweiligen patientenrelevanten Endpunkte zwar unter Abschnitt 4.3.1 dargestellt, jedoch werden sie nicht für die Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der Wirksamkeit herangezogen.

Tabelle 4-77: Tabellarische Zusammenfassung der Wirksamkeit von Pitolisant

Parameter	HARMONY I		HARMONY CTP
	Pitolisant vs. Placebo	Pitolisant vs. Modafinil	Pitolisant vs. Placebo
Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels ESS			
<i>Adjustierte Differenz</i>	-2,8	0,23	-3,42
<i>[95 % KI]</i>	[-5,3; -0,2]	[-2,3; 2,8]	[-4,96; -1,87]
<i>p-Wert</i>	0,035	0,859	< 0,0001
<i>Responder-Analyse: ESS ≤ 10</i>			
<i>RR</i>	2,95	1,08	2,11
<i>[95 % KI]</i>	[1,16;7,51]	[0,92;1,27]	[1,04; 4,29]
<i>p-Wert</i>	0,023	0,329	0,039
<i>Responder-Analyse: ESS ≤ 10 oder ESS_{BL-F} ≥ 3</i>			
<i>OR</i>	1,49	1,16	2,03
<i>[95 % KI]</i>	[0,92; 2,42]	[0,81;1,68]	[1,13; 3,65]
<i>p-Wert</i>	0,107	0,411	0,017
Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels MWT			
<i>Behandlungseffekt (Quotient)</i>	1,46	0,76	1,85
<i>[95 % KI]</i>	[1,01; 2,11]	[0,52; 1,11]	[1,24; 2,74]
<i>p-Wert</i>	0,046	0,153	0,003
Reduktion der täglichen Kataplexie-Rate			
<i>RR</i>	0,23	0,24	-
<i>[95 % KI]</i>	[0,04; 1,26]	[0,07; 0,84]	-
<i>p-Wert</i>	0,090	0,025	-
<i>Patienten mit Kataplexie</i>			
<i>RR</i>	0,30	0,31	-
<i>[95 % KI]</i>	[0,20; 0,45]	[0,12; 0,81]	-
<i>p-Wert</i>	< 0,0001	0,017	-
Reduktion der wöchentlichen Kataplexie-Rate			
<i>Behandlungsvergleich von Baseline zu letzten vier Behandlungswochen mit stabiler Dosierung</i>			0,51
<i>RR, [95 % KI], p-Wert</i>	-	-	[0,43; 0,60] < 0,0001
<i>Behandlungsvergleich von Baseline zu den letzten beiden Behandlungswochen mit stabiler Dosierung</i>			0,50
<i>RR, [95 % KI], p-Wert</i>	-	-	[0,42; 0,59] < 0,0001
<i>Responder-Analyse: WRC > 15</i>			
<i>RR</i>	-	-	0,28
<i>[95 % KI]</i>	-	-	[0,09; 0,91]
<i>p-Wert</i>	-	-	0,034
Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D			
<i>EQ-5D VAS</i>			

Parameter	HARMONY I		HARMONY CTP
	Pitolisant vs. Placebo	Pitolisant vs. Modafinil	Pitolisant vs. Placebo
<i>Adjustierte Differenz</i>	4,95	1,67	-0,94
<i>[95 % KI]</i>	[-2,40; 12,3]	[-6,36; 9,71]	[-6,19; 4,31]
<i>p-Wert</i>	0,182	0,677	0,723
<i>EQ-5D Gesamt-Score^a</i>			
<i>Adjustierte Differenz</i>	-	-	-0,33
<i>[95 % KI]</i>			[-0,70; 0,03]
<i>p-Wert</i>			0,075

KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; ESS: Epworth Sleepiness Scale; UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visual Analogue Scale; MWT: Multiple Wachbleibetest

^a Die Ergebnisse der einzelnen Dimensionen zu EQ-5D 3L aus der Studie HARMONY CTP sind in Tabelle 4-49 dargestellt.

Tabelle 4-78: Tabellarische Zusammenfassung zur Sicherheit/ Verträglichkeit von Pitolisant

Parameter	HARMONY I		HARMONY Ibis		HARMONY CTP
	Pitolisant vs. Placebo	Pitolisant vs. Modafinil	Pitolisant vs. Placebo	Pitolisant vs. Modafinil	Pitolisant vs. Placebo
Unerwünschte Ereignisse					
<i>RR, [95 % KI], p-Wert</i>					
<i>Gesamtrate UEs</i>	0,94 [0,80; 1,10]	0,90 [0,67; 1,20]	1,40 [0,67; 2,95]	1,06 [0,81; 1,37]	1,06 [0,71; 1,56]
	0,440	0,458	0,373	0,682	0,788
<i>Therapie-bedingte UEs</i>	0,99 [0,71; 1,38]	0,85 [0,58; 1,25]	1,29 [0,62; 2,67]	1,06 [0,80; 1,42]	1,12 [0,72; 1,74]
	0,951	0,414	0,496	0,673	0,610
<i>Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse, die wahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen^a</i>	1,41 [0,57; 3,44]	0,88 [0,31; 2,51]	2,15 [0,24; 19,34]	1,09 [0,23; 5,28]	2,36 [1,49; 3,75]
	0,455	0,817	0,495	0,913	0,0003
<i>Schwerwiegende UEs</i>	1,88 [0,42; 8,97]	1,03 [0,76; 1,41]	- ^b	- ^b	- ^b
	0,407	0,846			
<i>Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten</i>	- ^c	- ^c	2,46 [0,44; 13,8]	2,43 [0,88; 6,71]	- ^c
			0,305	0,088	
<i>Therapie-bedingte schwere UEs</i>	1,88 [1,52; 2,31]	0,34 [0,09; 1,35]	- ^c	2,13 [1,10; 4,12]	- ^c
	< 0,0001	0,126		0,024	
<i>UEs, die zum Tod führten</i>	- ^b	- ^b	- ^b	- ^b	- ^b
Elektrokardiogramm (EKG)					
<i>p-Wert</i>		> 0,05 ^d		> 0,05 ^d	> 0,05 ^d
Beck Depression Inventory (BDI)					

Parameter	HARMONY I		HARMONY Ibis		HARMONY CTP
	Pitolisant vs. Placebo	Pitolisant vs. Modafinil	Pitolisant vs. Placebo	Pitolisant vs. Modafinil	Pitolisant vs. Placebo
<i>Adjustierte Differenz</i> <i>[95 % KI]</i> <i>p-Wert</i>	-0,33 [-2,54; 1,87]	-2,13 [-4,96; 0,70]	-0,56 [-1,62; 0,50]	-0,03 [-0,87; 0,82]	-0,40 [-0,82; 0,02]
	0,749	0,124	0,298	0,953	0,064
Entzugerscheinungen nach DSM-IV <i>Anzahl Patienten mit Entzugerscheinungen, n (%)</i>	Placebo: 0 Pitolisant: 0 Modafinil: 3 (10,7 %)		Placebo: 1 (3,2 %) Pitolisant: 1 (6,7 %) Modafinil: 1 (1,6 %)		Placebo: 1 (2,1 %) Pitolisant: 0
KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse ^a Für HARMONY CTP wurden „Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse, die mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen“ dargestellt. ^b n = 0 in allen Studienarmen. ^c In mindestens einem der Studienarme war die Anzahl des Ereignisses n = 0. ^d Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich der Behandlungsgruppen (p > 0,05).					

Morbidität

Die Beurteilung der Reduktion der Tagesschläfrigkeit erfolgte mittels zwei Erhebungsinstrumenten, dem ESS und MWT. Mittels ESS ergab sich unter Verwendung von Pitolisant in HARMONY I und HARMONY CTP eine statistisch signifikante Verbesserung der Tagesschläfrigkeit gegenüber Placebo. Auch für die Responder-Analysen „ $ESS \leq 10$ “ und „ $ESS \leq 10$ oder $ESS_{BL-F} \geq 3$ “ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Placebo. Die $MID \geq 3$ wurde in der HARMONY CTP für alle und in HARMONY I für die IT- und PP-Population erreicht, so dass man von einer klinisch relevanten Reduktion der Tagesschläfrigkeit im Vergleich zu Placebo ausgehen kann. Im Vergleich zu Modafinil ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Mittels dem objektiv erhobenen MWT zeigt sich ebenfalls in beiden Studien ein statistisch signifikanter Vorteil von Pitolisant im Vergleich zu Placebo, der die signifikante Abnahme der Tagesschläfrigkeit unter Pitolisant bestätigt. Der Vergleich von Pitolisant und Modafinil ergab keine signifikanten Unterschiede.

In HARMONY I und HARMONY CTP zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion der täglichen bzw. wöchentlichen Kataplexie-Rate unter Verwendung von Pitolisant im Vergleich zu Placebo. Die Ergebnisse des Vergleichs zu Modafinil (HARMONY I) lassen sich aus methodischen Gründen nicht abschließend bewerten, jedoch wird Modafinil in erster Linie zur Behandlung der Tagesschläfrigkeit eingesetzt und gilt nicht als antikataplektisches Mittel.

In HARMONY I und HARMONY CTP gab es hinsichtlich des patientenrelevanten Endpunkts Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D mittels VAS oder dem Gesamt-Score über die 5 Dimensionen keine signifikanten Unterschiede im Vergleich von Pitolisant zu Placebo oder Modafinil. Unter Verwendung von Pitolisant kam es tendenziell zu einer Verbesserung in der Bewertung des eigenen Gesundheitszustands.

Sicherheit

Die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse in den einzelnen Studien HARMONY I, HARMONY Ibis und HARMONY CTP waren zwischen den Behandlungsgruppen (Pitolisant, Placebo, Modafinil) vergleichbar. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Gleiches gilt für Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse. Bei Therapie-bedingten unerwünschten Ereignissen, die wahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen, wurden keine signifikanten Unterschiede in HARMONY I und HARMONY Ibis zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. In HARMONY CTP traten mit Pitolisant im Vergleich zu Placebo signifikant mehr Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse, die mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen, auf. Alle unerwünschten Ereignisse dieser Kategorie wurden als möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet und als mild bis moderat bis auf eine Ausnahme (Übelkeit) eingestuft.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten insgesamt sehr selten auf und wurden nur in HARMONY I berichtet. Die Anzahl der unerwünschten Ereignisse unterschied sich aber nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Rate der Therapie-bedingten unerwünschten Ereignisse, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führten, war generell sehr gering. In HARMONY I betraf dies nur Patienten aus dem Placebo- und Modafinil-Arm; kein Patient aus dem Pitolisant-Arm musste die Studie dauerhaft und auf Grund von unerwünschten Ereignissen abbrechen. In HARMONY Ibis gab es mehr Abbrüche im Pitolisant-Arm (n = 5) im Vergleich zu Patienten, die mit Modafinil (n = 2) oder Placebo (n = 1) behandelt wurden. Bei den 5 Patienten im Pitolisant-Arm handelte es sich in allen Fällen um möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehende Ereignisse. Im Modafinil-Arm brachen 4 (HARMONY I) bzw. 2 (HARMONY Ibis) Patienten die Studie ab. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen waren statistisch nicht signifikant. Die Unterschiede in den Behandlungsarmen waren statistisch nicht signifikant. In HARMONY CTP musste 1 Pitolisant-Patient die Studie dauerhaft abbrechen im Vergleich zu keinem Patienten aus dem Placebo-Arm. Der Prüfarzt bewertete das Ereignis (Übelkeit) im Pitolisant-Arm als möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehendes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse traten insgesamt sehr selten auf. In HARMONY I gab es tendenziell mehr Fälle im Modafinil-Arm (n = 6) im Vergleich zu Pitolisant (n = 2) und Placebo (n = 1). In HARMONY Ibis gab es in 11 Patienten schwere unerwünschte Ereignisse im Pitolisant-Arm im Vergleich zu 5 Patienten im Modafinil-Arm und keinem Patienten im Placebo-Arm. Jedoch wurden in nur 5 der 11 mit Pitolisant-behandelten Patienten die Ereignisse, als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet (4 möglicherweise in Zusammenhang stehend und 1 wahrscheinlich in Zusammenhang stehend). In HARMONY CTP gab es lediglich einen Patienten im Pitolisant-Arm mit schweren unerwünschten Ereignissen und keinen im Placebo-Arm. Dabei handelt es sich ebenfalls um den oben genannten Patienten, der aufgrund von schwerer Übelkeit die Studie abgebrochen hat. Die Übelkeit verschwand nach Beendigung der Studie ohne Folgeerscheinungen.

In keiner der 3 Studien gab es unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge.

Über alle 3 Studien hinweg kamen die häufigsten Therapie-bedingten unerwünschten Ereignisse, die für Pitolisant berichtet wurden, aus den SOCs „Erkrankungen des Nervensystems“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „psychiatrische Erkrankungen“. Bei den über die 3 Studien hinweg am häufigsten berichteten Ereignissen, d. h. Ereignisse, die in mehr als einer Studie als häufig (> 5 %) berichtet wurden, handelt es sich um Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindelgefühl, Nasopharyngitis und Reizbarkeit.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse waren hinsichtlich der Therapiesicherheit Auffälligkeiten im EKG, die Einschätzung der Veränderung der Schwere von depressiven Symptomen (BDI-SF-Score) sowie Entzugserscheinungen gemäß DSM-IV. Bezüglich der kardiovaskulären Sicherheit gab es zwischen den Behandlungsgruppen für keinen der erhobenen EKG-Parameter Hinweise auf klinisch relevante Veränderungen, die mit Pitolisant in Verbindung gebracht wurden.

Da Depressionen häufig mit psychotropischen Substanzen in Verbindung gebracht werden, wurde die Änderung der Schwere von depressiven Symptomen im Laufe der Studien mittels

des BDI-SF-Fragebogens erfasst. Die Gesamtpunktzahl des BDI-SF-Scores zur Beurteilung der Schwere von depressiven Symptomen war in allen 3 Studien und allen Behandlungsarmen vor und nach der Behandlungsphase relativ niedrig, d. h. alle Patienten wiesen lediglich minimale bzw. keine depressive Symptome auf. Es gab in keiner Studie signifikanten Änderungen der durchschnittlichen Gesamtpunktzahl des BDI-SF-Scores zwischen den Behandlungsgruppen und somit keine Hinweise darauf, dass die Schwere von depressiven Symptomen durch die Einnahme von Pitolisant verstärkt werden könnte. Es zeigte sich tendenziell eher eine Verbesserung mit Pitolisant.

Zur Untersuchung eines möglichen Abhängigkeitspotentials wie z. B. bei dem Betäubungsmittel Natriumoxybat wurden in allen 3 Studien Entzugserscheinungen gemäß DSM-IV als patientenrelevanter Endpunkt erhoben. Es gab am Ende der Studien keine Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten zwischen den Behandlungsgruppen. In HARMONY I und HARMONY CTP gab es keinen Patienten im Pitolisant-Arm mit Entzugserscheinungen gemäß DSM-IV, wohingegen es 3 Patienten im Modafinil-Arm (HARMONY I) und 1 Patient im Placebo-Arm (HARMONY CTP) gab. In HARMONY Ibis gab es in jedem Behandlungsarm jeweils 1 Patienten mit Entzugserscheinungen gemäß DSM-IV.

Generell ist beim Vergleich der verschiedenen Sicherheitsaspekte von Pitolisant mit Modafinil zu beachten, dass ein Selektionseffekt nicht auszuschließen ist, da es sich bei den eingeschlossenen Patienten der Studien HARMONY I und HARMONY Ibis nicht um therapienaive Patienten handelt. Patienten mit bekannten schweren Nebenwirkungen unter Modafinil wollten vermutlich bzw. durften gemäß Ein- und Ausschlusskriterien nicht an den Studien teilnehmen. Durch diese Selektion ist anzunehmen, dass insbesondere Patienten, die Modafinil gut vertragen, in die Studie eingeschlossen wurden und somit eine Verzerrung hinsichtlich der Sicherheit zugunsten von Modafinil vorliegen könnte.

Zusammenfassung

In der Gesamtschau der Ergebnisse erweist sich Pitolisant als wirksames Arzneimittel zur Behandlung der Leitsymptome der Narkolepsie, der exzessiven Tagesschläfrigkeit und der Kataplexie. Bei Pitolisant handelt es sich zudem um ein sehr gut verträgliches und sicheres Arzneimittel. Die meisten Therapie-bedingten unerwünschten Ereignisse wurden als mild bis moderat eingestuft und es ergaben sich keine Hinweise auf negative Effekte hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit, Schwere von depressiven Symptomen und Entzugserscheinungen gemäß DSM-IV.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel

gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Es wurden im Rahmen dieses Nutzendossiers keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Es wurden im Rahmen dieses Nutzendossiers keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-79: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-80: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Es wurden im Rahmen dieses Nutzendossiers keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurden im Rahmen dieses Nutzendossiers keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1.1)
<Studie 1>	

Es wurden im Rahmen dieses Nutzendossiers keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurden im Rahmen dieses Nutzendossiers keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.6.

Es wurden im Rahmen dieses Nutzendossiers keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*

- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Es wurden im Rahmen dieses Nutzendossiers keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-84: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Es wurden im Rahmen dieses Nutzendossiers keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-86: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Es wurden im Rahmen dieses Nutzendossiers keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurden im Rahmen dieses Nutzendossiers keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.6.

Es wurden im Rahmen dieses Nutzendossiers keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend werden Studien benannt, die keine RCT waren, die aber zur Zulassung begründende Studien waren. Die Darstellung beschränkt sich auf die Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des Anwendungsgebietes „bei Erwachsenen zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie“ durchgeführt wurden. Studien, die bereits im Abschnitt 4.3.1.2 beschrieben sind, werden hier nicht dargestellt.

Tabelle 4-87: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers zur Darstellung weiterer Untersuchungen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
HARMONY III	ja	ja	laufend, es werden aber keine neuen Studienteilnehmer rekrutiert	12 Monate	Pitolisant

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-87 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-87 bilden den Studienstatus zum 01.06.2016 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-88 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-88: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	-

Die in der Tabelle 4-87 genannte Studie HARMONY III wurde für die Nutzenbewertung herangezogen.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Die Nutzenbewertung von Pitolisant basiert auf der die Zulassung begründenden Studien HARMONY I, HARMONY Ibis, HARMONY CTP und HARMONY III.

Zur Vollständigkeit wird dennoch eine bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt. Nachfolgend ist das Flussdiagramm für diese Recherche dargestellt. Die Dokumentation der verwendeten Suchstrategien und der primären Trefferzahlen befinden sich in Anhang 4-A. Das Einschlusskriterium E5 wurde dementsprechend angepasst: „randomisierte kontrollierte Studien“ wurde für die vorliegende Suche nach weiteren Untersuchungen aus dem Kriterium gestrichen (Tabelle 4-5).

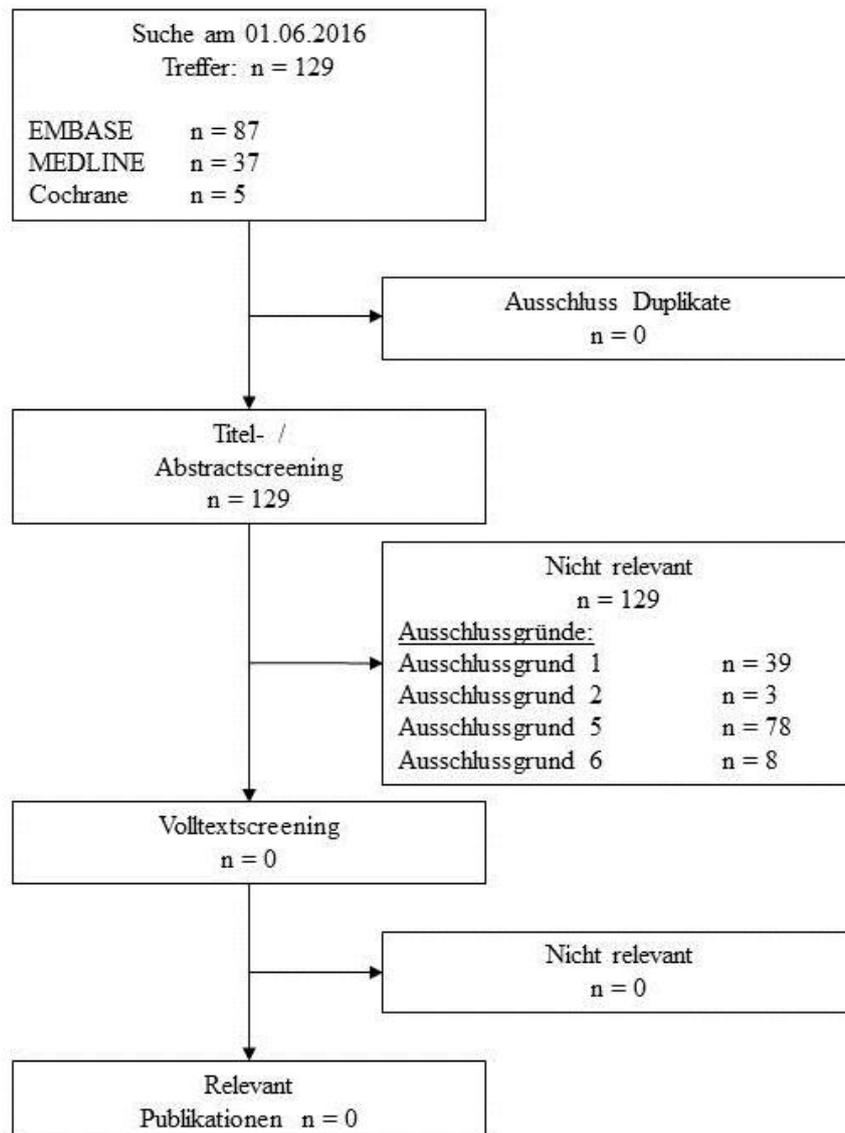


Abbildung 4-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografischen Literaturrecherchen wurden am 01.06.2016 durchgeführt und liegen somit zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dokumentes nicht länger als 3 Monate zurück.

Nach Ausschluss der Dubletten und nicht relevanter Publikationen anhand von Titel und/oder Abstract mittels der zuvor definierten Ein- und Ausschlusskriterien wurde keine relevante Publikation identifiziert.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-89: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
HARMONY III	Clinicaltrials.gov [58] EU CTR [59] WHO ICTRP [60]	ja	nein	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-89 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-89 bilden den Studienstatus zum 01.06.2016 ab.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der nachfolgenden Tabelle ist der aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3) resultierender Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

Tabelle 4-90: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
nicht zutreffend						
nicht-kontrolliert, einarmig						
HARMO NY III	ja	ja	nein	ja [57]	ja [58-60]	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-91: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
HARMONY III	Open-Label Studiendesign, multizentrisch, einarmig	<ul style="list-style-type: none"> Männliche und weibliche Patienten ≥ 18 Jahre Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie EDS ≥ 12 	Pitolisant (n= 104)	12 Monate (Langzeitbehandlung in Frankreich bis zum Markteintritt)	<p>8 Studienzentren: 7 Frankreich, 1 Ungarn</p> <p>Datum des ersten aufgenommenen Patienten: 05/ 2011</p> <p>Datum des letzten Patienten, der den ersten 12-monatigen Behandlungszeitraum abgeschlossen hat: 10/ 2013</p> <p>Datum des letzten Patienten, der die Extension abgeschlossen hat: laufende Studie in Frankreich (verlängerte Follow-up bis zur Kommerzialisierung)</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Auftreten von unerwünschten Ereignissen und Inzidenz der am häufigsten vorkommenden unerwünschten Ereignissen</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> Weitere Sicherheitsendpunkte (u.a. BDI, EKG) Epworth Sleepiness Scale (ESS) EQ-5D; Schlafstagebücher (Frequenz der Kataplexie-Attacken)</p>

Tabelle 4-92: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Pitolisant	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
HARMONY III	Je nach Verträglichkeit und Wirksamkeit 5 mg, 10 mg, 20 mg oder 40 mg Pitolisant einmal täglich.	Während der Studie war die Einnahme anderer Arzneimittel im Anwendungsgebiet der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie erlaubt (u. a. Modafinil, Methylphenidat).

Tabelle 4-93: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter Jahre Median (Spanne)	Ge- schlecht männlich n (%)	Krankengeschichte von assoziierten Symptomen				Kranken- geschichte Kataplexi e n (%)
				Schlafpa- ralysen	Halluzina- tionen	Automati- sches Verhalte- n	Dyssomni- e	
				n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
HARMONY III								
Gesamt	102	35,70 (18; 69)	45 (44,1)	50 (49,0)	60 (58,8)	46 (45,1)	54 (52,9)	75 (73,5)
Therapienaive Patienten	86	36,13 (18; 69)	38 (44,2)	43 (50,0)	50 (58,1)	37 (43,0)	40 (46,5)	63 (73,3)
ATU	16	33,82 (18; 58)	7 (43,8)	7 (43,8)	10 (62,5)	9 (56,3)	9 (56,3)	12 (75,0)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; V: Visite; ATU: Autorisation temporaires d'utilisation								
^a Daten wurden nicht erhoben.								

Tabelle 4-94: Baseline-Werte der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Baseline					
		ESS ^a		EQ-5D ^b VAS		BDI-SF ^b	
		n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)
HARMONY III							
Gesamt	102	102	16,4 (3,4)	100	65,5 (16,2)	100	4,3 (4,2)
Therapienaive Patienten	86	86	16,8 (3,3)	84	64,5 (16,3)	84	4,4 (4,3)
ATU	16	16	14,6 (3,3)	16	72,4 (13,5)	16	3,5 (3,4)
MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; V: Visite, ATU: Autorisation temporaires d'utilisation							
^a ESS-Wert zum Zeitpunkt V1 (Screening)							
^b Zum Zeitpunkt V2 (Aufnahme in die Studie)							

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

HARMONY III

Studiendesign

Bei der Phase III-Zulassungsstudie HARMONY III handelt es sich um eine multizentrische, einarmige, offene Studie. Das primäre Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit der Langzeitbehandlung mit Pitolisant in der Behandlung der exzessiven Tagesschläfrigkeit bei Patienten mit Narkolepsie über 12 Monate. In Frankreich wurde eine verlängerte Behandlung und Nachbeobachtung bis zum Markteintritt gewährleistet (ATU). In Ungarn endete die Studie wie geplant nach 12 Monaten der Behandlung.

Eingeschlossen wurden alle Männer und Frauen mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie, die 18 Jahre oder älter waren. Die Diagnose einer Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie erfolgte anhand der ICSD-2 Kriterien: Die Patienten leiden unter übermäßiger Tagesschläfrigkeit und plötzlicher Muskelschwäche, die durch Emotionen ausgelöst wird. Die Tagesschläfrigkeit tritt nahezu täglich seit mindestens drei Monaten auf. Sofern keine plötzliche Muskelschwäche vorliegt bzw. sofern dies unklar war, sollte die Tagesschläfrigkeit nahezu täglich seit mindestens drei Monaten auftreten. Zudem musste die Diagnose durch eine validierte Polysomnographie über Nacht (mindestens 6 Stunden) gefolgt durch einen Multiplen Schlaf-Latenz-Test (MSLT) bestätigt werden. Der ESS Score zu Baseline sollte ≥ 14 sein (Mittelwert aus der ersten Messung zu D-7 und zu D0).

In HARMONY III konnten Patienten eingeschlossen werden, die, sofern sie die Einschlusskriterien erfüllten:

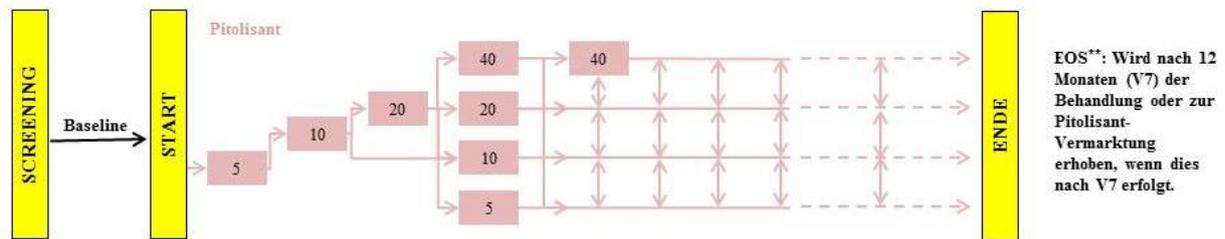
- a. Zu dem damaligen Zeitpunkt noch an keiner der Studien zu Pitolisant teilgenommen haben (Therapienaive Patienten) oder
- b. bereits an HARMONY I, HARMONY Ibis oder an den Pilotstudien P05-03 oder P06-06 teilgenommen haben oder
- c. die am französischen ATU Programm teilnehmen.

Im Rahmen der Studie war die Einnahme anderer Stimulantien wie Modafinil oder Methylphenidat erlaubt, so dass einige Patienten Pitolisant als *add-on* Therapie erhielten.

Die Studie beinhaltete für therapienaive Patienten und Patienten, die zuvor an einer RCT mit Pitolisant teilgenommen hatten, eine 1-wöchige Baseline-Phase ohne Studienmedikation. Die Behandlung startete mit einer individuellen, 4-wöchigen Titrationsphase. In der ersten Woche (*Day* D1 bis D7) erhielten alle Patienten 5 mg Pitolisant einmal täglich (1/4 der 20 mg Tablette), von D8 bis D14 10 mg Pitolisant einmal täglich und bei guter Verträglichkeit von D15 bis D21 20 mg Pitolisant einmal täglich. Zu D21 konnte eine Dosisänderung auf Grundlage des individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses vorgenommen werden (5, 10, 20 mg). Nach einer weiteren Woche (1 Monat Behandlung) konnte eine weitere individuelle Anpassung erfolgen (5, 10, 20 mg). Eine Erhöhung der Dosis auf 40 mg Pitolisant einmal täglich war zudem möglich, sofern ein Patient mindestens zwei Wochen 20 mg Pitolisant erhielt, aber eine zufriedenstellende Wirksamkeit erzielte. Anschließend konnte die Dosierung zu V4 (3 Monate Behandlung), V5 (6 Monate Behandlung), V6 (9 Monate Behandlung) und V7 (12 Monate Behandlung) je nach Verträglichkeit und Wirksamkeit und im Ermessen des Prüfarztes angepasst werden (5, 10, 20 oder 40 mg einmal täglich). Patienten aus dem französischen ATU-Programm, die zum Zeitpunkt des Screening noch mit Pitolisant behandelt wurden, erhielten zu Beginn die vorangegangene Dosis ohne weitere Titration in den ersten 3 Wochen. Nach der 12-monatigen Behandlungsphase gab es für Patienten, die im französischen ATU-Programm aufgenommen wurde, alle 6 Monate einen Follow-up mit der Möglichkeit zu weiteren Dosisanpassungen je nach Verträglichkeit und Wirksamkeit und im Ermessen des Prüfarztes (5, 10, 20 oder 40 mg einmal täglich). Neben den Erhebungszeitpunkten in den Prüfarzten erfolgten im Studienverlauf telefonische Kontakte, die 8 Tage vor den geplanten Visits bzw. Erhebungszeitpunkten stattfanden, um die Patienten an das Ausfüllen des Patiententagebuchs zu erinnern.

Naive Patienten/ oder Patienten aus anderen Pitolisant-Studien

V1	V2	T2	V3	V4	V5	V6	V7	Follow Up	EOS**
D-7	D0	D21	1M	3M	6M	9M	12M	alle 6M	



ATU-Patienten

V1 = V2	T2	V3	V4	V5	V6	V7	Follow Up	EOS**
D0	D21	1M	3M	6M	9M	12M	alle 6M	

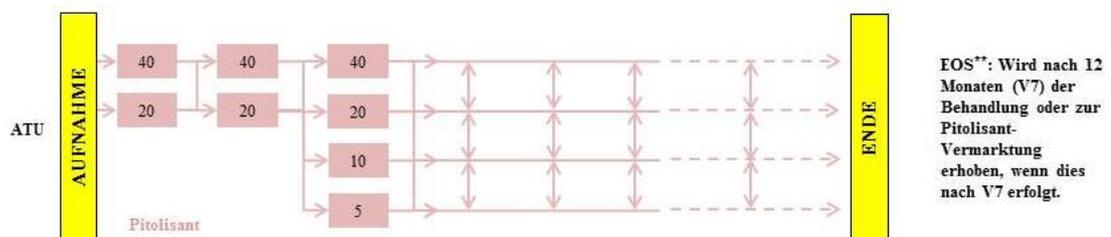


Abbildung 4-8: Studiendesign von HARMONY III

Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 104 Patienten für HARMONY III eingeschlossen, von denen 102 Patienten die Studienmedikation erhielten. Es handelte sich dabei um 86 therapienaive Patienten und 16 Patienten aus dem französischen ATU. Insgesamt beendeten 68 Patienten die 12 Monate Langzeitbehandlung und 34 Patienten brachen die Studie vorzeitig ab.

Die Charakteristika der Studienpopulationen von HARMONY III sind in Tabelle 4-92 und Tabelle 4-91 dargestellt. Die Geschlechterverteilung war ausgeglichen und das mediane Durchschnittsalter lag bei 36 Jahren. Die Mehrzahl der Patienten hatten Kataplexie (74 %). Der mittlere ESS Score zu Baseline lag bei 16, wobei Patienten aus dem ATU einen Score von 16,8 und therapienaive Patienten einen Wert von 16,8 aufwiesen. Der mittlere EQ-5D VAS lag bei 66 und der mittlere BDI lag bei 5. Zum Einschluss nahmen 44 Patienten (43,1 %) Arzneimittel zur Behandlung der Tagesschläfrigkeit oder Kataplexie ein. Bei den am häufigsten eingenommenen Arzneimitteln handelt es sich um Methylphenidat (16,7 %), Modafinil (16,7 %) und Venlafaxin (9,8 %). Acht Patienten (7,8 %) nahmen Natriumoxybat ein.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie HARMONY III wurde in insgesamt 8 Studienzentren, wovon 7 Studienzentren in Frankreich waren, durchgeführt. Es ergaben sich keine Hinweise, die gegen die Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weiteren Untersuchungen auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-95: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
HARMONY III	nein ^a	nein ^a	nein ^a	nein ^a	ja	ja	hoch

^a Es handelt sich um eine einarmige, offene Studie.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die vorliegende Bewertung des Verzerrungspotentials begründet sich auf der Auswertung der Studienmethodik in Anhang 4-E sowie auf den in Anhang 4-F dargestellten Bögen zur Bewertung des Verzerrungspotentials.

Bei der Studie HARMONY III handelt es sich um eine einarmige Studie. Demnach waren weder die Patienten noch die behandelnden Personen und Endpunkterheber verblindet. Weiterhin gab es keine Vergleichsgruppe. Die statistischen Analysen wurden wie geplant durchgeführt und alle Ergebnisse wurden im Clinical Study Report dargestellt. Insgesamt ergibt sich aufgrund des einarmigen Studiendesigns ein Hinweis auf ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die eingeschlossene Studie.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-96: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt-kategorie	Bezeichnung des Endpunktes	HARMONY III
Mortalität	Mortalität	- ^a
Morbidität	Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels <ul style="list-style-type: none"> • Epworth Sleepiness Scale (ESS) • Multiple Wachbleibetest (MWT) 	X -
	Reduktion der täglichen bzw. wöchentlichen Kataplexie-Rate	X
	Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D	X
Lebensqualität	^{-b}	- ^b
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse	X
	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse <ul style="list-style-type: none"> • Elektrokardiogramm (EKG) • Depression (Beck Depression Inventory Short-Form, BDI-SF) • Entzugserscheinungen (DSM-IV) 	X X -
<p>a: Mortalität wurde im Rahmen der Sicherheit in allen Studien erhoben (Anzahl der Todesfälle während der Studie)</p> <p>b: Krankheitsspezifische Messinstrumente zur Lebensqualität liegen nicht vor.</p> <p>x: Endpunkt wurde erhoben.</p> <p>-: Endpunkt wurde nicht erhoben.</p>		

4.3.2.3.1 Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels Epworth Sleepiness Scale (ESS) – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-97: Operationalisierung von Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels Epworth Sleepiness Scale (ESS) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
HARMONY III	<p>ESS ist ein selbst auszufüllender Fragebogen, der für 8 typische Alltagssituationen die Wahrscheinlichkeit misst um einzunicken bzw. einzuschlafen. Es wird unterschieden zwischen keiner (0 Punkte), einer geringen (1 Punkt), einer mittleren (2 Punkte) und einer hohen (3 Punkte) Wahrscheinlichkeit einzunicken. Zur Auswertung des Fragebogens wird die Summe der Einzelantworten berechnet, d. h. der Gesamtwert kann zwischen 0 und 24 liegen. Ein Gesamtwert > 10 wird als erhöhte Tagesschläfrigkeit und somit als abnormal bewertet. Bei den 8 Alltagssituationen handelt es sich um:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Im Stuhl sitzen und lesen 2) Beim Fernsehen 3) Inaktiv bei einer Veranstaltung sitzend (Kino, Theater, Treffen) 4) Als Mitfahrer im Auto oder in öffentlichen Verkehrsmitteln für mindestens 1 Stunde ohne Pause 5) Beim Hinlegen nachmittags 6) Während einer Unterhaltung 7) Beim Sitzen nach dem Mittagessen 8) In einem Auto, welches für ein paar Minuten an der Ampel hält. <p>Die Bewertung der Wirksamkeit wird als Änderung auf der ESS von der Baseline berechnet und als Responder-Analyse ausgewertet.</p> <p>ESS wurde zu den Erhebungszeitpunkten bzw. Visit V1, V2, V3, V4, V5, V6 und V7 erhoben und anschließend für Patienten aus Frankreich alle 6 Monate bis zum Markteintritt von Pitolisant.</p> <p><u>Responder-Analyse:</u></p> <p>Das Ziel der Responder-Analyse ist eine erhöhte Responder-Rate zum Studienende zugunsten von Pitolisant im Vergleich zu Placebo und Modafinil zu zeigen. Die Responder-Verhältnisse wurden für jede Behandlungsgruppe berechnet, wobei ein Patient als Responder betrachtet wird, wenn zum Ende der Behandlungsphase $ESS \leq 10$ erreicht wird oder $ESS_{\text{final}} - ESS_{\text{baseline}} \geq 3$ ist.</p> <p>Wenn ein oder mehrere Item-Scores fehlten, wurde das entsprechende ESS-Ergebnis als ungültig bewertet, da es ist nicht möglich, fehlende ESS-Punkte zu interpolieren.¹⁶</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die

¹⁶ <http://epworthsleepinessscale.com/about-epworth-sleepiness/>

Bei der Studie HARMONY III handelt es sich um eine einarmige, offene Studie und eine Einschätzung des Verzerrungspotentials ist somit nicht zielführend. Generell muss aber bei diesem Studiendesign von einem potenziell hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden. Eine Beurteilung der Umsetzung des ITT-Prinzips ist ebenfalls nicht möglich, da alle Patienten mit Pitolisant behandelt werden. Eine Verblindung liegt nicht vor und ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns nicht notwendig. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der patientenrelevante Endpunkt „Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels ESS“ beschreibt eine Verbesserung der exzessiven Tagesschläfrigkeit in 8 typischen Alltagssituationen, die mittels eines selbst auszufüllenden Fragebogens erhoben wird, und die Wahrscheinlichkeit misst in diesen Situationen einzunicken bzw. einzuschlafen. Die Ergebnisse der HARMONY III Studie werden im Folgenden deskriptiv dargestellt.

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels Epworth Sleepiness Scale (ESS) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Pitolisant (N)	Baseline ^a	Final ^b	Änderung der Baseline zu Final
	n MW (SD)	n MW (SD)	MW (SD) (absolut) %
ESS-Score			
Gesamt (N=68)	n=68 16,44 (4,00)	n=68 12,13 (5,28)	-4,31 (4,80) -26
Therapienaive Patienten (N=52)	n=52 17,46 (3,10)	n=52 12,21 (5,38)	-5,25 (4,84) -30
ATU (N=16)	n=16 13,13 (4,84)	n=16 11,88 (5,12)	-1,25 (3,24) -9,5
ATU: Autorisation temporaires d'utilisation; ESS: Epworth Sleepiness Scale; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; V: Visit bzw. Erhebungszeitpunkt. ^a Baseline = V2 (Wenn der ESS Score zu Baseline nicht vorlag, wurde der ESS Score vom Screening (V1) herangezogen.) ^b Final = V7 (letzter erhobener Zeitpunkt, 12 Monate nach Studienbeginn) Wenn V7 fehlte, wurde der fehlende Wert durch LOCF ersetzt.			

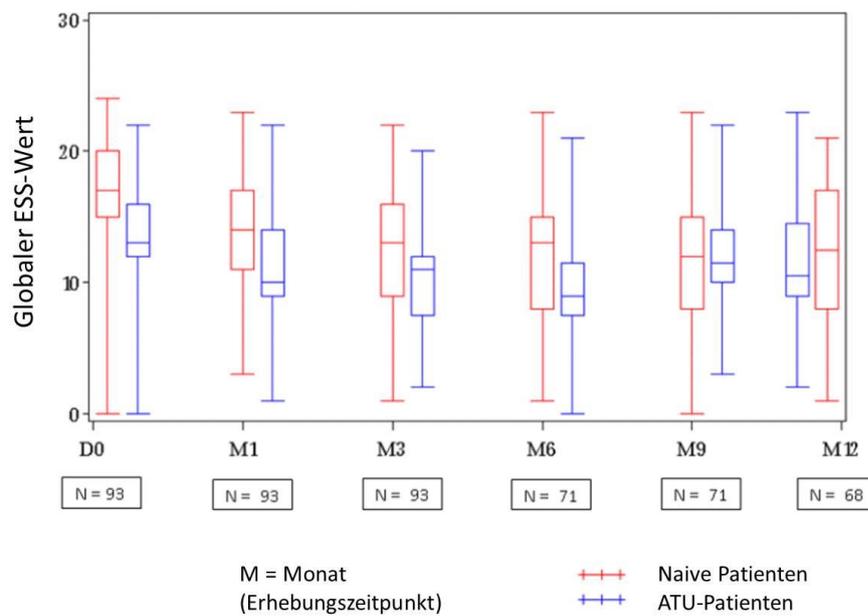


Abbildung 4-9: Box-Plot der ESS-Werte über die Studiendauer (ohne Ersetzung fehlender Werte)

Nach 12-monatiger Behandlungsphase mit Pitolisant zeigte sich eine deutliche Abnahme der Tagesschläfrigkeit, die mittels ESS erhoben wurde. Die mittlere Änderung des ESS-Wertes von Baseline zu Final lag bei -4,31. Patienten, die vor der Studie noch nicht mit Pitolisant behandelt wurden, zeigten dabei eine größere Abnahme (-5,25) als Patienten, die aus dem ATU-Programm eingeschlossen wurden und bereits Pitolisant erhielten (-1,25). Diese Daten weisen darauf hin, dass Patienten unter Verwendung von Pitolisant ein geringeres Risiko haben in bestimmten Alltagssituationen einzuschlafen. Die vorliegenden Ergebnisse unterstützen die Langzeitwirkung von Pitolisant hinsichtlich der Verbesserung der Tagesschläfrigkeit, die auch in Abbildung 4-9 dargestellt wird. Die Abbildung zeigt, dass die ESS-Abnahme bereits nach dem ersten Behandlungsmonat eintrat, die im Laufe der Behandlungsphase auf vergleichbarem Niveau blieb.

Tabelle 4-99: Ergebnisse der Responder-Analyse für den Endpunkt Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels Epworth Sleepiness Scale (ESS) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Responder	Gesamt (N=102)	Therapienaive Patienten (N=86)	ATU (N=16)
ESS ≤ 10 oder ESS_{BL-F} ≥ 3			
V3 (1 Monat)			
n	n=93	n=82	n=11
Patienten (%)	50 (53,8)	43 (52,4)	7 (63,6)
V7 (12 Monate)			
n	n=68	n=52	n=16
Patienten (%)	44 (64,7)	36 (69,2)	8 (50,0)
ATU: Autorisation temporaires d'utilisation; BL: Baseline, F: Final; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; V = Visit bzw. Erhebungszeitpunkt.			

Tabelle 4-99 zeigt die Anzahl der Patienten, die nach 12-monatiger Behandlung mit Pitolisant das Responder-Kriterium „ESS ≤ 10 oder ESS_{BL-F} ≥ 3“ erfüllten. Nach 1-monatiger Behandlungsphase erfüllte etwa die Hälfte der Patienten das Responder-Kriterium und nach 12-monatiger Behandlung waren es etwa zwei Drittel der Patienten. Die Ergebnisse der Responder-Analyse bestätigen die deutliche Abnahme der Tagesschläfrigkeit unter Verwendung von Pitolisant, die auch über einen längeren Zeitraum bestehen bleibt.

4.3.2.3.2 Reduktion der täglichen Kataplexie-Rate (DRC) – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-100: Operationalisierung von Reduktion der täglichen Kataplexie-Rate (DRC) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
HARMONY III	<p><u>Patiententagebuch zur Erfassung der täglichen Kataplexie-Rate (DCR)</u></p> <p>Es wurden Patiententagebücher verwendet, um die subjektive Bewertung von jedem Patienten in Bezug auf ihre Symptome der Narkolepsie als sekundären Endpunkt zu erfassen.</p> <p>Bei dem Tagebuch handelte es sich um einen patientengeführtes, elektronisches Tagebuch, welches mittels Assistek (http://www.assistek.com) entwickelt wurde (Touchscreen Tablet). Die Datenerhebung und -übermittlung erfolgte nach den Richtlinien der EMEA und FDA (21CFR Part 11).</p> <p>Beim ersten Besuch wurden die Patienten in die Handhabung des Tagebuches, einschließlich der genauen Definitionen einer totalen bzw. partiellen Kataplexie, durch den Prüfarzt eingewiesen. Kataplexie wurde definiert als plötzliche Muskelschwäche, ausgelöst durch emotionale Faktoren, während der Patient völlig klar und bei Bewusstsein ist; d. h. der Patient befindet sich nicht in einer Schlafattacke oder einem Sekundenschlaf.</p> <p>Eine totale Kataplexie war vorhanden, wenn alle quergestreiften Muskeln betroffen waren, der Patient die Haltung verlor und auf den Boden fiel. Eine partielle Kataplexie war vorhanden, wenn der Anfall auf die Gesichtsmuskeln oder auf die oberen oder unteren Extremitäten beschränkt war, was zu Herabfallen des Kopfes, Kieferöffnung, Zusammensacken der Knie oder Fallenlassen von Gegenständen führte.</p> <p>Nur Patienten, die mindestens eine Kataplexie zu Baseline oder während der Behandlungsphase hatten, wurden in die Analyse eingeschlossen. Die tägliche Kataplexie-Rate (<i>daily cataplexy rate</i>, DCR) wurde aus dem Quotienten der Anzahl der Kataplexie-Attacken in einer bestimmten Periode und der Anzahl der Tage dieser Periode berechnet.</p> <p>Der Patienten wurde angewiesen die Informationen morgens oder abends über einen Zeitraum von 24 Stunden während der 7 Tage vor jedem geplanten Erhebungszeitpunkt in das Patiententagebuch einzutragen.</p> <p>Folgende Parameter wurden dabei erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tägliche und wöchentliche Anzahl der totalen Kataplexie-Attacken <p>Der Patient sollte das Tagebuch zu jedem Erhebungszeitpunkt mitbringen. Der Prüfarzt besprach die Einträge im Tagebuch mit dem Patienten und wertete die Ergebnisse aus.</p> <p>Die mittlere Anzahl von totalen und partiellen Kataplexien wird betrachtet.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie HARMONY III handelt es sich um eine einarmige, offene Studie und eine Einschätzung des Verzerrungspotentials ist somit nicht zielführend. Generell muss aber bei diesem Studiendesign von einem potenziell hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden. Eine Beurteilung der Umsetzung des ITT-Prinzips ist ebenfalls nicht möglich, da alle Patienten mit Pitolisant behandelt werden. Eine Verblindung liegt nicht vor und ist aufgrund

des einarmigen Studiendesigns nicht notwendig. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Bei dem patientenrelevanten Endpunkt „Reduktion der täglichen (DCR) Kataplexie-Rate“ wird das zweite Leitsymptom der Narkolepsie, die Kataplexie, mittels eines patientengeführten Schlaftagebuchs erhoben. Es sollten die Anzahl der totalen und partiellen Kataplexien über einen Zeitraum während der 7 Tage vor dem geplanten Erhebungszeitpunkt in ein Patiententagebuch eingetragen werden. Die Ergebnisse der einarmigen Studie HARMONY III werden im Folgenden deskriptiv dargestellt.

Tabelle 4-101: Ergebnisse für die Reduktion der täglichen Kataplexie-Rate (DRC) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Pitolisant (N)	Baseline ^a	Final ^b	Änderung der Baseline zu Final
	n MW (SD)	n MW (SD)	MW (SD) (absolut) %
Tägliche <u>totale</u> Kataplexie-Rate			
Gesamt (N=43)	n=43 0,33 (1,59)	n=43 0,08 (0,30)	-0,25 (1,37) -76,0
Therapienaive Patienten (N=42)	n=42 0,34 (1,61)	n=42 0,08 (0,31)	-0,25 (1,38) -73,0
ATU (N=1)	n=1 0	n=1 0	0
Tägliche <u>partielle</u> Kataplexie-Rate			
Gesamt (N=43)	n=43 0,77 (2,03)	n=43 0,27 (0,53)	-0,49 (1,94) -64,0
Therapienaive Patienten (N=42)	n=42 0,76 (2,05)	n=42 0,27 (0,53)	-0,49 (1,96) -64,0
ATU (N=1)	n=1 1,10 (-)	n=1 0,57 (-)	-0,53 (-) -48,0
ATU: Autorisation temporaires d'utilisation; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; V: Visit bzw. Erhebungszeitpunkt.			
^a Baseline = V2			
^b Final = V7 (letzter erhobener Zeitraum, 12 Monaten nach Studienbeginn)			

Die Auswahl der Patienten für den Endpunkt tägliche Kataplexie-Rate unterschied sich von den anderen Endpunkten, da nicht alle Patienten Kataplexien in der Studie HARMONY III hatten. Das Auswahlkriterium für die Patienten war, dass mindestens eine Episode von

Kataplexien während der Baseline- oder der Follow-up-Periode beobachtet wurde. Dabei handelt es sich um 43 Patienten (Therapienaive Patienten: n = 42, ATU-Programm: n = 1).

Die Anzahl der täglichen totalen Kataplexie-Episoden nahm von Baseline zu Studienende bzw. nach 12 Monaten um 76 % ab und die Anzahl der täglichen partiellen Kataplexie-Episoden um 64 %. Dieses Ergebnis stützt sich insbesondere auf die Ergebnisse der Patienten, die vor der Studie noch nicht mit Pitolisant behandelt wurden. Es gab nur einen Patienten aus dem ATU-Programm, der Kataplexie-Attacken im Laufe der Studie zeigte. Diese Ergebnisse bestätigen die anti-kataplektische Wirkung von Pitolisant und zeigen, dass diese Wirkung auch über einen längeren Zeitraum bestehen bleibt.

4.3.2.3.3 Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-102: Operationalisierung von Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ5D – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
HARMONY III	<p>EQ-5D ist ein validierter selbstberichtender Fragebogen zur Lebensqualität, entwickelt von der EuroQoL Group Foundation. Der Fragebogen setzt sich aus einem deskriptiven (Euro-QoL-5 Dimensions-3 Level [EQ-5D-3L] Health Index Score) und einer visuellen Analogskala (<i>visual analogue scale</i>, VAS) zusammen (EQ-5D VAS-Score)</p> <p>Die 5 Dimensionen umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beweglichkeit/Mobilität • Selbstversorgung • Alltägliche Tätigkeiten • Schmerz/körperliche Beschwerden • Angst/Depression <p>mit je 3 Antwortleveln (keine Probleme, einige Probleme, extreme Probleme).</p> <p>Über den visuellen EQ-5D VAS-Score bewertet der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlecht möglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand).</p> <p>EQ-5D wurde zu den Erhebungszeitpunkten bzw. Visit V1, V2, V3, V4, V5, V6 und V7 erhoben und anschließend für Patienten aus Frankreich alle 6 Monate bis zum Markteintritt von Pitolisant.</p> <p>Es wurde die Änderung von Baseline zu Studienende betrachtet.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie HARMONY III handelt es sich um eine einarmige, offene Studie und eine Einschätzung des Verzerrungspotentials ist somit nicht zielführend. Generell muss aber bei diesem Studiendesign von einem potenziell hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden. Eine Beurteilung der Umsetzung des ITT-Prinzips ist ebenfalls nicht möglich, da alle Patienten mit Pitolisant behandelt werden. Eine Verblindung liegt nicht vor und ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns nicht notwendig. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

EQ-5D ist ein validierter, etablierter, generischer Fragebogen zur Erfassung des indikationsunabhängigen Gesundheitszustands. Über den visuellen EQ-5D VAS-Score bewertet der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlecht möglicher Gesundheitszustand) und 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand). Mittels EQ-5D 3L lassen sich fünf verschiedene Dimensionen, die Hauptaspekte der Lebensqualität widerspiegeln, mittels drei Stufen bzw. Levels als Antwortmöglichkeiten erfassen. Im Folgenden werden die Ergebnisse für HARMONY III deskriptiv dargestellt.

Ergebnisse EQ-5D VAS

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Pitolisant (N)	Baseline ^a	Final ^b	Änderung der Baseline zu Final
	n MW (SD)	n MW (SD)	MW (SD) (absolut) %
EQ-5D VAS			
Gesamt (N=68)	n=68 65,5 (16,1)	n=68 72,4 (16,3)	6,8 (15,4) 10,0
Therapienaive Patienten (N=52)	n=52 64,3 (15,9)	n=52 73,5 (17,5)	9,2 (15,4) 14,0
ATU (N=16)	n=16 69,6 (16,7)	n=16 68,8 (11,4)	-0,8 (12,7) -1,0
ATU: Autorisation temporaires d'utilisation; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; V: Visit bzw. Erhebungszeitpunkt; VAS: Visual analogue scale.			
^a Baseline = V2 (Wenn die Werte zu Baseline nicht vorlagen, wurden die Werte vom Screening (V1) herangezogen.)			
^b Final = V7 (letzter erhobener Zeitraum, 12 Monaten nach Studienbeginn)			

Die Auswertung des Gesundheitsstatus mit EQ-5D VAS zeigte in der Gesamtbetrachtung eine deutliche Verbesserung unter der Langzeitverwendung von Pitolisant. Die Verbesserung war insbesondere in Teilpopulation der therapienaiven Patienten zu beobachten. In der

Untergruppe von ATU-Patienten blieb der Gesundheitszustand während des gesamten 12-monatigen Behandlungszeitraums stabil (siehe auch Abbildung 4-10).

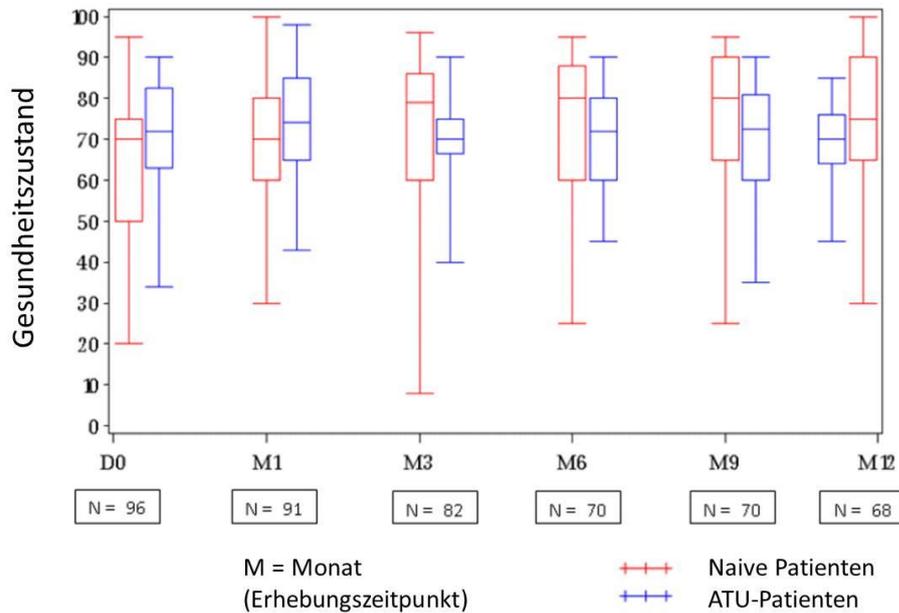


Abbildung 4-10: Box-Plot des EQ-5D VAS über die Studiendauer

Ergebnisse EQ-5D 3L

Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D 3L zu Studienbeginn – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EQ-5D 3L zu D0 bzw. V2	Therapienaive Patienten N = 86	ATU-Patienten N = 12	Gesamt N = 98
Beweglichkeit/Mobilität			
n	84	12	96
Fehlende Werte	2	0	2
Ich habe keine Probleme herumzugehen	72 (85,7 %)	12 (100 %)	84 (87,5 %)
Ich habe einige Probleme herumzugehen	12 (14,3 %)	-	12 (12,5 %)
Selbstversorgung			
n	84	12	96
Fehlende Werte	2	0	2
Ich habe keine Probleme, für mich selbst zu sorgen	80 (95,2 %)	11 (91,7 %)	91 (94,8 %)
Ich habe einige Probleme, mich selbst zu waschen oder mich anzuziehen	4 (4,8 %)	1 (8,3 %)	5 (5,2 %)
alltägliche Tätigkeiten			
n	84	12	96
Fehlende Werte	2	0	2
Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen	34 (40,5 %)	8 (66,7 %)	42 (43,8 %)
Ich habe einige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen	49 (58,3 %)	4 (33,3 %)	53 (55,2 %)
Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen	1 (1,2 %)	-	1 (1,0 %)
Schmerzen/Körperliche Beschwerden			
n	84	12	96
Fehlende Werte	2	0	2
Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden	52 (61,9 %)	6 (50,0 %)	58 (60,4 %)
Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden	28 (33,3 %)	6 (50,0 %)	34 (35,4 %)
Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden	4 (4,8 %)	-	4 (4,2 %)
Angst/Niedergeschlagenheit			
n	84	12	96
Fehlende Werte	2	0	2
Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert	59 (70,2 %)	7 (58,3 %)	66 (68,8 %)
Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert	23 (27,4 %)	5 (41,7 %)	28 (29,2 %)
Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert	2 (2,4 %)	-	2 (2,1 %)
ATU: Autorisation temporaires d'utilisation; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende			

Werte vorlagen; V: Visit bzw. Erhebungszeitpunkt.

Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D 3L nach 12-monatiger Behandlungsphase (V7) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EQ-5D 3L zu V7	Therapienaive Patienten N = 52	ATU-Patienten N = 16	Gesamt N = 68
Beweglichkeit/Mobilität			
n	52	16	68
Fehlende Werte	0	0	0
Ich habe keine Probleme herumzugehen	44 (84,6 %)	13 (81,3 %)	57 (83,8 %)
Ich habe einige Probleme herumzugehen	8 (15,4 %)	3 (18,8 %)	11 (16,2 %)
Selbstversorgung			
n	52	16	68
Fehlende Werte	0	0	0
Ich habe keine Probleme, für mich selbst zu sorgen	51 (98,1 %)	15 (93,8 %)	66 (97,1 %)
Ich habe einige Probleme, mich selbst zu waschen oder mich anzuziehen	1 (1,9 %)	1 (6,3 %)	2 (2,9 %)
alltägliche Tätigkeiten			
n	52	16	68
Fehlende Werte	0	0	0
Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen	31 (59,6 %)	12 (75,0 %)	43 (63,2 %)
Ich habe einige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen	20 (38,5 %)	4 (25,0 %)	24 (35,3 %)
Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen	1 (1,9 %)	-	1 (1,5 %)
Schmerzen/Körperliche Beschwerden			
n	52	16	68
Fehlende Werte	0	0	0
Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden	30 (57,7 %)	8 (50,5 %)	38 (55,9 %)
Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden	21 (40,4 %)	7 (43,8 %)	28 (41,2 %)
Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden	1 (1,9 %)	1 (6,3 %)	2 (2,9 %)
Angst/Niedergeschlagenheit			
n	52	16	68
Fehlende Werte	0	0	0
Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert	36 (69,2 %)	8 (50,0 %)	44 (64,7 %)
Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert	16 (30,8 %)	7 (43,8 %)	23 (33,8 %)

Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert	-	1 (6,3 %)	1 (1,5 %)
ATU: Autorisation temporaires d'utilisation; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; V: Visit bzw. Erhebungszeitpunkt.			

Der EQ-5D 3L zeigte im Vergleich von Baseline (V2) zum Studienende (V7) nach 12-monatiger Behandlung mit Pitolisant, dass die Einschätzung bezüglich der Dimensionen „Beweglichkeit/Mobilität“, „Selbstversorgung“, „Schmerzen/körperliche Beschwerden“ sowie „Angst/Niedergeschlagenheit“ über die Studiendauer weitestgehend konstant blieb. In der Dimension „alltägliche Tätigkeiten“ zeigte sich sogar eine deutliche Verbesserung unter Verwendung von Pitolisant. So gaben zu Baseline 55 % der Patienten an, dass sie einige Probleme haben den alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen. Nach 12-monatiger Behandlung mit Pitolisant waren dies nur noch 35 % der Patienten und die deutliche Mehrheit (63 %) gab an, dass sie keine Probleme hatten den alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen. Zu Baseline waren dies nur 44 % der Patienten. Diese Ergebnisse unterstreichen, dass Pitolisant eine gut verträgliche und sichere Therapiealternative darstellt, die auch in der Langzeitbehandlung keine negativen Auswirkungen auf den Gesundheitszustand der Patienten hat und sogar in bestimmten Dimensionen den Gesundheitszustand verbessert.

4.3.2.3.4 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-106: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
HARMONY III	<p>Beobachtungszeitraum</p> <p>Die Beobachtungszeit beginnt ab dem Zeitpunkt, an dem der Patient seine/ihre Einwilligungserklärung erteilte bis zu einem Monat nach der letzten Medikamentenaufnahme. Jedes unerwünschte Ereignis das während des Beobachtungszeitraums durch den Prüfarzt beobachtet oder von dem Patienten berichtet wurde musste im CRF dokumentiert werden. Eine Weiterbeobachtung von UEs war erforderlich bis das Ereignis oder dessen Nachwirkung behoben oder auf ein akzeptable Niveau in Bezug auf die Meinung der Prüfarzte stabilisiert war, auch nach dem Abbruch der Therapie.</p> <p>Unerwünschtes Ereignis</p> <p>Gesamtrate sowie Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis während der Studie (vor und während der Behandlungsphase).</p> <p>Unerwünschte Ereignisse sind definiert als jede unerwünschte Veränderung des Zustands des Patienten, d. h. jedes nachteilige oder ungewollte Anzeichen - inklusive abnormer Laborergebnisse -, jedes Symptom oder jede Krankheit, die zeitgleich mit der Verabreichung der Studienmedikation auftreten, unabhängig davon, ob sie in ursächlicher Beziehung zur Studienmedikation stehen.</p> <p>Der Begriff deckt ebenfalls Laborbefunde oder Ergebnisse von anderen diagnostischen Verfahren ab, die als klinisch relevant angesehen wurden (z. B. die außerplanmäßige Diagnoseverfahren oder Behandlungsmaßnahmen erforderten oder zum Studienabbruch führten).</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis könnte folgendes sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine neue Erkrankung. • Die Verschlechterung eines Anzeichens oder Symptoms der bezeichnenden Krankheit oder Begleiterkrankung. Assoziierte Symptome der Narkolepsie (Halluzinationen, Schlaflähmung, Dyssomnie und automatisches Verhalten) sollten nicht als unerwünschte Ereignisse berücksichtigt werden, außer wenn sie in Bezug auf die Intensität und/oder Frequenz erhöht waren. • Ein Effekt der Studienmedikation. • Eine Kombination aus zwei oder mehreren dieser Faktoren. <p>Ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation oder mit der klinischen Studie selbst wird durch die Verwendung des Begriffs "unerwünschtes Ereignis" <u>nicht</u> impliziert.</p> <p>Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse</p> <p>Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Therapie-bedingtem unerwünschten Ereignis während der Behandlungsphase.</p> <p>Ein Therapie-bedingtes unerwünschtes Ereignis wurde definiert als jegliche Ereignisse, die vor Behandlungsbeginn der Studie noch nicht vorhanden war oder bereits vorhanden, aber sich entweder in seiner Intensität oder Frequenz nach Exposition der Studienmedikation verschlechtert hat.</p> <p>Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse, die wahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen (<i>treatment emergent adverse events</i>)</p>

likely related to the study treatment)

Anteil der Patienten mit mindestens einem Therapie-bedingten unerwünschten Ereignis, welches als wahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehendes Ereignis bewertet wurde.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis während der Studie (vor und während der Behandlungsphase).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, wurden definiert als jede unerwünschte medizinische Erscheinung, die zu jeglicher Dosis zu folgendem führt:

- Führt zum Tod
- War lebensbedrohlich¹
- Erforderte eine stationäre Behandlung oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes
- Führt zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung/Invalidität²
- Eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat
- War medizinisch relevant³

¹ "Lebensbedrohlich" bedeutet, dass der Patient in unmittelbarer Todesgefahr zum Zeitpunkt des schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses war; es bezog sich nicht auf ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, das den Tod hypothetisch verursachen hätte können, wenn es schwerer gewesen wäre.

² "Bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität" bedeutet, dass es eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit einer Person, ihre alltäglichen Tätigkeiten auszuführen, gab.

³ Eine Medizinische und wissenschaftliche Beurteilung musste erfolgen und in die Entscheidung mit einfließen, ob unerwünschte Ereignisse als schwerwiegend eingestuft werden sollten, da sie den Patienten gefährdeten oder eine Intervention erforderten, die einer der oben definierten Auswirkungen verhindern sollte. Die Liste der Critical Terms (WHO-ART: WHO *Adverse Reaction Terminology*) wurde als Anleitung für unerwünschte Ereignisse verwendet, die als schwerwiegend in Betracht gezogen worden sind.

Fälle, bei denen Krebs als unerwünschtes Ereignis auftrat, wurden als schwerwiegend mit dem Kriterium „medizinisch relevant“ berichtet, wenn keine weiteren schwerwiegenden Kriterien erfüllt waren.

Fälle von Überdosierung mit einem unerwünschten Ereignis, das eines der oben genannten Kriterien erfüllte, wurden als schwerwiegend gemeldet. Es gibt kein Gegenmittel; Bei einer Überdosierung musste der Patient um seine/ihre Vitalfunktionen zu überprüfen ins Krankenhaus.

Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten

Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis während der Behandlungsphase, das zum Abbruch der Studie führte.

Therapie-bedingte schwere unerwünschte Ereignisse

Anteil der Patienten mit mindestens einem Therapie-bedingten schweren unerwünschten Ereignis während der Behandlungsphase.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten

Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis während der Studie

(vor und während der Behandlungsphase), welche zum Tod führte.

Beurteilung des Schweregrads

Eine Beurteilung der relativen Schwere der Nebenwirkung wurde anhand der klinischen Beurteilung des Prüfarztes durch die folgende Skala begründet. Der maximale Schweregrad musste im Verlauf des Untersuchungszeitraums überprüft werden. Die Beurteilung der Schwere musste von der Beurteilung der schwerwiegenden UEs unabhängig sein.

- Leicht: Keine wesentliche Beeinträchtigung der üblichen Aktivitäten des Patienten: akzeptabel, verschwand ohne Nachwirkung.
- Moderat: Moderate Beeinträchtigung der üblichen Aktivitäten des Patienten.
- Schwer: Eine erhebliche Beeinträchtigung der üblichen Aktivitäten des Patienten, ist aus Sicht des Arztes nicht akzeptabel oder erfordert eine spezifische Behandlung oder führt zum Studienabbruch.

Beurteilung der Kausalität

Der Prüfarzt beurteilte mit folgenden Kriterien ob oder ob nicht, nach seiner Meinung, die UEs der Studienmedikation im kausalem Zusammenhang standen:

- Im Zusammenhang/wahrscheinlich: Eindeutig der Studienmedikation/Verfahren zuzuordnen; d. h. ein Ereignis, welches in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation steht oder ein klinisch plausibles Ansprechen auf das Absetzen der Studienmedikation zeigte und welches nicht durch die Grunderkrankung des Patienten erklärt werden konnte.
- Möglicherweise im Zusammenhang/möglich: Ereignisse, die in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation stehen, gefolgt von einem erwarteten Ansprechen zu der vorangegangenen Intervention, die aber auch durch andere Faktoren hervorgerufen worden sein könnten.
- Nicht im Zusammenhang/unwahrscheinlich: Eindeutig und unwiderlegbar nur aufgrund äußerer Einwirkung hervorgerufen und erfüllt keine der aufgelisteten Kriterien unter „möglich“ oder „wahrscheinlich“ im Zusammenhang.

Berichterstattung von schwerwiegenden UEs oder schwerwiegenden ADR

Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAE) oder schwerwiegenden *Adverse Drug Reaction* (SADR), unabhängig von der Dosis und des therapeutischen oder diagnostischen Grunds, mussten sofort an die festgelegten Vertreter des Sponsors gemeldet werden (innerhalb von 24 Stunden).

Alle Ereignisse wurden nach MedDRA kodiert und dokumentiert.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie HARMONY III handelt es sich um eine einarmige, offene Studie und eine Einschätzung des Verzerrungspotentials ist somit nicht zielführend. Generell muss aber bei diesem Studiendesign von einem potenziell hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden. Eine Beurteilung der Umsetzung des ITT-Prinzips ist ebenfalls nicht möglich, da alle Patienten mit Pitolisant behandelt werden. Eine Verblindung liegt nicht vor und ist aufgrund

des einarmigen Studiendesigns nicht notwendig. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-107: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Unerwünschte Ereignisse (UEs)	Patienten ^a (N=102) n (%)	Anzahl Ereignisse n
Gesamtrate UEs	59 (57,8)	173
Therapie-bedingte UEs	56 (54,9)	150
Therapie-bedingte UEs, die wahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen	43 (42,2)	69
Schwerwiegende UEs	7 (6,9)	10
Therapie-bedingte UEs, die zu einem temporären oder endgültigen Studienabbruch führten	18 (17,6)	31
Therapie-bedingte schwere UEs	15 (14,7)	23
UEs, die zum Tod führten	0	0

^a Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis der jeweiligen Kategorie

Während der 12-monatigen Behandlungsphase wurden in 59 Patienten (57,8 %) 173 unerwünschte Ereignisse berichtet, von denen 56 Patienten (54,9 %) 150 Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse zeigten und 43 Patienten (42,2 %) 69 Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse, die wahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen.

Sieben Patienten (6,9 %) hatten während der 12-monatigen Behandlungsphase 10 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Dabei handelte es sich um Depressionen (Patient 0105 und Patient 0313), einen apoplektischen Insult (Patient 0206), einem malignen Lungentumor, der zu einer Unterbrechung der Studienmedikation führte (Patient 0303), zwei Schwangerschaften (Patient 0333: Spontanabort, Patient 0602: Abort), und einer Pilonidalzyste, die zu einer Unterbrechung der Studienmedikation führte (Patient 0603). Bis auf den Spontanabort (Patient 0333) wurden alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse als nicht bzw. unwahrscheinlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehendes Ereignis bewertet. Der Spontanabort wurde als möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehendes Ereignis bewertet. Gemäß Fachinformation sollte Pitolisant während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen gegenüber dem potenziellen Risiko für den Fötus überwiegt. Bisher liegen lediglich keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen vor [1]. Patient 0333 verhütete zum Zeitpunkt des

Studieneinschlusses mit einem oralen Kontrazeptivum. Dies hat sie jedoch im Laufe der Studie auf Spermizide umgestellt, ohne jedoch den Prüfarzt zu benachrichtigen. Während der optionalen Extensionsphase in Frankreich traten in 4 weiteren Patienten (Patient 0309, 0310, 0319, 0602) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Keines dieser Ereignisse wurde jedoch mit der Studienmedikation in Zusammenhang gebracht.

Fünfzehn Patienten (14,7 %) zeigten 23 schwere Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse. Es handelte sich dabei insbesondere um Übelkeit, Depression und Migräne, die jeweils in 2 Patienten berichtet wurden (2,0 %). Alle anderen schweren unerwünschten Ereignisse betrafen jeweils nur einen Patienten. Alle schweren Therapie-bedingten unerwünschten Ereignisse lösten sich bis auf das Ereignis verringerte Libido in Patient 0333 wieder auf, welches als möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehendes Ereignis bewertet wurde.

Insgesamt berichteten 18 Patienten (17,6 %) 31 Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse, die zu einem vorübergehenden (n = 9) oder endgültigen Studienabbruch (n = 9) führten. Bei den Therapie-bedingten unerwünschten Ereignissen, die zu einem vorübergehenden Studienabbruch führten, handelte es sich bis auf einen Fall um Ereignisse, die als nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehende Ereignisse bewertet wurden. Ein Patient (Patient 0202) hatte eine schwerwiegende Migräne, die laut Prüfarzt möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stand. Bei den Therapie-bedingten unerwünschten Ereignissen, die zu einem Studienabbruch führten, handelte es sich in 3 Fällen um Ereignisse, die möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen (Patienten 0201, 0333, 0801), in 3 Fällen um Ereignisse, die wahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen (Patienten 0304, 0312, 0804) und in einem Fall um einen Patienten (Patient 2009) mit möglicherweise (Halluzinationen, Agitation) und wahrscheinlich (Schlaflosigkeit) mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehenden Ereignissen. Bei 2 Patienten wurden Ereignisse berichtet, die als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehende Ereignisse bewertet wurden (Patient 0207 mit Kopfschmerzen, Übelkeit, Vertigo und Patient 0802 mit moderatem Appetitverlust, Schlaflosigkeit und vorzeitige Ejakulation). Alle Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, ließen ohne Folgeerscheinungen nach bis auf ein Ereignis bei Patient 0333 (verminderte Libido), welches als möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehendes Ereignis bewertet wurde.

Es wurden keine Todesfälle während der 12-monatigen Behandlungsdauer registriert.

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (MedDRA), die bei mind. 5 % der Patienten auftraten – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Organklassen (System Organ Class) Bevorzugte Bezeichnung	Anzahl UEs	Patienten (N=102) n (%)
Gesamtrate Therapie-bedingten UE ^a	150	56 (54,9)
Psychiatrische Erkrankungen	35	27 (26,5)
Schlaflosigkeit	10	10 (9,8)
Angst	7	7 (6,9)
Depression	5	5 (4,9)
Erkrankungen des Nervensystems	22	16 (15,7)
Kopfschmerzen	12	10 (9,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	18	14 (13,7)
Übelkeit	5	5 (4,9)
Untersuchungen	10	9 (8,8)
Gewichtszunahme	6	6 (5,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7	7 (6,9)
Reizbarkeit	4	4 (3,9)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	5	4 (3,9)
Vertigo	4	4 (3,9)
UE: Unerwünschte Ereignis; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; SOC: System Organ Class; PT: preferred term. ^a : Während der Behandlungsphase		

In der Studie HARMONY III traten unerwünschte Ereignisse aus den SOCs „psychiatrische Erkrankungen“, „Erkrankungen des Nervensystems“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ am häufigsten auf.

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse (*preferred term*) in HARMONY III waren Schlaflosigkeit (9,8 %), Kopfschmerzen (9,8 %), Angst (6,9 %), Depression (4,9 %), Übelkeit (4,9 %), Gewichtszunahme (4,9 %), Reizbarkeit (3,9 %) und Vertigo (3,9 %). All dieser am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse wurden in früheren klinischen Studien mit Pitolisant häufig berichtet und sind unter dem Abschnitt „4.8 Nebenwirkungen“ der Fachinformation von Pitolisant als einer der häufigsten Nebenwirkungen angegeben [1].

Bei weiteren häufigen Nebenwirkungen von Pitolisant gemäß Fachinformation, die nicht in Tabelle 4-108 aufgeführt sind, handelt es sich um Schwindelgefühl (1,4 %), Tremor (1,2 %), Schlafstörungen (1,1 %), Ermüdung (1,1 %), Erbrechen (1,0 %), Dyspepsie (1,0 %), und Schmerzen im Oberbauch (0,9 %). Die schwerwiegendsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind abnormaler Gewichtsverlust (0,09 %) und Spontanabort (0,09 %) [1]. Die Häufigkeiten dieser Nebenwirkungen in der Studie HARMONY III werden im

Folgenden gelistet: Schwindelgefühl (1 Patient, 1,0 %), Essentieller Tremor (1 Patient, 1,0 %), Schlafstörungen (2 Patienten, 2,0 %), Erbrechen (4 Patienten, 3,9 %), Spontanabort (1 Patient, 1,0 %). Die Nebenwirkungen Ermüdung, Dyspepsie, Schmerzen im Oberbauch und abnormaler Gewichtsverlust traten nicht auf.

Generell sollte berücksichtigt werden, dass Schlaflosigkeit, Depressionen, Angst und Gewichtszunahme häufig mit Narkolepsie assoziiert werden und als Komorbiditäten der Narkolepsie gelten [30-32].

Depression

In der HARMONY III Studie wurde ein besonderes Augenmerk auf Depressionen gelegt, welche häufig mit psychotropischen Substanzen in Verbindung gebracht werden. Zu Beginn der Studie hatten 18 Patienten (17,6 %) eine Vorgeschichte mit Depressionen oder depressiven Syndromen. Neun (8,8 %) dieser 18 Patienten hatten zum Einschluss in die Studie noch andauernde Depressionen. Wie bereits erwähnt wurde, wurden für 5 Patienten (4,9 %, Patienten 0105, 0203, 0313, 0327, 0804) Depressionen als Therapie-assoziierte unerwünschte Ereignisse bewertet. Für 3 dieser 5 Patienten wurde die Depression als mit der Studienmedikation nicht in Zusammenhang stehendes Ereignis bewertet und für zwei Patienten (Patienten 0327, 0804) als möglicherweise oder wahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehendes Ereignis eingestuft.

Patient 0327: Patientin 0327 (40 Jahre, weiblich) wurde 1988 mit Narkolepsie diagnostiziert, die mit Kataplexie, Halluzinationen, automatisches Verhalten und Dyssomnie einherging. Diese Patientin hatte eine umfangreiche Anamnese mit u. a. einer Erdnussallergie seit 1980, Migräne seit 1994, Hypophysenadenom mit Prolaktin-Sekretion seit 2003, Gastritis seit 2005, Pyelonephritis seit 2006 und depressives Denken zwischen 2006 und 2010. Die Patientin erhielt eine Dosisanpassung von Pitolisant auf 40 mg zu V1 (nach 1 Monat Behandlung). Einen Monat später berichtete sie von einer Episode mit einer moderaten Depression. Daraufhin erhielt sie Tramadol, da es laut eigener Aussage einen „stimulierenden Effekt“ hatte. Einen Monat später erhielt sie zusätzlich L-Dopa für die Behandlung der Tagesschläfrigkeit. Die Dosierung von Pitolisant wurde nicht angepasst. Nach etwa 4 Monaten nach Behandlungsbeginn mit Pitolisant verbesserte sich die Depression deutlich. Trotz der zahlreichen Begleitmedikationen und der Vorgeschichte der Patientin bewertete der Prüfarzt die Depression als möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehendes Ereignis.

Patient 0804: Patientin 0804 (31 Jahre, weiblich) berichtete am Tag nach der ersten Einnahme von Pitolisant (5 mg einmal täglich) eine schwere Depression. Diese Patientin erhielt trotz des Ereignisses für 3 weitere Monate Pitolisant (bis zu 20 mg einmal täglich). In diesem Zeitraum verschlechterte sich die Depression zunächst, löste sich dann unter Verwendung von Pitolisant aber auf. Der Prüfarzt bewertete diese Depression aber trotzdem als wahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehendes Ereignis, da keine anderen potentiellen Ursachen erkennbar waren.

Zusammenfassend gab es zwei Patienten mit Depressionen, die mit der Studienmedikation wahrscheinlich bzw. möglicherweise in Zusammenhang gebracht wurden. In mindestens einem dieser beiden Fälle erscheint der Zusammenhang zweifelhaft, da die depressive Episode einen Tag nach der ersten Einnahme von Pitolisant in der niedrigsten Dosierung auftrat.

Neben der Depression wurden auch Symptome, die mit Depressionen in Verbindung gebracht werden, erhoben. Von den 102 Patienten zeigten 12 Patienten unerwünschte Ereignisse, die mit depressiven Symptomen assoziiert werden. Alle diese Symptome hatten milde bis moderate Intensität (Agitiertheit n=1, Angst n=7, Reizbarkeit n=4, Gemütsstörung n=1). Bis auf zwei Ereignisse (Gemütsstörung in 1 Patienten und Angst in 2 Patienten) wurden alle als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehende Ereignisse vom Prüfarzt bewertet. Die Ergebnisse des BDI-SF-Fragebogens für diese Patienten zeigte keine Verschlimmerung sondern eher eine Verbesserung einer milden Depression zum Ende der Behandlungsphase (siehe auch Abschnitt 4.3.2.3.3.5.2).

Gewichtszunahme

Eine Gewichtszunahme wurde in 6 Patienten (5,9 %, Patienten 0306, 0310, 0316, 0326, 0329, 2013) als Therapie-assoziiertes unerwünschtes Ereignis bewertet, die in 5 Patienten (Patienten 0306, 0316, 0326, 0329, 2013) vom Prüfarzt als wahrscheinlich oder möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehendes Ereignis eingestuft wurden. Die Gewichtszunahme betrug in den 5 Patienten ≤ 5 kg (zwischen 2 % und 11 %). Lediglich Patient 0310 zeigte eine 12-prozentige Gewichtszunahme (+ 20 kg zwischen September 2012 (V7) und dem ersten Follow-up im Mai 2013). Dieser Patient hatte zudem auch Depressionen, die auch medikamentös behandelt wurde.

Tabelle 4-109: Gewichtsentwicklung über die 12 Behandlungsmonate (Safety-Population)

	V1	V2	V3 (1 Monat)	V4 (3 Monate)	V5 (6 Monate)	V6 (9 Monate)	V7 (12 Monate)
N	102	98*	93	83	71	69	68
Mittelwert (kg)	77	76	76	76	76	76	76
SD	18,4	18,7	18,0	16,8	16,3	16,0	15,7
Max	127,2	127,2	127,6	128,8	116,2	110,0	110,0
Min	40	40	40,3	42,6	43	44	43,3
V: Visit bzw. Erhebungszeitpunkt; SD: Standardabweichung. Angaben in kg (Kilogramm). *Fehlende Werte für Patienten 0102 und 0201.							

Insgesamt blieb das mittlere Gewicht über die 12 Behandlungsmonate jedoch konstant zwischen 75 kg und 77 kg und es lässt sich kein signifikanter Einfluss von Pitolisant auf das Gewicht nach 12-monatiger Behandlungsphase erkennen.

4.3.2.3.3.5 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.5.1 Elektrokardiogramm (EKG) – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-110: Operationalisierung von Elektrokardiogramm (EKG) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
HARMONY III	EKG wurde zum Zeitpunkt des Screenings (Erhebungszeitpunkt bzw. Visit V1), nach 6 Monaten (V5), nach 12 Monaten (V7) und anschließend alle 6 Monate mit dem international anerkannten 12-Kanal-EKG durchgeführt, welches Datum, Zeit, Initialen des Technikers/Krankenpflegers, Initialen des Prüfarztes oder dessen Stellvertreters beinhalten. Vor der Durchführung des EKG, sollte der Patient 10 Minuten in Rückenlage gelegen haben. Die entsprechenden Quelldaten bestanden aus den Papierausdrucken des Kardiographen. Die wesentlichen EKG-Parameter wie Herzfrequenz, Sinusrhythmus PR, QRS-Intervall, QT und QTc-Intervalls wurden erhoben und analysiert. Die Änderung der EKG-Parameter über den Studienzeitraum wurde betrachtet.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie HARMONY III handelt es sich um eine einarmige, offene Studie und eine Einschätzung des Verzerrungspotentials ist somit nicht zielführend. Generell muss aber bei diesem Studiendesign von einem potenziell hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden. Eine Beurteilung der Umsetzung des ITT-Prinzips ist ebenfalls nicht möglich, da alle Patienten mit Pitolisant behandelt werden. Eine Verblindung liegt nicht vor und ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns nicht notwendig. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt EKG (QTc, Herzfrequenz) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Parameter zur Visite V (Monate ^a)	Baseline ^b	Final ^c	Änderung der Baseline zu Final
	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (SD)
Safety-Population (N=102)			
QTc			
V5 (6 Monate)	n=73 409,66 (25,49)	n=73 412,63 (24,89)	n=73 2,97 (19,44)
V7 (12 Monate)	n=67 409,46 (25,18)	n=67 415,55 (25,28)	n=67 6,09 (25,39)
Herzfrequenz			
V3 (1 Monat)	n=97 72,20 (10,24)	n=97 73,70 (12,20)	n=97 1,51 (9,04)
V4 (3 Monate)	n=84 72,15 (10,69)	n=84 74,92 (12,31)	n=84 2,76 (10,68)
V5 (6 Monate)	n=73 72,44 (10,76)	n=73 73,75 (12,05)	n=73 1,32 (11,88)
V6 (9 Monate)	n=66 73,08 (11,10)	n=66 73,98 (10,70)	n=66 0,91 (10,69)
V7 (12 Monate)	n=64 72,08 (10,01)	n=64 74,94 (14,10)	n=64 2,86 (11,98)
Auffällige EKG		n (%)	n (%)
V7 (12 Monate)	0	2 (1,96)	-
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; V: Visit bzw. Erhebungszeitpunkt.			
^a Zeitpunkt nach Beginn der Studie			
^b Baseline: V1 (Zeitpunkt der Patientenauswahl)			
^c Final = Zeitpunkt der Betrachtung (siehe Spalte 1)			

Nach 12-monatiger Behandlungsphase hatten alle Patienten (n=67) eine QTc-Zeit von unter 456 ms. Diese QTc-Zeit wich nur geringfügig von dem Wert zu Baseline ab.

Ein besonderes Augenmerk lag bei Patienten, die einen $\Delta QTc > 60$ ms zwischen Screening und dem Erhebungszeitpunkt V12 oder als maximalen Wert im Laufe der Studie aufwiesen ($[QTc \text{ Final} - QTc \text{ Screening}]$ oder $[QTc \text{ Max} - QTc \text{ Screening}]$). Lediglich drei Patienten zeigten einen $\Delta QTc > 60$ ms: Patient 0101 zu V7, Patient 0117 zu V5 und V7 und Patient 0401 zu V7. Keiner dieser Patienten zeigte auffällige Werte (Bazett-Korrektur, $QTcB \geq 450$ ms oder QTc Fridericia, $QTcF \geq 500$ ms). Die QTcB-Werte dieser drei Patienten wurden vom Prüfarzt als klinisch nicht signifikant bewertet.

Zwei Patienten (Patient 0206 und 0310) zeigten zum Erhebungszeitpunkt V7 (nach 12 Monaten) ein auffälliges EKG. Beide Patienten hatten zu Studienbeginn (V1) ein normales EKG ohne Auffälligkeiten.

- Patient 0206: Bei diesem Patienten wurde in der Screening-Phase ein klinisch nicht signifikanter intraventrikulärer Block ersten Grades festgestellt. Zu V5 (29.08.2012) wurde eine QTc-Zeit von 453 ms gemessen. Zum Erhebungszeitpunkt V7 (19.02.2013) wurde ein milder atrioventrikulärer Block ersten Grades beobachtet. Beide Ereignisse wurden als nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehende Ereignisse bewertet und die Behandlung mit Pitolisant wurde nicht angepasst.

- Patient 0310: Zum Erhebungszeitpunkt V7 berichtete der Prüfarzt eine milde Sinusbradykardie bei diesem Patienten. Der Patient hatte 3 Monate vor dem Einschluss in die Studie eine abdominale Bypass-Operation und der Prüfarzt vermutete, dass die Sinusbradykardie wahrscheinlich die Folge einer autonomen Dysregulation nach der Bypass-Operation ist. Trotzdem bewertete der Prüfarzt das Ereignis als möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehendes Ereignis.

Abschließend ergaben sich somit keine Hinweise auf signifikante kardiale Veränderungen (QTc, Herzfrequenz, Auffälligkeiten im EKG) unter Verwendung von Pitolisant.

4.3.2.3.3.5.2 Beck Depression Inventory Short Form (BDI-SF) – Weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-112: Operationalisierung von Beck Depression Inventory – Short Form (BDI-SF) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
HARMONY III	<p><u>Beck Depression Inventory-SF (Kurzform mit 13 Items)</u></p> <p>Die Kurzform des Beck Depression Inventory –Short Form (BDI-SF) mit 13 Items erlaubt die Schwere der Symptome der Depression zu überprüfen, wie Hoffnungslosigkeit und Reizbarkeit, Wahrnehmungen wie Schuld oder das Gefühl bestraft zu werden, sowie körperliche Symptome wie Müdigkeit, Gewichtsverlust und Libidoverlust</p> <p>BDI-SF wurde zu den Erhebungszeitpunkten bzw. Visit V1, V2, V3, V4, V5, V6 und V7 erhoben und anschließend für Patienten aus Frankreich alle 6 Monate bis zum Markteintritt von Pitolisant.</p> <p>Die Ergebnisse der BDI-SF-Punktzahl wurde nach Schweregrad klassifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Depression: BDI- SF-Wert = 0 – 3 • Leichte Depression: BDI- SF-Wert = 4 – 7 • Mittelschwere Depression: BDI-SF-Score = 8 – 15 • Schwere Depression: BDI- SF-Wert > 15 <p>Bei einem BDI-SF \geq 16 oder wenn Item G > 0 war (Suizidrisiko) wurde der Patient von der Studie ausgeschlossen.</p> <p>Die Änderung der EKG-Parameter über den Studienzeitraum wurde betrachtet.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie HARMONY III handelt es sich um eine einarmige, offene Studie und eine Einschätzung des Verzerrungspotentials ist somit nicht zielführend. Generell muss aber bei diesem Studiendesign von einem potenziell hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden. Eine Beurteilung der Umsetzung des ITT-Prinzips ist ebenfalls nicht möglich, da alle Patienten mit Pitolisant behandelt werden. Eine Verblindung liegt nicht vor und ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns nicht notwendig. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt BDI-SF – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

BDI-SF zur Visite V	Baseline^b	Final^c	Änderung der Baseline zu Final
(Monate^a)	n MW (SD)	n MW (SD)	MW (SD) (absolut) %
Safety-Population (N=102)			
V3 (1 Monat)	n=91 4,3 (4,1)	n=91 3,5 (3,4)	-0,7 (2,4) -19,0
V4 (3 Monate)	n=82 4,0 (3,4)	n=82 3,2 (3,8)	-0,7 (3,1) -20,0
V5 (6 Monate)	n=70 3,9 (3,3)	n=70 3,4 (4,2)	-0,5 (2,9) -13,0
V6 (9 Monate)	n=70 3,9 (3,5)	n=70 3,4 (3,9)	-0,6 (3,1) -13,0
V7 (12 Monate)	n=68 4,1 (3,5)	n=68 3,8 (4,1)	-0,3 (3,4) -7,0
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; V: Visit bzw. Erhebungszeitpunkt.			
^a Zeitpunkt nach Beginn der Studie			
^b Baseline: V1 (Zeitpunkt der Patientenauswahl)			
^c Final = Zeitpunkt der Betrachtung (siehe Spalte 1)			

Der mittlere BDI-SF-Score blieb über die gesamte Studiendauer auf einem vergleichbaren Niveau. So betrug zum Beispiel die mittlere Veränderung des BDI-SF-Scores zwischen Baseline und nach 12-monatiger Behandlung $0,3 \pm 3,4$.

Der Anteil der Patienten, die zu Studienbeginn eine milde Depression hatten, verringerte sich sogar im Laufe der Studie von 37,3 % auf 23,5 %. Der Anteil der Patienten, die zu Studienbeginn keine Depressionen hatten, erhöhte sich im Laufe der Studie von 44,1 % auf 57,4 %. Der Anteil an Patienten mit moderater (BDI-SF: 4-7) oder schwerer (BDI-SF: 15) Depression blieb im Laufe der Studie stabil.

Es ergaben sich somit keine Hinweise auf eine Verschlechterung der Schwere von Depressionen unter Verwendung von Pitolisant, sondern die Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich die Symptome der Patienten mit milden Depressionen leicht verbesserten.

4.3.2.3.3.6 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.6.**

In der Studie HARMONY III wurden á priori zwei Subgruppen, die der therapie-naiven Patienten und die der Patienten aus dem *Autorisation temporaires d'utilisation* (ATU) Programm, definiert. In dem vorliegenden Dossier wurden beide Subgruppen entsprechend dem CSR direkt zu jedem patientenrelevanten Endpunkt dargestellt.

Da Post-hoc berechnete Ergebnisse prinzipiell keine methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese darstellen, wurden im vorliegenden Dossier keine Post-hoc Analysen durchgeführt.

Die Auswertung der gemäß Modulvorlage geforderten Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere- bzw. -stadium und Zentrums- und Ländereffekte wurden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht nur methodisch sondern auch inhaltlich für HARMONY III als nicht sinnvoll erachtet:

- Aus medizinischer Sicht gibt es keinen Hinweis, dass der Wirkmechanismus von Pitolisant geschlechtsspezifisch ist.
- Das Alter der Patienten lag im Median zwischen 34,7 und 36,1 Jahren und nur 8 Patienten waren älter als 65 Jahre. Daher ist eine Subgruppenanalyse nach klassischen Altersgrenzen (≥ 65 Jahre vs. < 65 Jahre) nicht sinnvoll.
- Eine allgemein anerkannte Klassifizierung nach Schwere der Erkrankung liegt für die Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie nicht vor und wurde in den vorliegenden Studien auch nicht durchgeführt.
- In der Studie HARMONY III waren insgesamt 8 Studienzentren beteiligt, von denen 7 Zentren in Frankreich waren. Eine Subgruppenanalyse nach Zentren wurde aufgrund der geringen Patientenzahl pro Studienzentrum nicht durchgeführt.

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden aus diesen und oben genannten Gründen keine Subgruppenanalysen herangezogen.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte aus weiteren Untersuchungen deskriptiv zusammengefasst. Adjustierte indirekte Vergleiche wurden nicht durchgeführt und nicht randomisierte parallel-kontrollierte Studien lagen nicht vor. Es werden

die Endpunkte Morbidität und Sicherheit dargestellt. Mortalität wurde im Rahmen der Sicherheit erhoben. Die numerischen Ergebnisse werden zur besseren Übersicht in Tabelle 4-114 und Tabelle 4-115 dargestellt.

Tabelle 4-114: Tabellarische Zusammenfassung zur Wirksamkeit von Pitolisant

Parameter	Gesamt	Therapienaive Patienten	ATU
Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels Epworth Sleepiness Scale (ESS)			
<i>Änderung der Baseline zu Final: MW (SD)</i>	-4,31 (4,80)	-5,25 (4,84)	-1,25 (3,24)
<i>% Änderung</i>	-26 %	-30 %	-9,5 %
<i>Responder-Analyse $ESS \leq 10$ oder $ESS_{BL-F} \geq 3$</i>			
<i>Patienten (%) nach 1 Monat</i>	50 (53,8)	43 (52,4)	7 (63,6)
<i>Patienten (%) nach 12 Monaten</i>	44 (64,7)	36 (69,2)	8 (50,0)
Reduktion der täglichen Kataplexie-Rate			
<i>Tägliche totale Kataplexie-Rate</i>			
<i>Änderung der Baseline zu Final: MW (SD)</i>	-0,25 (1,37)	-0,25 (1,38)	0
<i>% Änderung</i>	-76,0 %	-73,0 %	
<i>Tägliche partielle Kataplexie-Rate</i>			
<i>Änderung der Baseline zu Final: MW (SD)</i>	-0,49 (1,94)	-0,49 (1,96)	-0,53 (-) ^a
<i>% Änderung</i>	-64,0 %	-64,0 %	-48,0 %
Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D^b			
<i>EQ-5D VAS</i>			
<i>Änderung der Baseline zu Final: MW (SD)</i>	6,8 (15,4)	9,2 (15,4)	-0,8 (12,7)
<i>% Änderung</i>	10,0 %	14,0 %	-1,0 %
^a In der Patientenpopulation ATU (<i>Autorisation temporaires d'utilisation</i>) gab es nur einen Patienten mit Kataplexien.			
^b Die Ergebnisse der einzelnen Dimensionen zu EQ-5D 3L sind in Tabelle 4-104 und Tabelle 4-105 dargestellt.			

Tabelle 4-115: Tabellarische Zusammenfassung zur Sicherheit/Verträglichkeit von Pitolisant

Parameter	Ergebnis
Unerwünschte Ereignisse	Anzahl Patienten (%)
<i>Gesamtrate UEs</i>	59 (57,8)
<i>Therapie-bedingte UEs</i>	56 (54,9)
<i>Therapie-bedingte UEs, die wahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen</i>	43 (42,2)
<i>Schwerwiegende UEs</i>	7 (6,9)
<i>Therapie-bedingte UEs, die zu einem temporären oder endgültigen Studienabbruch führten</i>	18 (17,6)
<i>Therapie-bedingte schwere UEs</i>	15 (14,7)
<i>UEs, die zum Tod führten</i>	0
Elektrokardiogramm (EKG)	
<i>QTc</i>	
<i>Änderung der Baseline zu Final (12 Monate): MW (SD)</i>	6,09 (25,39)
<i>Herzfrequenz</i>	
<i>Änderung der Baseline zu Final (12 Monate): MW (SD)</i>	2,86 (11,98)
<i>Auffällige EKG</i>	
<i>Anzahl Patienten mit Auffälligkeiten zu Baseline: n (%)</i>	0
<i>Anzahl Patienten mit Auffälligkeiten zu Final (12 Monate): n (%)</i>	2 (1,96)
Beck Depression Inventory – Short Form (BDI-SF)	
<i>Änderung der Baseline zu Final (12 Monate): MW (SD)</i>	-0,3 (3,4)
<i>% Änderung</i>	-7,0 %

Bei der im vorliegenden Dossier unter „weiteren Untersuchungen“ beschriebenen Studie HARMONY III handelt es sich um eine einarmige Langzeitstudie um die Sicherheit und Wirksamkeit von Pitolisant über den Zeitraum von einem Jahr zu untersuchen. Bei dieser Studie handelt es sich um eine Studie, die die Zulassung mitbegründet hat. Die Ergebnisse der Langzeitstudie HARMONY III werden hier deskriptiv dargestellt.

Morbidität

Die Narkolepsie ist eine seltene und chronische Erkrankung, die durch eine gestörte Schlaf-Wach-Regulation charakterisiert ist. Die Leitsymptome sind exzessive Tagesschläfrigkeit und Kataplexie. Für den patientenrelevanten Endpunkt „Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels ESS“ zeigten Patienten unter Pitolisant-Behandlung bereits nach einem Monat eine deutliche Reduktion der Tagesschläfrigkeit. Diese deutliche Abnahme der Tagesschläfrigkeit blieb über den gesamten Studienzeitraum auf einem vergleichbaren Niveau. Die Anzahl der Responder ($ESS \leq 10$ oder $ESS_{BL-F} \geq 3$) erhöhte sich im Laufe der Studie von 54 % (nach 1-monatiger Behandlung) auf 65 % (nach 12-monatiger Behandlung). Die Änderung der durchschnittlichen Punktzahl des ESS-Fragebogens zwischen Baseline und Studienende lag in

der gleichen Größenordnung wie die Ergebnisse der Studien HARMONY I und HARMONY Ibis. Diese Daten weisen darauf hin, dass Patienten unter Verwendung von Pitolisant ein geringeres Risiko haben in bestimmten Alltagsituationen einzuschlafen und dass dieser Effekt über einen Zeitraum von einem Jahr stabil bestehen bleibt.

Die Anzahl der täglichen totalen und partiellen Kataplexie-Episoden, die mittels eines Patiententagebuchs erhoben wurden, nahm unter Pitolisant-Behandlung von Baseline zu Studienende (nach 12 Monaten) um 76 % bzw. 64 % ab. Diese deutliche Reduktion der täglichen Kataplexie-Episoden stellt eine patientenrelevante und anhaltende Verbesserung eines der Hauptsymptome der Narkolepsie dar.

Die Auswertung des Gesundheitsstatus mit EQ-5D VAS zeigte einen Trend zur Verbesserung in der Teilpopulation der therapienaiven Patienten und blieb in der Teilpopulation von ATU-Patienten während des gesamten 12-monatigen Behandlungszeitraums stabil. Der EQ-5D 3L zeigte nach 12-monatiger Behandlung mit Pitolisant im Vergleich zu Baseline, dass die patienteneigene Einschätzung bezüglich der Dimensionen „Beweglichkeit/Mobilität“, „Selbstversorgung“, „Schmerzen/körperliche Beschwerden“ sowie „Angst/Niedergeschlagenheit“ weitestgehend konstant blieb. In der Dimension „alltägliche Tätigkeiten“ zeigte sich sogar eine deutliche Verbesserung. Diese Daten deuten darauf hin, dass Pitolisant auch in der Langzeitanwendung zu keiner Verschlechterung des Gesundheitszustandes führt, sondern tendenziell zu einer Verbesserung insbesondere im Bereich „alltägliche Tätigkeiten“.

Sicherheit

In der Studie HARMONY III wurden unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse über den gesamten Studienzeitraum GCP-konform dokumentiert. Nach den ersten 12 Monaten der Behandlung mit Pitolisant traten bei 56 Patienten (55 %) 150 Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse auf. Bei den am häufigsten (> 5 %) aufgetretenen unerwünschten Ereignissen handelte es sich um Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Angst und Gewichtszunahme. Milde bis moderate Kopfschmerzen wurden bereits in anderen klinischen Studien mit Pitolisant als häufigstes unerwünschtes Ereignis berichtet [1]. Schlaflosigkeit und Angst hingegen gelten auch als Komorbiditäten der Narkolepsie [30, 32], so dass es schwierig ist zu prüfen, ob diese Ereignisse direkt mit Pitolisant in Zusammenhang stehen. Da Depressionen häufig mit psychotropischen Substanzen in Verbindung gebracht werden, wurde diese Symptomatik besonders beobachtet. Bei 5 Patienten wurden Depressionen als Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse bewertet. Für 3 dieser 5 Patienten wurde die Depression als mit der Studienmedikation nicht in Zusammenhang stehendes Ereignis bewertet und für zwei Patienten als möglicherweise bzw. wahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehendes Ereignis eingestuft. In mindestens einem dieser beiden Fälle erscheint der Zusammenhang zweifelhaft, da die depressive Episode einen Tag nach der ersten Einnahme von Pitolisant mit der niedrigsten Dosierung auftrat.

Sieben Patienten hatten 10 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Bis auf ein Ereignis (Spontanabort) wurden Ereignisse als nicht bzw. unwahrscheinlich in Zusammenhang mit der

Studienmedikation stehendes Ereignis bewertet. Gemäß Fachinformation sollte Pitolisant daher während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen gegenüber dem potenziellen Risiko für den Fötus überwiegt [1].

Bei 9 Patienten traten Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse auf, die zu einem Studienabbruch führten. Bei 2 dieser Patienten handelte es sich um Ereignisse, welche als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet wurden.

Es wurden keine Todesfälle während der 12-monatigen Behandlungsdauer registriert.

Hinsichtlich unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse ergaben sich keine Hinweise auf mögliche kardiovaskuläre Risiken (EKG). Um Nebenwirkungen von Pitolisant in Bezug auf den Gemütszustand zu untersuchen, wurde in den Studien die Änderung der Schwere von Depressionen im Laufe der Studie mittels des BDI-SF-Fragebogens erfasst. Die Änderungen der durchschnittlichen Gesamtpunktzahl des BDI-SF-Scores zwischen Baseline und Studienende (Final) ergaben keine Hinweise auf eine Verschlechterung der Schwere von Depressionen unter Verwendung von Pitolisant. Die Ergebnisse des BDI-SF-Fragebogens lassen über einen längeren Zeitraum sogar eine leichte Verbesserung der Symptome von Patienten mit milden Depressionen vermuten.

Zusammenfassung

Insgesamt erweist sich Pitolisant als wirksames, gut verträgliches und sicheres Arzneimittel in der Langzeittherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie. Insbesondere führt die Behandlung mit Pitolisant zu einer deutlichen und langfristigen Verbesserung der zwei Leitsymptome der Narkolepsie (exzessive Tagesschläfrigkeit und Kataplexie), die über einen Zeitraum von einem Jahr konstant beobachtet wurde. Anhand der Ergebnisse der Studie HARMONY III ergaben sich keine Sicherheitsbedenken und keine Hinweise auf eine mögliche Toleranzentwicklung hinsichtlich der Wirksamkeit.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Bei Pitolisant handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; der Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (5. Kaptiel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo des G-BA).

Die im Dossier dargelegten Nachweise zum Zusatznutzen von Pitolisant basieren auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien HARMONY I, HARMONY Ibis, HARMONY CTP und HARMONY III.

Bei HARMONY I, HARMONY Ibis und HARMONY CTP handelt es sich jeweils um randomisierte, kontrollierte Studien. Alle Studien entsprechen somit der Evidenzstufe Ib und damit dem höchsten Evidenzgrad für klinische Studien laut Verfahrensordnung des G-BA (5. Kapitel, § 5 Abs. 6). Darüber hinaus weisen alle 3 Studien sowohl endpunktübergreifend als auch in allen patientenrelevanten Endpunkten ein niedriges Verzerrungspotential und somit eine hohe Aussagesicherheit auf. Einer Verzerrung von Studienergebnissen wurde unter anderem durch adäquate Randomisierung, verdeckte Gruppenzuteilung sowie Verblindung entgegengewirkt.

Bei HARMONY III handelt es sich um eine multizentrische, einarmige, offene Studie im Parallelgruppendesign. Das primäre Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit der Langzeitbehandlung mit Pitolisant über 12 Monate. HARMONY III entspricht somit einer niedrigen Evidenzstufe. Bei einer einarmigen Studie muss generell von einem potenziell hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden. Die Ergebnisse dieser Studie erlauben jedoch die Beurteilung der Langzeitwirkung sowie Langzeitsicherheit von Pitolisant, die anhand der RCTs nicht möglich war. Insbesondere die Untersuchung der Langzeitsicherheit ist für Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie von großer Bedeutung, da das Sicherheitsprofil der derzeit verfügbaren Therapiealternativen in der Langzeitbehandlung als kritisch zu bewerten ist (siehe auch Abschnitt 4.4.2).

Sämtliche in HARMONY I, HARMONY Ibis, HARMONY CTP und HARMONY III betrachteten Endpunkte sind patientenrelevant (siehe auch Abschnitt 4.2.5.1). Bei den Endpunkten „Verbesserung des Gesundheitszustands“ und „unerwünschte Ereignisse“ kann von einer immanenten Patientenrelevanz ausgegangen werden.

Aufgrund der Evidenzstufe der Studien, dem niedrigen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene und da es sich bei allen Endpunkten ausschließlich um patientenrelevante Endpunkte handelt, besitzen die Ergebnisse der Studien HARMONY I, HARMONY Ibis und HARMONY CTP somit eine hohe Aussagekraft. Die Ergebnisse der HARMONY III sind aufgrund des Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt zu betrachten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie ist nicht heilbar, lediglich die Symptome lassen sich bis zu einem gewissen Grad mit medikamentösen und nicht-medikamentösen Maßnahmen beeinflussen. Es handelt sich um eine stark behindernde Pathologie, die oft zu massiven Einschränkungen im sozialen und beruflichen Leben führt. Die Narkolepsie wird vom Bundesministerium für Arbeit und Soziales als Behinderung und in den meisten Fällen als Schwerbehinderung eingestuft [61]. Viele Betroffene sind erwerbsunfähig und/oder werden durch die stark einschränkende Symptomatik vorzeitig verrentet [62, 63]. Bei den derzeit

verfügbaren medikamentösen Therapieoptionen handelt es sich jedoch um Arzneimittel mit schwerwiegenden Nebenwirkungen und Sicherheitsbedenken, so dass ein hoher ungedeckter Bedarf besteht. Es war somit das therapeutische Ziel, das mit der Entwicklung von Pitolisant verfolgt wurde, Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie eine sichere Behandlungsalternative zu bieten.

Der hohe ungedeckte Bedarf spiegelt sich in dem bestätigten Orphan Drug Status (a) und insbesondere im Härtefallprogramm (b) von Pitolisant wider.

- a. Bei Pitolisant handelt es sich um einen Wirkstoff zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden, der durch das *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) der EMA am 10. Juli 2007 den Status einer Orphan Drug erteilt wurde [64]. Der Status als Orphan Drug ist insofern besonders, da bereits Arzneimittel zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie zugelassen sind. Um den Status als Orphan Drug zu erlangen, muss somit Pitolisant einen erheblichen Nutzen für Patienten dieser Erkrankung aufweisen; d. h. es wurde noch keine zufriedenstellende Methode für die Behandlung des betreffenden Leidens zugelassen oder das betreffende Arzneimittel muss für diejenigen, die von diesem Leiden betroffen sind, von erheblichen Nutzen sein (Kriterium 1b) [65]. Diesen erheblichen Nutzen hat der Ausschuss für Arzneimittel für seltene Krankheiten (COMP) der EMA mit der Zulassung am 13. April 2016 bestätigt. Neben der gezeigten Wirksamkeit bezüglich der beiden Leitsymptome, Tagesschläfrigkeit und Kataplexie, sieht die EMA einen bedeutsamen Unterschied zwischen dem Wirkmechanismus von Pitolisant im Vergleich zu den bereits zugelassenen Arzneimitteln, so dass Pitolisant Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie eine alternative Behandlungsmöglichkeit bietet. Zusätzlich ist Pitolisant im Gegensatz zu den vorhandenen Therapiealternativen ein gut verträgliches und sicheres Arzneimittel ohne vergleichbare Sicherheitsbedenken oder schwerwiegende Nebenwirkungen.
- b. Pitolisant wird bereits seit Februar 2015 im Rahmen eines Härtefallprogramms an Patienten verabreicht. Dieses wurde vom BfArM im Januar 2016 um ein weiteres Jahr verlängert. Gemäß des Härtefallprogramms wird ein nicht zugelassenes oder ein nicht genehmigtes Arzneimittel, das grundsätzlich der Pflicht zur Zulassung oder Genehmigung unterliegt, aus humanitären Erwägungen einer Gruppe von Patienten zur Verfügung gestellt, die an einer Erkrankung leiden, die zu einer schweren Behinderung führen würde oder als lebensbedrohend gilt und die mit einem zugelassenen oder genehmigten Arzneimittel nicht zufriedenstellend behandelt werden können [66]. Diese Bedingungen sind, durch die in den meisten Fällen zu einer Schwerbehinderung führenden Pathologie ohne sichere Behandlungsalternativen, erfüllt. Sowohl die Initiierung als auch Verlängerung des Härtefallprogramms für Pitolisant unterstreicht die bestehende Versorgungslücke, insbesondere für solche Patienten mit Intoleranzen und Resistenzen gegenüber zugelassenen Therapiemöglichkeiten.

Aussagen zu den Ergebnissen der klinischen Studien

Mit Pitolisant steht ein neuer Wirkstoff zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie zur Verfügung, welcher spezifisch für diese Erkrankung entwickelt wurde. Die im Dossier dargelegten Nachweise zum Zusatznutzen von Pitolisant basieren auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien HARMONY I, HARMONY Ibis, HARMONY CTP und HARMONY III. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie HARMONY Ibis, die in der Kombination mit HARMONY I eine Dosisfindungsstudie ersetzen sollte, werden zwar für die jeweiligen patientenrelevanten Endpunkte dargestellt, jedoch werden sie nicht für die Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der Wirksamkeit herangezogen, da in dieser Studie die klinisch wirksamste Dosis von Pitolisant nicht vorgesehen war. Aus weiteren Auswertung der beiden Studien HARMONY I und HARMONY Ibis geht hervor, dass 40 mg die klinisch wirksamste Dosis darstellt [55]. Auch in der Studie HARMONY CTP und insbesondere in der Langzeitstudie HARMONY III hat sich gezeigt, dass die meisten Patienten 40 mg Pitolisant erhielten und dies die am häufigste verwendete Dosis mit der maximalen Wirksamkeit von Pitolisant ist. Das Nebenwirkungsprofil insbesondere der Langzeitstudie HARMONY III zeigte zudem keine Auffälligkeiten oder Ereignisse, die die Sicherheit der Dosis von 40 mg in Frage stellen. In HARMONY Ibis war hingegen nur die Einnahme von 5, 10 oder 20 mg und nicht 40 mg Pitolisant vorgesehen. Zur Beurteilung des Zusatznutzens hinsichtlich der Sicherheit wurden die Ergebnisse von HARMONY Ibis jedoch berücksichtigt. Die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens beruht auf den patientenrelevanten Endpunkten bezüglich der Morbidität und Sicherheit.

Wie unter Abschnitt 4.3.1.3.3 zusammenfassend dargestellt wurde, führt Pitolisant zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung der zwei Leitsymptome der Narkolepsie, Tagesschläfrigkeit mittels ESS und MWT und Kataplexie, gegenüber Placebo. Die Ergebnisse der Langzeitstudie HARMONY III (Abschnitt 4.3.2.4) bestätigen die Langzeitwirkung sowie die Langzeitsicherheit von Pitolisant. In keiner der Studien ergaben sich Hinweise auf ein mögliches Suchtpotential von Pitolisant oder auf einen Einfluss von Pitolisant auf die Schwere von Depressionen. Die Ergebnisse des BDI-Fragebogens aus der Studie HARMONY III lassen über einen längeren Zeitraum sogar eine leichte Verbesserung der Symptome von Patienten mit milden Depressionen vermuten. Es wurden außerdem keine kardiale Nebenwirkungen oder Veränderungen unter der Verwendung von Pitolisant beobachtet. Es ergaben sich mit Pitolisant somit keine der zu Modafinil oder Natriumoxybat bekannten oder andere Sicherheitsbedenken oder schwere Nebenwirkungen und es gab keine Hinweise auf eine mögliche Toleranzentwicklung hinsichtlich der Wirksamkeit.

Zusatznutzen von Pitolisant im Vergleich zu Modafinil

Der Zusatznutzen von Pitolisant gegenüber Modafinil, dem Mittel erster Wahl zur Behandlung von Erwachsenen mit exzessiver Schläfrigkeit, liegt insbesondere in der Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen, die mit Modafinil in Zusammenhang stehen. Für Modafinil gab es im Jahr 2008 einen Rote-Hand-Brief aufgrund schwerer Hautreaktionen und psychischen Symptomen, d. h. Psychosen, Manien, Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Suizidgedanken und aggressives Verhalten [67]. Drei Jahre später führte

eine Sicherheitsbewertung des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA zu einem weiteren Rote-Hand-Brief und einer Einschränkung des Indikationsgebietes für Modafinil auf Erwachsene mit exzessiver Schläfrigkeit, die mit Narkolepsie mit und ohne Kataplexie einhergeht. Das Nutzen/Risiko-Verhältnis von Modafinil wurde für weitere ursprünglich zugelassene Anwendungsgebiete¹⁷ nicht länger als günstig angesehen [27, 68].

Zur Beurteilung der genannten Sicherheitsaspekte werden die Ergebnisse der einjährigen Langzeitstudie HARMONY III herangezogen. Diese Studie zeigte, dass während einer einjährigen Behandlungsphase keine der genannten schwerwiegenden Nebenwirkungen von Modafinil mit Pitolisant in Verbindung gebracht wurden oder vermehrt auftraten. Pitolisant erweist sich als sicheres Arzneimittel mit kontrollierbaren Nebenwirkungen von leichter bis moderater Intensität.

Ein weiterer Vorteil von Pitolisant liegt darin, dass Pitolisant im Gegensatz zu Modafinil nicht zu einer erhöhten Ausschüttung von Dopamin im Nucleus accumbens führt, einem Kerngebiet im Striatum, welches ein wichtiger Teil des Belohnungssystems des Gehirns darstellt und mitverantwortlich ist für die Entstehung von Sucht [36, 37, 52]. Die vorliegenden Studien bestätigen dies. Es wurden keine Hinweise auf ein erhöhtes Suchtpotential von Pitolisant festgestellt.

Zusatznutzen von Pitolisant im Vergleich zu Natriumoxybat

Der Zusatznutzen von Pitolisant gegenüber Natriumoxybat, dem Natriumsalz der Gammahydroxybuttersäure (GHB) und Mittel erster Wahl zur Behandlung der Narkolepsie mit Kataplexie, liegt wie gegenüber Modafinil in der Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen, die mit Natriumoxybat in Zusammenhang stehen, sowie in der stark vereinfachten Darreichungsform von Pitolisant.

Natriumoxybat ist ein Betäubungsmittel und birgt somit ein hohes Sucht- und Missbrauchspotential. In der Partyszene ist Natriumoxybat auch als illegale Partydroge unter dem Namen „Liquid Ecstasy“ bekannt und wird außerdem als „K.o.-Tropfen“ eingesetzt. In der Fachinformation wird insbesondere auf das Risiko des Auftretens einer Atemdepression, auf die mögliche Dämpfung des Zentralnervensystems und auf das Missbrauchspotential hingewiesen [33]. In der Vergangenheit wurde GHB aufgrund seiner dämpfenden Wirkung weit verbreitet als Narkotikum verwendet, jedoch wird es heute kaum noch eingesetzt. Natriumoxybat hat eine nur sehr geringe therapeutische Breite. In hohen Dosen kann Natriumoxybat zu einem Koma führen. Darüber hinaus wurde über das Auftreten schwerer

¹⁷ Für die Behandlung des mittelschweren bis schweren obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms (OSAS) mit exzessiver Schläfrigkeit trotz adäquater CPAP-Therapie (*Continuous Positive Airway Pressure*, Überdruckatmung) und für die Behandlung des mittelschweren bis schweren chronischen Schichtarbeiter-Syndroms mit exzessiver Schläfrigkeit bei Patienten mit Nachtschicht-Wechsel, wenn andere schlafhygienische Maßnahmen zu keiner Besserung geführt haben, wird das Nutzen/Risiko-Verhältnis von Modafinil nicht länger als günstig angesehen.

psychotischer Symptome (z. B. hypnagoge Halluzinationen, Depressionen) durch die Behandlung mit Natriumoxybat berichtet [69]. Unter der Behandlung von Pitolisant traten weder in den RCTs noch in der einjährigen Langzeitstudie keine vermehrten psychotischen Nebenwirkungen auf und in den vorliegenden RCTs wurden keine Entzugserscheinungen nach einer einwöchigen Auswaschphase mit Placebo beobachtet.

Die klaren Vorteile von Pitolisant gegenüber Natriumoxybat lassen sich jedoch nicht in direkt vergleichenden, doppel-blinden Studien gemäß G-BA Vorgaben quantifizieren. Direkt vergleichende, doppel-blinde Studien mit Natriumoxybat sind aus den folgenden Gründen kaum umsetzbar und ethisch sehr fragwürdig:

- Die Anwendung von Natriumoxybat ist komplex. Natriumoxybat wird als Lösung eingenommen, die vom Patienten vor der Einnahme verdünnt werden muss. Dies würde die Verwendung von Double-Dummies erforderlich machen.
- Natriumoxybat wird zweimal täglich eingenommen: beim Zubettgehen und 2,5 bis 4 Stunden später. Diese Verabreichungsform könnte zu einer Verzerrung der Ergebnisse insbesondere der Patienten, die auf den Pitolisant-Arm randomisiert wurden, führen, da es das Schlafprofil stark beeinflusst. Auch die sedierende Wirkung von Natriumoxybat auf den Nachtschlaf, die in der Regel von den Patienten bemerkt wird, könnte die Verblindung gefährden.
- Natriumoxybat ein Sucht- und Missbrauchspotential und wird u.a. mit schwerwiegenden psychotischen Nebenwirkungen in Verbindung gebracht. Die Randomisierung auf Natriumoxybat ist aus diesem Grund ethisch fragwürdig, da mit Pitolisant eine sicherere Behandlungsalternative vorhanden ist.
- Natriumoxybat hat nur einen sehr geringen sicheren Dosisbereich. Überdosierungen können zu Bewusstlosigkeit und Koma führen.

Aus den oben genannten Aspekten lässt sich zusätzlich zu den deutlich geringeren Sicherheitsbedenken ein weiterer Vorteil von Pitolisant ableiten. Während Pitolisant nur einmal täglich eingenommen wird, muss Natriumoxybat zweimal täglich eingenommen. Die Anwendung bzw. Einnahme von Natriumoxybat stellt für den Patienten eine zusätzliche Belastung dar, da das Arzneimittel gemäß Fachinformation beim Zubettgehen und dann 2,5 bis 4 Stunden später nochmals eingenommen werden sollte [1]. Das bedeutet, dass die Patienten sich in der Regel einen Wecker stellen und ihren Schlaf unterbrechen müssen, um dann die zweite Dosis einzunehmen. Zudem besteht bei Natriumoxybat die Gefahr der Falschdosierung durch den Patienten. Natriumoxybat ist nicht als Tablette verfügbar, sondern in einer hochkonzentrierten Lösung, die der Patient vor dem Zubettgehen eigenständig in Wasser verdünnen muss [1]. Hierbei kann es zu Fehlern in der Berechnung der Dosis kommen, was in der Vergangenheit bereits zu Fehldosierungen und einer Änderung der Skalierung der Messspritze (Rote-Hand-Brief) geführt hat [70].

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es haben sich keine Hinweise ergeben, die gegen eine Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

Zusammenfassende Beschreibung des Zusatznutzens von Pitolisant

Pitolisant erweist sich in allen Studien als sehr sichere und wirksame Behandlungsalternative zu den bestehenden Therapieoptionen. Schwerwiegende Nebenwirkungen und Sicherheitsbedenken, wie sie bei Modafinil und Natriumoxybat berichtet werden, traten unter Pitolisant auch nach einjähriger Behandlungsphase nicht auf. Es gab außerdem keine Hinweise auf ein Sucht- und Missbrauchspotential von Pitolisant. Generell wurden die unter Verwendung von Pitolisant beobachteten Nebenwirkungen von leicht bis moderater Intensität und als leicht kontrollierbar eingestuft. Durch die relevante Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen und der bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen ergibt sich für Pitolisant somit ein beträchtlicher Zusatznutzen. Unter Zusammenführung aller betrachteten Aspekte liegt somit ein Zusatznutzen für Pitolisant vor, der jedoch aufgrund der wissenschaftlichen Datengrundlage nicht quantifizierbar ist, das Ausmaß entsprechend § 5 Abs. 7 Nr. 2 der AM-NutzenV ist jedoch mindestens beträchtlich¹⁸.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

¹⁸ § 5 Abs. 7 Satz 2 der AM-NutzenV: “ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen”

Tabelle 4-116: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie	Nicht quantifizierbar, aber mindestens mit einem beträchtlichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Der Zusatznutzen von Pitolisant gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V als belegt, da es sich hierbei um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt. Nachweise zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen demnach nicht erbracht werden. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe bestimmt der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens Pitolisant auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Somit lautet die im vorliegenden Dossier zu beantwortende Frage (siehe auch Abschnitt 4.2.1):

Wie ist das Ausmaß des Zusatznutzens der Behandlung mit Pitolisant bei Erwachsenen mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte im Sinne des § 35a SGB V?

Die arzneimittelrechtliche Zulassung von Pitolisant erfolgte im vorliegenden Anwendungsgebiet „Erwachsene mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie“ auf Basis sowohl der randomisierten kontrollierten Studien HARMONY I, HARMONY Ibis und HARMONY CTP als auch der einarmigen Langzeitstudie HARMONY III, die alle für die Bewertung des Zusatznutzens gemäß der G-BA Verfahrensordnung herangezogen werden müssen.

HARMONY III liefert neben den randomisierten, kontrollierten Studien HARMONY I, HARMONY Ibis und HARMONY CTP zusätzliche Informationen hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit von Pitolisant über einen längeren Zeitraum von 12 Monaten. Diese Langzeitdaten sind sowohl für den behandelnden Arzt als auch für den Patienten von größter Relevanz, da Therapiealternativen wie z. B. dem Betäubungsmittel Natriumoxybat ein Sucht- und Missbrauchspotential haben oder in Zusammenhang mit schweren Nebenwirkungen stehen. Die Studie HARMONY III diene außerdem dazu, die Ergebnisse aus einem „natürlichen Setting“ mit den Ergebnissen der kürzeren RCTs zu vergleichen und zu bestätigen und die Langzeitwirkung von Pitolisant zu untersuchen [54]. Vor diesem Hintergrund wird die Berücksichtigung einer einarmigen Langzeitstudie mit Pitolisant für die Nutzenbewertung als gerechtfertigt angesehen. Das Vorenthalten einer sicheren Therapiealternative in Kombination mit den hohen Risiken (Abhängigkeit- und Missbrauchspotential sowie schwere Nebenwirkungen) der bestehenden Therapien über einen Zeitraum von 12 Monaten ist ethisch sehr fragwürdig.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht angezeigt.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁹, Molenberghs 2010²⁰). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

¹⁹ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

²⁰ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²¹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²²) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht angezeigt.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

²¹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²² Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Tabelle 4-117: List der eingeschlossenen Studien

Bezeichnung	Studienberichte	Studienregistereinträge	Publikationen
HARMONY I	[51]	[39-42]	[52]
HARMONY Ibis	[53]	[43-46]	nicht zutreffend
HARMONY CTP	[50]	[47-49]	nicht zutreffend
HARMONY III	[57]	[58-60]	nicht zutreffend

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bioprojet Pharma (2016): Produktinformation - Wakix[®] 4,5 mg / 18 mg Filmtabletten. Stand:13.04.2016. [Zugriff: 24.06.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002616/WC500204746.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2015): Allgemeine Methoden Version 4.2. [Zugriff: 07.04.2016]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
3. Mayer G, Kotterba S (2001): Narkolepsie - Diagnose und Therapie. [Zugriff: 08.01.2015]. URL: <https://www.aerzteblatt.de/pdf/98/5/a249.pdf>.
4. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) (2009): S3-Leitlinie - Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. [Zugriff: 17.05.2016]. URL: http://www.dgsm.de/downloads/akkreditierung_ergebnisqualitaet/S3-Leitlinie_Nicht_erholsamer_Schlaf-Schlafstoerungen.pdf.
5. Stuck BA, Maurer JT, Schredl M, Weeß HG (2013): Praxis der Schlafmedizin (2. Auflage). Springer Verlag Berlin Heidelberg. S. 182-191.
6. Daniels E, King MA, Smith IE, Shneerson JM (2001): Health-related quality of life in narcolepsy. Journal of sleep research; 10(1):75-81.
7. Schlafzentrum Ruhrgebiet (2016): Behandlungsspektrum - Testverfahren. [Zugriff: 04.01.2016]. URL: <http://www.schlafzentrum-ruhrgebiet.de/behandlungsspektrum/testverfahren.php#Multipler-Wachheitstest>.
8. Steinberg R, Weeß HG, Landwehr R (2010): Schlafmedizin - Grundlagen und Praxis (2. Auflage). UNI-MED Verlag AG Bremen - London - Boston. S. 85-89.
9. Johns M, Hocking B (1997): Daytime sleepiness and sleep habits of Australian workers. Sleep; 20(10):844-9.
10. Johns MW (2000): Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. Journal of sleep research; 9(1):5-11.
11. Parkes JD, Chen SY, Clift SJ, Dahlitz MJ, Dunn G (1998): The clinical diagnosis of the narcoleptic syndrome. Journal of sleep research; 7(1):41-52.

12. Mitler MM, Walsleben J, Sangal RB, Hirshkowitz M (1998): Sleep latency on the maintenance of wakefulness test (MWT) for 530 patients with narcolepsy while free of psychoactive drugs. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*; 107(1):33-8.
13. Luca G, Haba-Rubio J, Dauvilliers Y, Lammers GJ, Overeem S, Donjacour CE, et al. (2013): Clinical, polysomnographic and genome-wide association analyses of narcolepsy with cataplexy: a European Narcolepsy Network study. *Journal of sleep research*; 22(5):482-95.
14. Sturzenegger C, Bassetti CL (2004): The clinical spectrum of narcolepsy with cataplexy: a reappraisal. *Journal of sleep research*; 13(4):395-406.
15. Frauscher B, Ehrmann L, Mitterling T, Gabelia D, Gschliesser V, Brandauer E, et al. (2013): Delayed diagnosis, range of severity, and multiple sleep comorbidities: a clinical and polysomnographic analysis of 100 patients of the innsbruck narcolepsy cohort. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*; 9(8):805-12.
16. Johns MW (1991): A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*; 14(6):540-5.
17. Johns MW (1992): Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*; 15(4):376-81.
18. Johns M (2016): The Epworth Sleepiness Scale [Zugriff: 19.05.2016]. URL: <http://epworthsleepinessscale.com/about-epworth-sleepiness/>.
19. Lehert P (2010): A review of metric properties of Epworth Somnolence Scale ESS in clinical trials in Narcolepsy, Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSA) and Parkinson Disease. Finding a Minimum Important Difference.
20. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) (2012): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Kapitel Schlafstörungen - Narkolepsie (Entwicklungsstufe: S1, Stand: 21.08.2015). [Zugriff: 09.12.2015]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-056l_S1_Narkolepsie_2012_verlaengert.pdf.
21. European Medicines Agency (EMA) (2007): Scientific advice - Piroxifan (BF2.649) - EMEA/CHMP/SAWP/414904/2007.
22. Littner MR, Kushida C, Wise M, Davila DG, Morgenthaler T, Lee-Chiong T, et al. (2005): Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep*; 28(1):113-21.
23. Arand D, Bonnet M, Hurwitz T, Mitler M, Rosa R, Sangal RB (2005): The clinical use of the MSLT and MWT. *Sleep*; 28(1):123-44.
24. Wise MS (2006): Objective measures of sleepiness and wakefulness: application to the real world? *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*; 23(1):39-49.
25. Van Reenen M, Janssen B (2015): EQ-5D-5L User Guide - Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. [Zugriff: 30.03.2016]. URL: http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders/Flyers/EQ-5D-5L_UserGuide_2015.pdf.
26. Dodel R, Peter H, Spottke A, Noelker C, Althaus A, Siebert U, et al. (2007): Health-related quality of life in patients with narcolepsy. *Sleep medicine*; 8(7-8):733-41.
27. Cephalon (2011): Roter-Hand-Brief: Mitteilung an die Angehörigen der Heilberufe zur Einschränkung der Anwendungsgebiete für Modafinil. [Zugriff: 05.01.2016]. URL:

- https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2011/rhb-vigil.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
28. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH (2012): Modafinil-neuraxpharm 100, 200 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2014 [Zugriff: 15.12.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 29. Novartis Pharma GmbH (1997): Ritalin® 10 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: Oktober 2104 [Zugriff: 15.12.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 30. Ohayon M (2013): Narcolepsy is complicated by high medical and psychiatric comorbidities: a comparison with the general population. *Sleep medicine*; 14(6):488-92.
 31. Inocente CO, Gustin MP, Lavault S, Guignard-Perret A, Raoux A, Christol N, et al. (2014): Depressive feelings in children with narcolepsy. *Sleep medicine*; 15(3):309-14.
 32. Fortuyn HA, Mulders PC, Renier WO, Buitelaar JK, Overeem S (2011): Narcolepsy and psychiatry: an evolving association of increasing interest. *Sleep medicine*; 12(7):714-9.
 33. UCB Pharma GmbH (2005): Xyrem® 500 mg/ml Lösung zum Einnehmen; Fachinformation. Stand: September 2015 [Zugriff: 15.12.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 34. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J (1961): An inventory for measuring depression. *Archives of general psychiatry*; 4:561-71.
 35. Beck AT, Beck RW (1972): Screening depressed patients in family practice. A rapid technic. *Postgraduate medicine*; 52(6):81-5.
 36. Volkow ND, Fowler JS, Logan J, Alexoff D, Zhu W, Telang F, et al. (2009): Effects of modafinil on dopamine and dopamine transporters in the male human brain: clinical implications. *Jama*; 301(11):1148-54.
 37. Uguen M, Perrin D, Belliard S, Ligneau X, Beardsley PM, Lecomte JM, et al. (2013): Preclinical evaluation of the abuse potential of Pitolisant, a histamine H(3) receptor inverse agonist/antagonist compared with Modafinil. *British journal of pharmacology*; 169(3):632-44.
 38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2016-B-003 - Pitolisant zur Behandlung von Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie.
 39. Bioprojet (2010): NCT01067222 - Efficacy and Safety Study of BF2.649 in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy (Harmony1) Stand des Eintrags: 08.06.2012. [Zugriff: 01.06.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01067222?term=pitolisant+OR+tiprolisant+OR+BF2649+OR+BF2.649+OR+wakix&rank=7>
 40. Bioprojet (2009): 2008-007866-46 - Prospective, randomized, double-blind study, placebo-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy (HARMONY I) [Zugriff: 01.06.2016]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-007866-46/DE>
 41. Bioprojet (2009): EUCTR2008-007866-46 - Prospective, randomized, double-blind study, placebo-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy (HARMONY I) - Harmony I Stand des Eintrags: 11.03.2013. [Zugriff: 01.06.2016]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007866-46-DE>

42. Bioprojet (2009): 2008-007866-46 - Prospective, randomized, double-blind study, placebo-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy (HARMONY I) [Zugriff: 01.06.2016]. URL: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__
43. Bioprojet (2012): NCT01638403 - Effects of BF2.649 in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy. Stand des Eintrags: 08.02.2013. [Zugriff: 01.06.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01638403?term=pitolisant+OR+tiprolisant+OR+BF2649+OR+BF2.649+OR+wakix&rank=5>
44. Bioprojet (2010): 2010-019687-36 - Randomized, double-blind, placebo and comparator-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy [Zugriff: 01.06.2016]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019687-36/DE>
45. Bioprojet (2010): EUCTR2010-019687-36 - Assessment of the effects of BF2.649 daytime sleepiness in narcolepsy Stand des Eintrags: 17.03.2014. [Zugriff: 01.06.2016]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019687-36-DE>
46. Bioprojet (2010): 2010-019687-36 - Randomized, double-blind, placebo and comparator-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy [Zugriff: 01.06.2016]. URL: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__
47. Bioprojet (2013): NCT01800045 - Pitolisant to Assess Weekly Frequency of Cataplexy Attacks and EDS in Narcoleptic Patients (HARMONY CTP) Stand des Eintrags: 02.07.2015. [Zugriff: 01.06.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01800045?term=pitolisant+OR+tiprolisant+OR+BF2649+OR+BF2.649+OR+wakix&rank=14&submit_fld_opt=
48. Bioprojet (2012): 2012-003076-39 - A randomized, double blind study comparing BF2.649 (Pitolisant) to placebo in two parallel groups on the weekly frequency of cataplexy attacks and Excessive Daytime Sleepiness in narcoleptic patients with cataplexy [Zugriff: 01.06.2016]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-003076-39/BG>
49. Bioprojet (2012): EUCTR2012-003076-39-HU - Pitolisant to Assess Weekly Frequency of Cataplexy Attacks and EDS in Narcoleptic Patients (HARMONY CTP) Stand des Eintrags: 03.08.2015. [Zugriff: 01.06.2016]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01800045>
50. Bioprojet (2015): Clinical Study Report - A randomized, double blind study comparing BF2.649 (Pitolisant) to placebo in two parallel groups on the weekly frequency of cataplexy attacks and Excessive Daytime Sleepiness in narcoleptic patients with cataplexy (“HARMONY CTP”).
51. Bioprojet (2011): Clinical Study Report - Prospective, randomized double-blind study, placebo-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy (HARMONY 1).

52. Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ, Arnulf I, Mayer G, Rodenbeck A, et al. (2013): Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *The Lancet Neurology*; 12(11):1068-75.
53. Bioprojet (2014): Clinical Study Report - Randomized, double-blind, placebo and comparator-controlled, parallel-group, multicenter trial assessing the effects of BF2.649 in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy (“HARMONY 1 BIS”).
54. European Medicines Agency (EMA) (2015): Assessment report - Wakix (International non-proprietary name: pitolisant) Procedure No. EMEA/H/C/002616/0000. [Zugriff: 17.05.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002616/WC500204749.pdf.
55. Bioprojet (2015): Efficacy and dose effect of Pitolisant on Excessive Daytime Sleepiness in narcolepsy - Results from two randomized controlled studies.
56. Doghramji K, Mitler MM, Sangal RB, Shapiro C, Taylor S, Walsleben J, et al. (1997): A normative study of the maintenance of wakefulness test (MWT). *Electroencephalography and clinical neurophysiology*; 103(5):554-62.
57. Bioprojet (2014): Clinical Study Report - An open-label naturalistic pragmatic study to assess the long term safety of BF2.649 (BF2.649) in the treatment of Excessive Daytime Sleepiness (EDS) in narcolepsy (Prolonged follow-up) (“HARMONY III”).
58. Bioprojet (2011): NCT01399606 - Long Term Open Label Study in Narcolepsy With BF2.649 (Pitolisant) (HARMONYIII) Stand des Eintrags: 02.07.2015. [Zugriff: 01.06.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01399606?term=01399606&rank=1>
59. Bioprojet (2011): 2010-023804-28 - An open-label naturalistic pragmatic study to assess the long term safety of BF2.649 (Pitolisant) in the treatment of Excessive Daytime Sleepiness (EDS) in narcolepsy (12 months follow-up). [Zugriff: 01.06.2016]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-023804-28/HU>
60. Bioprojet (2011): EUCTR2010-023804-28-HU - An open-label naturalistic pragmatic study to assess the long term safety of BF2.649 (Pitolisant) in the treatment of Excessive Daytime Sleepiness (EDS) in narcolepsy (12 months follow-up). - Harmony III [Zugriff: 01.06.2016]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023804-28-HU>
61. Bundesministerium für Arbeit und Soziales (2009): Versorgungsmedizin-Verordnung - Versorgungsmedizinische Grundsätze. Stand: September 2015. [Zugriff: 17.12.2015]. URL: <http://www.bmas.de/SharedDocs/Downloads/DE/PDF-Publikationen/k710-versorgungsmed-verordnung.pdf?blob=publicationFile&v=3>.
62. Dodel R, Peter H, Walbert T, Spottke A, Noelker C, Berger K, et al. (2004): The socioeconomic impact of narcolepsy. *Sleep*; 27(6):1123-8.
63. Thorpy MJ, Dauvilliers Y (2015): Clinical and practical considerations in the pharmacologic management of narcolepsy. *Sleep medicine*; 16(1):9-18.
64. European Medicines Agency (EMA) (2007): EU/3/07/459 Public summary of positive opinion for orphan designation of 1-{3-[3-(4-chlorophenyl)propoxy]propyl}piperidine, hydrochloride for the treatment of narcolepsy. [Zugriff: 07.03.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005295.pdf.

65. Europäisches Parlament (2000): Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. [Zugriff: 07.03.2016]. URL: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141/reg_2000_141_de.pdf.
66. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2014): Leitfaden zur Anzeige eines Arzneimittel-Härtefallprogramms nach Arzneimittel-Härtefall-Verordnung (AMHV), Version 1.2 vom 25. März 2014. [Zugriff: 14.03.2016]. URL: http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/klin-pr/compUse/BfArM-LeitfadenZuArzneimittel-Haertefallprogrammen.pdf;jsessionid=BBA0764C3FE21E4D2E48B4A1ABC91B07.1_cid350?blob=publicationFile&v=4.
67. Cephalon (2008): Roter-Hand-Brief: Mitteilung an die Angehörigen der Heilberufe zum Zusammenhang von Vigil® (Modafinil) mit schwerem Hautausschlag und psychischen Symptomen. [Zugriff: 05.01.2016]. URL: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2008/info-vigil.pdf?blob=publicationFile&v=2>.
68. European Medicines Agency (EMA) (2010): Press Release - European Medicines Agency recommends restricting the use of modafinil. [Zugriff: 19.05.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/07/WC500094976.pdf.
69. Sarkanen T, Niemela V, Landtblom AM, Partinen M (2014): Psychosis in patients with narcolepsy as an adverse effect of sodium oxybate. *Frontiers in neurology*; 5:Article 136.
70. UCB Pharma GmbH (2010): Rote-Hand-Brief: Risiko von Dosierungsfehlern mit Xyrem® (Natriumoxybat) aufgrund einer Verwechslungsmöglichkeit zwischen Gramm (g) und Milliliter (ml). [Zugriff: 05.01.2016]. URL: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2010/rhb-xyrem.pdf?blob=publicationFile&v=5>.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²³] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

²³ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden ArzneimittelTabelle 4-118: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Pitolisant (Wakix[®]) zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.06.2016	
Zeitsegment	Embase 1974 to 2016 May 31	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁴] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	pitolisant.mp.	100
2	exp pitolisant/	92
3	tiprolisant.mp.	17
4	exp tiprolisant/	92
5	BF 2649.mp.	38
6	exp BF 2649/	92
7	BF2649.mp.	2
8	exp BF2649/	92
9	wakix.mp.	1
10	exp Wakix/	92
11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	132
12	narcolepsy.mp.	7827
13	exp narcolepsy/	6989
14	narcolep*.mp.	7959
15	sleep disorder.mp.	51688
16	exp sleep disorder/	166315
17	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	167437
18	random:.tw. OR placebo:.mp. OR double-blind:.tw.	1315258
19	#11 AND #17 AND #18	26

Die Suche im EMBASE ergab 26 Treffer. Unter den Treffern befand sich die relevante Zulassungsstudie HARMONY I (NCT01067222). Die übrigen Treffer entsprachen nicht den Einschlusskriterien aus Tabelle 4-5.

²⁴ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Tabelle 4-119: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Pitolisant (Wakix[®]) zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.06.2016	
Zeitsegment	Ovid MEDLINE(R) 1946 to May Week 3 2016, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations May 31, 2016, Ovid MEDLINE(R) Daily Update May 31, 2016	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Wong ²⁵] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	pitolisant.mp.	28
2	tiprolisant.mp.	4
3	BF 2649.mp.	0
4	BF2649.mp.	16
5	wakix.mp.	0
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	37
7	randomized controlled trial.pt. OR randomized.mp. OR placebo.mp.	699668
8	#6 AND #7	8

Die Suche in MEDLINE ergab insgesamt 8 Treffer. Unter den Treffern befanden sich keine neuen, bisher nicht identifizierten relevanten Studien.

²⁵ Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Tabelle 4-120: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Pitolisant (Wakix[®]) zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie in Cochrane

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	01.06.2016	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	pitolisant	6
2	tiprolisant	1
3	BF 2649	0
4	BF2649	0
5	BF2.649	3
6	wakix	0
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	7

Sie Suche in Cochrane ergab insgesamt 7 Treffer, wovon 5 Treffer unter Trials eingeordnet waren. Unter den Treffern befanden sich keine neuen, bisher nicht identifizierten relevanten Studien.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren UntersuchungenTabelle 4-121: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Pitolisant (Wakix[®]) zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.06.2016	
Zeitsegment	Embase 1974 to 2016 May 31	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	pitolisant.mp.	100
2	exp pitolisant/	92
3	tiprolisant.mp.	17
4	exp tiprolisant/	92
5	BF 2649.mp.	38
6	exp BF 2649/	92
7	BF2649.mp.	24
8	exp BF2649/	92
9	wakix.mp.	1
10	exp wakix/	92
11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	133
12	narcolepsy.mp.	7827
13	exp narcolepsy/	6989
14	narcolep*.mp.	7959
15	sleep disorder.mp.	51688
16	exp sleep disorder/	166315
17	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	167437
18	#11 AND #17	87

Die Suche im EMBASE ergab 87 Treffer. Keiner der Treffer entsprach den Einschlusskriterien aus Tabelle 4-5.

Tabelle 4-122: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Pitolisant (Wakix[®]) zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.06.2016	
Zeitsegment	Ovid MEDLINE(R) 1946 to May Week 3 2016, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations May 31, 2016, Ovid MEDLINE(R) Daily Update May 31, 2016	
Suchfilter	Keine Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	pitolisant.mp.	28
2	tiprolisant.mp.	4
3	BF 2649.mp.	0
4	BF2649.mp.	16
5	wakix.mp.	0
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	37

Die Suche in MEDLINE ergab insgesamt 37 Treffer. Unter den Treffern befanden sich keine neuen, bisher nicht identifizierten relevanten Studien.

Tabelle 4-123: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Pitolisant (Wakix[®]) zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie in Cochrane

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	01.06.2016	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	pitolisant	6
2	tiprolisant	1
3	BF 2649	0
4	BF2649	0
5	BF2.649	3
6	wakix	0
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	7

Sie Suche in Cochrane ergab insgesamt 7 Treffer, wovon 5 Treffer unter Trials eingeordnet waren. Unter den Treffern befanden sich keine neuen, bisher nicht identifizierten relevanten Studien.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-124: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Pitolisant (Wakix[®]) zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie in [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	01.06.2016
Suchstrategie	pitolisant OR tiprolisant OR BF2649 OR BF2.649 OR wakix
Treffer	16

Die Suche in [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ergab insgesamt 16 Treffer. Unter den Treffern befanden sich auch die relevanten Studien HARMONY I (NCT01067222), HARMONY Ibis (NCT01638403) und HARMONY CTP (NCT01800045), die im Abschnitt 4.3.1.2 beschrieben sind. Weiterhin wurde die Studie HARMONY IV (NCT01789398) identifiziert, die aber nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurde (siehe Tabelle 4-10). Die übrigen Treffer erfüllten nicht die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-5.

Tabelle 4-125: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Pitolisant (Wakix[®]) zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie in EU Clinical Trials Register.

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01.06.2016
Suchstrategie	pitolisant OR tiprolisant OR BF2649 OR BF2.649 OR wakix
Treffer	13

Die Suche in EU Clinical Trials Register ergab insgesamt 13 Treffer. Unter den Treffern befanden sich auch die relevanten Studien HARMONY I (EudraCT 2008-007866-46), HARMONY Ibis (EudraCT 2010-019687-36) und HARMONY CTP (EudraCT 2012-003076-39), die im Abschnitt 4.3.1.2 beschrieben sind. Weiterhin wurde die Studie HARMONY IV (EudraCT 2011-000084-27) identifiziert, die aber nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurde (siehe Tabelle 4-10). Die übrigen Treffer erfüllten nicht die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-5.

Tabelle 4-126: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Pitolisant (Wakix[®]) zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie in WHO International Clinical Trials Registry Platform.

Studienregister	WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	01.06.2016
Suchstrategie	pitolisant OR tiprolisant OR BF2649 OR BF2.649 OR BF 2649 OR wakix
Treffer	58 Treffer zu 20 Studien

Die Suche in WHO International Clinical Trials Registry Platform ergab insgesamt 58 Treffer zu 20 Studien. Unter den Treffern befanden sich auch die relevanten Studien HARMONY I (EUCTR2008-007866-46), HARMONY Ibis (NCT01638403, EUCTR2010-019687-36) und HARMONY CTP (EUCTR2012-003076-39), die im Abschnitt 4.3.1.2 beschrieben sind. Weiterhin wurde die Studie HARMONY IV (EudraCT 2011-000084-27) identifiziert, die aber nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurde (siehe Tabelle 4-10). Die übrigen Studien erfüllten nicht die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-5.

Tabelle 4-127: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Pitolisant (Wakix®) zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie in Pharmnet.Bund.

Studienregister	Pharmnet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	01.06.2016
Suchstrategie	pitolisant [Textfeld] ODER tiprolisant [Textfeld] ODER BF2649 [Textfeld] ODER BF2.649 [Textfeld] ODER wakix [Textfelder]
Treffer	6

Die Suche in Pharmnet.Bund ergab insgesamt 6 Treffer. Unter den Treffern befanden sich auch die relevanten Studien HARMONY I (EudraCT 2008-007866-46) und HARMONY Ibis (EudraCT 2010-019687-36), die im Abschnitt 4.3.1.2 beschrieben sind. Weiterhin wurde die Studie HARMONY IV (EudraCT 2011-000084-27) identifiziert, die aber nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurde (siehe Tabelle 4-10). Die übrigen Treffer erfüllten nicht die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-5.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-128: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Pitolisant (Wakix®) zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie in clinicaltrials.gov.

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	01.06.2016
Suchstrategie	pitolisant OR tiprolisant OR BF2649 OR BF2.649 OR wakix
Treffer	16

Die Suche in clinicaltrials.gov ergab insgesamt 16 Treffer. Unter den Treffern befand sich auch die relevante Studie HARMONY III (NCT01399606) die im Abschnitt 4.3.2.3.3 beschrieben ist. Die übrigen Treffer erfüllten nicht die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-5.

Tabelle 4-129: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Pitolisant (Wakix[®]) zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie in EU Clinical Trials Register.

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01.06.2016
Suchstrategie	pitolisant OR tiprolisant OR BF2649 OR BF2.649 OR wakix
Treffer	13

Die Suche in EU Clinical Trials Register ergab insgesamt 13 Treffer. Unter den Treffern befand sich auch die relevante Studie HARMONY III (EudraCT 2010-023804-28), die im Abschnitt 4.3.2.3 beschrieben ist. Die übrigen Treffer erfüllten nicht die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-5.

Tabelle 4-130: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Pitolisant (Wakix[®]) zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie in WHO International Clinical Trials Registry Platform.

Studienregister	WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	01.06.2016
Suchstrategie	pitolisant OR tiprolisant OR BF2649 OR BF2.649 OR BF 2649 OR wakix
Treffer	58 Treffer zu 20 Studien

Die Suche in WHO International Clinical Trials Registry Platform ergab insgesamt 58 Treffer zu 20 Studien. Unter den Treffern befand sich auch die relevante Studie HARMONY III (EUCTR2010-023804-28, NCT01399606), die im Abschnitt 4.3.2.3.3 beschrieben ist. Die übrigen Studien erfüllten nicht die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-5.

Tabelle 4-131: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Pitolisant (Wakix[®]) zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie in Pharmnet.Bund.

Studienregister	Pharmnet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	01.06.2016
Suchstrategie	pitolisant [Textfeld] ODER tiprolisant [Textfeld] ODER BF2649 [Textfeld] ODER BF2.649 [Textfeld] ODER wakix [Textfelder]
Treffer	6

Die Suche in Pharmnet.Bund ergab insgesamt 6 Treffer. Keine der Treffer erfüllten die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-5.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Entfällt. Es konnten alle identifizierten Treffer der bibliographischen Recherche anhand von Titel oder Abstract ausgeschlossen werden. Es wurden keine Volltexte gesichtet.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Entfällt. Es konnten alle identifizierten Treffer der bibliographischen Recherche anhand von Titel oder Abstract ausgeschlossen werden. Es wurden keine Volltexte gesichtet.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-132: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (RCTs) für Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
1	Efficacy and Safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness (EDS) in Parkinson's Disease	NCT01066442	A1
2	Efficacy and Safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness (EDS) in Parkinson's Disease	NCT01036139	A1
3	Efficacy and Safety Study of BF2.649 and BF2.649 Add on Modafinil on Cataplexy in Patients With Narcolepsy	NCT01067235	A2
4	Long Term Open Label Study in Narcolepsy With BF2.649 (Pitolisant)	NCT01399606	A5
5	Dose Range Finding Study of BF2.649 Versus Placebo to Treat Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson's Disease Patients	NCT00642928	A1
6	BF2.649 in Patients With OSA, Still Complaining of EDS and Refusing to be Treated by CPAP.	NCT01072968	A1
7	Pitolisant (BF2.649) in the Treatment of EDS in Patients With OSA	NCT02739568	A1
8	Dose-range Finding Study of BF2.649 Effect on Patients With Obstructive Sleep Apnea (OSA)	NCT01620554	A1
9	BF2.649 in Patients With OSA and Treated by CPAP But Still Complaining of EDS	NCT01071876	A1
10	Study to Demonstrate Cognitive Enhancing Effects of BF2.649	NCT00690274	A1
11	Pharmacokinetics of BF2.649 in Renal Impairment	NCT01619033	A1
12	Efficacy and Safety of Pitolisant in Pediatric Narcoleptic Patients With or Without Cataplexy, Double-blind Study Followed by a Prolonged Open-label Period	NCT02611687	A1

Tabelle 4-133: Liste der im Studienregister EU-CTR identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (RCTs) für Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
1	Efficacy and Safety of Pitolisant (BF2.649) in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Patients with Obstructive Sleep Apnoea Syndrome, Treated or Not by Nasal Continuous Positive Airway Pressure, but Still Complaining of Excessive Daytime Sleepiness	2015-004561-85	A1
2	BF2.649 in patients with Obstructive Sleep Apnoea syndrome (OSA), and treated by nasal Continuous Positive Airway Pressure (nCPAP), but still complaining of Excessive Daytime Sleepiness (EDS).	2009-017248-14	A1
3	Efficacy and safety of BF2.649 in the treatment of Excessive Daytime Sleepiness in patients with Obstructive Sleep Apnoea syndrome (OSA), refusing the nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) therapy	2009-017251-94	A1
4	A randomized, multicenter 12-Week double-blind placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson's disease	2009-013886-24	A1
5	An open-label naturalistic pragmatic study to assess the long term safety of BF2.649 (Pitolisant) in the treatment of Excessive Daytime Sleepiness (EDS) in narcolepsy (12 months follow-up).	2010-023804-28	A5
6	A randomized, multicenter 12-Week double-blind placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson's disease followed by a 38-Week open-label extension phase	2009-013885-14	A1
7	A MULTI-CENTRE, SINGLE DOSE TRIAL TO EVALUATE PHARMACOKINETICS OF PITOLISANT (BF2.649) IN CHILDREN FROM 6 TO LESS THAN 18 YEARS WITH NARCOLEPSY	2013-001505-93	A1
8	Minimum effective dose-finding study of BF2.649, in patients with moderate to severe Obstructive Sleep Apnea, experiencing Excessive Daytime Sleepiness (EDS) despite regular use of nCPAP, and patients having refused this therapy. Randomized, double blind study with BF2.649 (5-, 10-, 20-, 40- mg/d), or placebo	2010-019413-25	A1
9	Prospective, randomized, double-blind study, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of escalating doses of BF2.649 and BF2.649 add on Modafinil on cataplexy in patients with narcolepsy (HARMONY II)	2008-007845-29	A2

Tabelle 4-134: Liste der im Studienregister WHO ICTRP identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (RCTs) für Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
1	Pitolisant (BF2.649) in the Treatment of EDS in Patients With OSA	NCT02739568	A1
2	Efficacy and safety of pitolisant (BF2.649) in the treatment of excessive daytime sleepiness in patients with excessive daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea syndrome treated or not by nCPAP and still complaining of excessive daytime sleepiness	2015-004561-85	A1
3	Efficacy and Safety of Pitolisant in Pediatric Narcoleptic Patients With or Without Cataplexy, Double-blind Study Followed by a Prolonged Open-label Period	NCT02611687	A1
4	A study to determinate the fate of the drug pitolisant in the body of children from 6 to less than 18 years who are suffering from sleepiness and sleep during the day without or with sudden loss of muscle tone without loss of consciousness	EUCTR2013-001505-93-IT	A1
5	Pharmacokinetics of BF2.649 in Renal Impairment	NCT01619033	A1
6	Study to assess the safety of BF2.649 (Pitolisant) in the treatment of Excessive Daytime Sleepiness in narcolepsy	EUCTR2010-023804-28-HU	A5
7	The study aims to confirm the effectiveness and safety of BF2.649 over placebo for the treatment of excessive daytime sleepiness associated with Obstructive Sleep Apnoea syndrome in patients who refuse CPAP therapy	EUCTR2009-017251-94-DE	A1
8	Minimum effective dose-finding study of BF2.649, in patients with moderate to severe Obstructive Sleep Apnea, experiencing Excessive Daytime Sleepiness (EDS) despite regular use of nCPAP, and patients having refused this therapy. Randomized, double blind study with BF2.649 (5-, 10-, 20-, 40- mg/d), or placebo	EUCTR2010-019413-25-FR	A1
9	BF2.649 in Patients With OSA, Still Complaining of EDS and Refusing to be Treated by CPAP.	NCT01072968	A1
10	BF2.649 in Patients With OSA and Treated by CPAP But Still Complaining of EDS	NCT01071876	A1
11	Efficacy and Safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness (EDS) in Parkinson's Disease	NCT01036139	A1
12	A randomized, multicenter 12-Week double-blind placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson's disease - HARPS-2	EUCTR2009-013886-24-DE	A1
13	A randomized, multicenter 12-Week double-blind placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson's disease followed by a 38-Week open-label extension phase.	EUCTR2009-013885-14-ES	A1
14	Prospective, randomized, double-blind study, parallel-group, multicenter trial assessing the effects of escalating doses of BF2.649 and BF2.649 add on Modafinil on cataplexy in patients with narcolepsy (HARMONY II) - HARMONY II	EUCTR2008-007845-29-DE	A2
15	Study to Demonstrate Cognitive Enhancing Effects of BF2.649	NCT00690274	A1

Anmerkung: Für die Studie HARMONY Ibis wurden zwei getrennte Treffer, NCT01638403 und EUCTR2010-019687-36, identifiziert.

Tabelle 4-135: Liste der im Studienregister Pharmnet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (RCTs) für Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
1	The study aims to confirm the effectiveness and safety of BF2.649 over placebo for the treatment of excessive daytime sleepiness associated with Obstructive Sleep Apnoea syndrome in patients who refuse CPAP therapy	2009-017251-94	A1
2	The study aims to confirm the effectiveness and safety of BF2.649 by comparing it with a placebo (a pharmacologically inactive product) for the treatment of excessive daytime sleepiness associated with Obstructive Sleep Apnoea treated by nCPAP.	2009-017248-14	A1
3	Prospective, randomized, double-blind study, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of escalating doses of BF2.649 and BF2.649 add on Modafinil on cataplexy in patients with narcolepsy (HARMONY II)	2008-007845-29	A2

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-136: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (weitere Untersuchungen) für Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
1	Patient Narcoleptic Treated With BF2.649 (Pitolisant) in add-on to Sodium Oxybate (HARMONY IV)	NCT01789398	A6
2	Efficacy and Safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness (EDS) in Parkinson's Disease	NCT01066442	A1
3	Efficacy and Safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness (EDS) in Parkinson's Disease	NCT01036139	A1
4	Efficacy and Safety Study of BF2.649 and BF2.649 Add on Modafinil on Cataplexy in Patients With Narcolepsy	NCT01067235	A2
5	Effects of BF2.649 in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy.	NCT01638403	A6
6	Efficacy and Safety Study of BF2.649 in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy (HARMONY1)	NCT01067222	A6
7	Dose Range Finding Study of BF2.649 Versus Placebo to Treat Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson's Disease Patients	NCT00642928	A1
8	BF2.649 in Patients With OSA, Still Complaining of EDS and Refusing to be Treated by CPAP.	NCT01072968	A1
9	Pitolisant (BF2.649) in the Treatment of EDS in Patients With OSA	NCT02739568	A1
10	Dose-range Finding Study of BF2.649 Effect on Patients With Obstructive Sleep Apnea (OSA)	NCT01620554	A1
11	BF2.649 in Patients With OSA and Treated by CPAP But Still Complaining of EDS	NCT01071876	A1
12	Study to Demonstrate Cognitive Enhancing Effects of BF2.649	NCT00690274	A1
13	Pharmacokinetics of BF2.649 in Renal Impairment	NCT01619033	A1
14	Pitolisant to Assess Weekly Frequency of Cataplexy Attacks and EDS in Narcoleptic Patients (HARMONY CTP)	NCT01800045	A6
15	Efficacy and Safety of Pitolisant in Pediatric Narcoleptic Patients With or Without Cataplexy, Double-blind Study Followed by a Prolonged Open-label Period	NCT02611687	A1

Tabelle 4-137: Liste der im Studienregister EU-CTR identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (weitere Untersuchungen) für Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
1	Efficacy and Safety of Pitolisant (BF2.649) in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Patients with Obstructive Sleep Apnoea Syndrome, Treated or Not by Nasal Continuous Positive Airway Pressure, but Still Complaining of Excessive Daytime Sleepiness	2015-004561-85	A1
2	BF2.649 in patients with Obstructive Sleep Apnoea syndrome (OSA), and treated by nasal Continuous Positive Airway Pressure (nCPAP), but still complaining of Excessive Daytime Sleepiness (EDS).	2009-017248-14	A1
3	Efficacy and safety of BF2.649 in the treatment of Excessive Daytime Sleepiness in patients with Obstructive Sleep Apnoea syndrome (OSA), refusing the nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) therapy	2009-017251-94	A1
4	A randomized, double blind study comparing BF2.649 (Pitolisant) to placebo in two parallel groups on the weekly frequency of cataplexy attacks and Excessive Daytime Sleepiness in narcoleptic patients with cataplexy	2012-003076-39	A6
5	A randomized, multicenter 12-Week double-blind placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson's disease	2009-013886-24	A1
6	Doppelt-blinde, randomisierte placebokontrollierte Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit von BF2.649 als Zusatz zu Natriumoxybat bei der Behandlung von Narkolepsiepatienten mit residueller exzessiver Tagesmüdigkeit (EDS, Excessive Daytime Sleepiness) über einen Zeitraum von 8 Wochen.	2011-000084-27	A6
7	A randomized, multicenter 12-Week double-blind placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson's disease followed by a 38-Week open-label extension phase	2009-013885-14	A1
8	A MULTI-CENTRE, SINGLE DOSE TRIAL TO EVALUATE PHARMACOKINETICS OF PITOLISANT (BF2.649) IN CHILDREN FROM 6 TO LESS THAN 18 YEARS WITH NARCOLEPSY	2013-001505-93	A1
9	Minimum effective dose-finding study of BF2.649, in patients with moderate to severe Obstructive Sleep Apnea, experiencing Excessive Daytime Sleepiness (EDS) despite regular use of nCPAP, and patients having refused this therapy. Randomized, double blind study with BF2.649 (5-, 10-, 20-, 40- mg/d), or placebo	2010-019413-25	A1
10	Randomized, double-blind, placebo and comparator-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy	2010-019687-36	A6
11	Prospective, randomized, double-blind study, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of escalating doses of BF2.649 and BF2.649 add on Modafinil on cataplexy in patients with narcolepsy (HARMONY II)	2008-007845-29	A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
12	Prospective, randomized, double-blind study, placebo-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy (HARMONY I)	2008-007866-46	A6

Tabelle 4-138: Liste der im Studienregister WHO ICTRP identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (weitere Untersuchungen) für Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
1	Pitolisant (BF2.649) in the Treatment of EDS in Patients With OSA	NCT02739568	A1
2	Efficacy and safety of pitolisant (BF2.649) in the treatment of excessive daytime sleepiness in patients with excessive daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea syndrome treated or not by nCPAP and still complaining of excessive daytime sleepiness	EUCTR2015-004561-85-BG	A1
3	Efficacy and Safety of Pitolisant in Pediatric Narcoleptic Patients With or Without Cataplexy, Double-blind Study Followed by a Prolonged Open-label Period	NCT02611687	A1
4	A study to determinate the fate of the drug pitolisant in the body of children from 6 to less than 18 years who are suffering from sleepiness and sleep during the day without or with sudden loss of muscle tone without loss of consciousness	EUCTR2013-001505-93-IT	A1
5	A randomized, double blind study comparing BF2.649 (Pitolisant) to placebo in two parallel groups on the weekly frequency of cataplexy attacks and Excessive Daytime Sleepiness in narcoleptic patients with cataplexy	EUCTR2012-003076-39-HU	A6
6	Effects of BF2.649 in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy.	NCT01638403	A6
7	STUDY TO ASSESS THE EFFICACY OF BF2.649 IN THE TREATMENT OF NARCOLEPTIC PATIENTS WITH RESIDUAL EXCESSIVE DAYTIME SLEEPINESS.	EUCTR2011-000084-27-DE	A6
8	Pharmacokinetics of BF2.649 in Renal Impairment	NCT01619033	A1
9	The study aims to confirm the effectiveness and safety of BF2.649 over placebo for the treatment of excessive daytime sleepiness associated with Obstructive Sleep Apnoea syndrome in patients who refuse CPAP therapy	EUCTR2009-017251-94-DE	A1
10	Minimum effective dose-finding study of BF2.649, in patients with moderate to severe Obstructive Sleep Apnea, experiencing Excessive Daytime Sleepiness (EDS) despite regular use of nCPAP, and patients having refused this therapy. Randomized, double blind study with BF2.649 (5-, 10-, 20-, 40- mg/d), or placebo	EUCTR2010-019413-25-FR	A1
11	Assessment of the effects of BF2.649 daytime sleepiness in narcolepsy	EUCTR2010-019687-36-DE	A6
12	BF2.649 in Patients With OSA, Still Complaining of EDS and Refusing to be Treated by CPAP.	NCT01072968	A1
13	BF2.649 in Patients With OSA and Treated by CPAP But Still Complaining of EDS	NCT01071876	A1
14	Efficacy and Safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness (EDS) in Parkinson's Disease	NCT01036139	A1
15	A randomized, multicenter 12-Week double-blind placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson's disease - HARPS-2	EUCTR2009-013886-24-DE	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
16	A randomized, multicenter 12-Week double-blind placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson's disease followed by a 38-Week open-label extension phase.	EUCTR2009-013885-14-ES	A1
17	Prospective, randomized, double-blind study, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of escalating doses of BF2.649 and BF2.649 add on Modafinil on cataplexy in patients with narcolepsy (HARMONY II) - HARMONY II	EUCTR2008-007845-29-DE	A2
18	Prospective, randomized, double-blind study, placebo-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy (HARMONY I) - HARMONY I	EUCTR2008-007866-46-DE	A6
19	Study to Demonstrate Cognitive Enhancing Effects of BF2.649	NCT00690274	A1

Tabelle 4-139: Liste der im Studienregister Pharmnet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (weitere Untersuchungen) für Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
1	Doppelt-blinde, randomisierte placebokontrollierte Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit von BF2.649 als Zusatz zu Natriumoxybat bei der Behandlung von Narkolepsiepatienten mit residueller exzessiver Tagesmüdigkeit (EDS, Excessive Daytime Sleepiness) über einen Zeitraum von 8 Wochen.	2011-000084-27	A6
2	Randomized, double-blind, placebo and comparator-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy	2010-019687-36	A6
3	The study aims to confirm the effectiveness and safety of BF2.649 over placebo for the treatment of excessive daytime sleepiness associated with Obstructive Sleep Apnoea syndrome in patients who refuse CPAP therapy	2009-017251-94	A1
4	The study aims to confirm the effectiveness and safety of BF2.649 by comparing it with a placebo (a pharmacologically inactive product) for the treatment of excessive daytime sleepiness associated with Obstructive Sleep Apnoea treated by nCPAP.	2009-017248-14	A1
5	Prospective, randomized, double-blind study, placebo-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy (HARMONY I)	2008-007866-46	A6
6	Prospective, randomized, double-blind study, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of escalating doses of BF2.649 and BF2.649 add on Modafinil on cataplexy in patients with narcolepsy (HARMONY II)	2008-007845-29	A2

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-142 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-142 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-140 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HARMONY I

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel der Studie war es die Überlegenheit von BF2.649 gegenüber Placebo, bei Narkolepsiepatienten mit EDS, in Bezug auf den ESS Score bei 3-wöchiger Dosisadaptation und 5-wöchiger stabiler Dosis zu zeigen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, doppelt verblindete, randomisierte Phase III Studie; Vergleich mit Placebo und Komparator (Modafinil). Die Studie besteht aus einer 2-wöchigen Auswaschphase (V1-V2), einer einwöchigen Baseline-Phase (V2-V3), einer 8-wöchigen Behandlungsphase (V3-V7) und einer einwöchigen Absetzungsphase (V7-V8). Das Zuteilungsverhältnis lag bei 1:1:1 (Placebo:BF2.649:Modafinil). Von 94 Patienten wurden 30 auf die Behandlung mit Placebo, 31 auf die Behandlung mit BF2.649 und 33 auf die Behandlung mit Modafinil randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das Einschlusskriterium „18 bis 65 Jahre“ wurde auf „18 Jahre und älter“ geändert (Protokoll Version 4). Zu diesem Zeitpunkt wurden im Rahmen anderer Studien mit Pitolisant in Parkinson Patienten und Patienten mit Lewy-Body-Demenz durchgeführt, in denen die meisten Patienten > 65 Jahre alt waren. Es ergaben sich keine Hinweise auf altersbedingte Effekte bezüglich Wirksamkeit oder Sicherheit von Pitolisant. Aus diesem Grund wurde die o.g. Änderung durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Männer und Frauen jeder ethnischer Herkunft, 18 Jahre alt und älter. 2) Sowohl neue als auch zuvor diagnostizierte Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie konnten einbezogen werden. Alle Patienten sollten die internationale Klassifikation von Schlafstörungen (ICSD-2) Kriterien wie folgt erfüllen: Diagnose von Narkolepsie mit Kataplexie: der Patient hatte sowohl Beschwerden hinsichtlich EDS, fast täglich für mindestens 3 Monate, als auch eine eindeutige Vorgeschichte der Kataplexie, definiert als plötzliche und vorübergehende Episoden (im Bereich von einigen Sekunden bis zu einigen Minuten) des Verlustes von Muskeltonus ausgelöst durch Emotionen; Diagnose von Narkolepsie ohne Kataplexie: Wenn eine charakteristische Kataplexie nicht vorhanden war, obwohl fragliche oder atypische Kataplexie-artige Episoden berichtet wurden, litt der Patient unter einer Tagesschläfrigkeit (EDS), die fast täglich über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten auftrat. Die Diagnose der Narkolepsie ohne Kataplexie musste durch eine valide Polysomnographie (PSG) über Nacht (mindestens 6 Stunden), gefolgt von einem Multipler-Schlaf-Latenz-Test (MSLT) bestätigt werden. Der MSLT musste eine mittlere Schlaf-Latenz von 8 Minuten oder weniger zeigen; mit 2 oder mehr Sleep Onset REM-Perioden (SOREMPs), die definiert sind als das Auftreten von REM-Schlaf innerhalb von 15 Minuten nach Schlafbeginn während des MSLT. Die mit Narkolepsie assoziierte EDS konnte nicht durch eine andere Schlafstörung, psychische oder neurologische Erkrankung, den Gebrauch von Medikamenten oder Drogenabhängigkeit erklärt werden. 3) Die Patienten mussten medikamentenfrei sein oder jegliche psychostimulierenden Medikamente mindestens 14 Tage vor Beginn der Baseline-Periode absetzen. Patienten mit schwerer Kataplexie war es erlaubt auf ihrer anti-kataplektischen Medikation (Oxybate) oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vermeintlichen anti-kataplektischen Medikation (Antidepressiva oder SSRIs) bei stabiler Dosis, ausgenommen trizyklische Antidepressiva (im Allgemeinen zeigt H1R eine antagonistische Aktivität, die möglicherweise die Wirkung von endogenem Histamin, das durch Pitolisant im Gehirn freigesetzt wird, beeinträchtigt).</p> <p>Die zugelassene anti-kataplektische oder vermeintlich anti-kataplektischen Behandlung musste für mindestens 1 Monat vor der Studie verabreicht werden und diese Dosis konnte in der gesamten Studie (von V1 bis V8) nicht angepasst werden.</p> <p>4) Epworth Sleepiness Scale (ESS) Score \geq 14/24 während der Baseline-Periode sein.</p> <p>5) Die Patienten sind gewillt an der kompletten Studiendauer teilzunehmen und haben eine unterschriebene und datierte Einverständniserklärung bevor jedwede Studienmethode durchgeführt wurde abgegeben.</p> <p>6) Frauen mussten chirurgisch sterilisiert oder 2 Jahre nach der Menopause sein. Frauen im gebärfähigen Alter mussten zustimmen eine medizinisch akzeptierte wirksame Methode der Geburtenkontrolle (z. B. Barrieremethode mit Spermizid oder Enthaltung) zu verwenden, diese Methode für die Dauer der Studie fortzusetzen und einen Serumschwangerschaftstest durchführen, der zum Zeitpunkt der Screening-Visite negativ sein musste.</p> <p>Patienten mit steroidal Kontrazeptiva mit Mini- oder Micro-Dosen (einschließlich oralem Kontrazeptivum, Pflaster, Tabletten und Vaginalcreme, Intrauterinpressare) sollten auf das Risiko von Durchbruchblutungen und ungewollter Schwangerschaft, aufgrund der möglichen Reduktion der Wirksamkeit dieser Verhütungsmittel während der Begleittherapie mit Modafinil, hingewiesen werden. Alternative oder zusätzliche Methoden der Empfängnisverhütung werden während und einen Monat nach dem Absetzen der Modafinil-Behandlung unbedingt empfohlen. Frauen durften</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nicht stillend sein.</p> <p>7) Nach Auffassung des Prüfarztes hatte der Patient eine angemessene Unterstützung, um die gesamten Studienanforderungen, wie im Protokoll beschrieben, zu erfüllen (z. B. Transport zum und vom Prüfzentrum, Selbstbeurteilungsskalen und Tagebücher auszufüllen, Medikamenten-Compliance, geplante Visiten, Tests).</p> <p>8) Wenn durch den Prüfarzt angegeben, hatte der Patient den Betrieb eines Autos oder von schweren Maschinen für die Dauer der Studie bzw. solange der Prüfarzt es für klinisch angezeigt hält, zu unterlassen. Darüber hinaus musste der Patient einwilligen sein übliches Verhaltensmuster, das seine Tagesschläfrigkeit beeinflussen könnte, während der Studie beizubehalten (z. B. zirkadianen Rhythmus, Koffeinkonsum, nächtliche Schlafdauer).</p> <p>9) Patient musste durch eine entsprechende Krankenversicherung versichert sein</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u> Alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, erfüllten die folgenden Ausschlusskriterien nicht:</p> <p>1) Die Verwendung von BF2.649, Modafinil oder jede vorherige Prüfmedikation innerhalb von 30 Tagen vor der Screening-Visite (V1) dieser Studie.</p> <p>2) Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie hatten keine weiteren Erkrankungen haben, die mit EDS als primäre Ursache in Verbindung gebracht werden könnten: z. B. schlafbezogene Atmungsstörungen definiert durch einen Schlaf-Apnoe-Index ≥ 10 pro Stunde und/oder einen Apnoe/Hypopnoe-Index ≥ 15 pro Stunde, Erkrankung der periodischen Bewegungen der Gliedmaßen (PLM) definiert durch einen PLM Arousal Index (PLMAI) ≥ 10 pro Stunde, Schichtarbeit, chronischer Schlafentzug, zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen oder jede andere medizinische oder neurologische Ursachen, die für Narkolepsie Symptome mit EDS assoziiert sind.</p> <p>3) Patienten, die nicht bereit oder nicht in der Lage sind nicht zugelassene</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Medikationen vorübergehend abzusetzen.</p> <p>4) Aktuelle oder kürzlich (innerhalb eines Jahres) Vorgeschichte eines Drogenmissbrauchs oder einer Abhängigkeitsstörung einschließlich Alkoholmissbrauch gemäß Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV).</p> <p>5) Jegliche schwere kardiovaskuläre Anomalien, z. B. kürzlich aufgetretener Myokardinfarkt, Angina pectoris, Bluthochdruck oder Herzrhythmusstörungen (innerhalb der vorherigen 6 Monate), Elektrokardiogramm mit frequenzkorrigierter QT-Zeit nach Bazett ($QT \times \sqrt{[HR/60]}$), die höher als 450 ms ist, Vorgeschichte mit linksventrikulären Hypertrophie oder Mitralklappenprolaps.</p> <p>6) Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (z. B. Prothrombin-Verhältnis < 50% oder Faktor V < 50% bei Patienten, die Anti-Vitamin-K-Substanzen erhalten) oder mit schweren Nierenfunktionsstörungen (z. B. Serumkreatin größer als 2,0 mg/dL) oder mit einer anderen in ärztlichen Untersuchungen oder klinischen Laborergebnissen festgestellten bedeutenden Anomalie.</p> <p>7) Psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen, wie beispielsweise mittelschwere oder schwere Psychosen oder Demenz, bipolare Störung, schwere Angstzustände, Depressionen, Vorgeschichte mit Anfallserkrankungen oder anderen Problemen, die nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme des Patienten und den Abschluss der Studie gefährdet oder die eindeutige Erhebung bzw. Repräsentation der Symptome in Frage stellt.</p> <p>8) Vorherige schwere Nebenwirkungen von ZNS-Stimulanzien.</p> <p>9) Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber der untersuchten Behandlung einschließlich Wirkstoff und Hilfsstoffen.</p> <p>10) Für den Patienten ist es nicht möglich täglichen Aktivitäten sicher und ohne Behandlung gegen EDS fortzusetzen.</p> <p>11) Andere akute klinisch relevante Erkrankungen, darunter instabile Herz-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kreislauf-Erkrankungen, endokrine, neoplastische, gastrointestinale, hämatologische, hepatische, immunologische, metabolische, neurologische (außer Narkolepsie/Kataplexie), pulmonale Erkrankungen und/oder Nierenerkrankungen, die die Studiendurchführung oder Studienbehandlungen beeinträchtigen bzw. beeinflussen mit der Studienmedikation kontraindiziert ist oder den Patienten während der Studie in Gefahr bringt oder die Studienteilnahme gefährdet.</p> <p>12) Patienten mit angeborener Galaktosämie, Glukose-Galaktose-Malabsorption oder Laktasemangel aufgrund des Vorhandenseins von Laktose in den Prüfpräparaten.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation: Prof. Dr med. Claudio L. Bassetti Professore di Neurologia, Universitätsspital, Zürich Ospedale Civico, Via Tesserete 46, 6903 Lugano Tel.: +41 91 811 6257, Fax: +41 91 811 6219 E-mail : claudio.bassetti@eoc.ch</p> <p>Studienorte: Frankreich (13), Deutschland (9), Ungarn (4), Niederlande (1) und Schweiz (4). Von 31 ausgewählten Untersuchungszentren waren 24 aktiv und rekrutierten Patienten.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Studienmedikationen (BF2.649, Modafinil und Placebo) wurden als Kapseln verabreicht.</p> <p>Jede Kapsel enthielt entweder Tabletten (BF2.649 oder Modafinil plus Laktose als Füllstoff) oder nur Laktose (Placebo). Die Kapseln waren versiegelt und konnten nicht geöffnet werden. In ihrer Form, Größe, Farbe, Geruch und Geschmack waren sie absolut identisch um sicherzustellen, dass weder der Patient, noch das Untersuchungspersonal oder die Mitarbeiter der Zentren erkennen konnten um welches Präparat es sich handelt.</p> <p>Die Patienten wurden instruiert 4 Kapseln pro Tag auf oralem Weg mit einem Glas Wasser zu sich zu nehmen. Zwei Kapseln wurden morgens vor dem Frühstück gegen 08:00 genommen, zwei weitere vor dem</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Mittagessen, jedoch nicht später als 14:30 um den Nachtschlaf nicht zu stören. Die Patienten wurden angewiesen ihre Dosierungen in regelmäßigen Intervallen zu nehmen.</p> <p>Die Medikation wurde als Blister verpackt und enthielt den Hinweis, welche Dosierung morgens und welche mittags zu nehmen ist. Abhängig von der Behandlungsgruppe wurden die Kapseln hergestellt um die Verabreichung einer Tagesdosis zu ermöglichen:</p> <p>BF2.649-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 10 mg BF2.649 (Niedrige Dosis): 1 Kapsel mit 10 mg BF2.649 (Einnahme am Morgen) und 3 Kapseln mit Placebo (1 zur Einnahme am Morgen, 2 vor dem Mittagessen) – 20 mg BF2.649 (Mittlere Dosis): 1 Kapsel mit 20 mg BF2.649 (Einnahme am Morgen) und 3 Kapseln mit Placebo (1 zur Einnahme am Morgen, 2 vor dem Mittagessen) – 40 mg BF2.649 (Hohe Dosis): 2 Kapseln mit 20 mg BF2.649 (Einnahme am Morgen) und 2 Kapseln mit Placebo (zur Einnahme vor dem Mittagessen) <p>Modafinil-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 100 mg Modafinil (Niedrige Dosis): 1 Kapsel mit 100 mg Modafinil (Einnahme am Morgen) und 3 Kapseln mit Placebo (zur Einnahme am Mittag) – 200 mg Modafinil (Mittlere Dosis): 2 Kapseln mit 100 mg Modafinil (1 am Morgen und 1 am Mittag) und 2 Kapseln mit Placebo (1 zur Einnahme am Morgen, 2 am Mittag) – 400 mg Modafinil (Mittlere Dosis): 4 Kapseln mit 100mg Modafinil (2 zur Einnahme am Morgen, 2 zur Einnahme am Mittag) <p>Placebo-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Placebo BF2.649 (Niedrige Dosis): 4 Kapseln mit Placebo (2 zur Einnahme am Morgen, 2 zur Einnahme am Mittag vor dem Mittagessen) – Placebo BF2.649 (Mittlere Dosis): 4 Kapseln mit Placebo (2 zur Einnahme am Morgen, 2 zur Einnahme am Mittag vor dem Mittagessen)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		– Placebo BF2.649 (Hohe Dosis): 4 Kapseln mit Placebo (2 zur Einnahme am Morgen, 2 zur Einnahme am Mittag vor dem Mittagessen)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>1. Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von BF2.649 bei zu Beginn eskalierenden Dosen und anschließend stabilen Dosis über 5 Wochen bei Patienten mit Narkolepsie mit exzessiver Tagesschläfrigkeit (EDS) im Vergleich zu Placebo und Modafinil mittels folgender objektiver und subjektiver Messungen: ESS, MWT, Sustained Attention to Response Task (SART), Clinical Global Impression of Change and Severity für EDS und Kataplexie, Fragebogen zur Lebensqualität (EQ-5D), patientenberichteter Fragebogen (PGO), Schlaftagebücher sowie körperlicher Untersuchungen einschließlich der Vitalfunktionen, Labortests, EKG und Nebenwirkungen.</p> <p>2. Untersuchung der Reaktion auf das Absetzen von BF2.649 nach 8 Wochen täglicher Gabe und einer Woche Placebo.</p> <p>Erhebungszeitpunkte Die Dosierungen wurden wie unter Item 3a und 5 beschrieben täglich und über einen Zeitraum von 8 Wochen eingenommen. Die Wirksamkeits- und Sicherheitserhebungen wurden regelmäßig während der Studie vorgenommen.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Stichprobengröße wurde unter den folgenden Hypothesen, die aus historischen Studien abgeleitet wurden, ausgelegt: Der minimale klinisch relevante Unterschied von ESSF betrug 3, für ESS wurde eine Standardabweichung mit einem Wert von $\sigma = 5$, der geschätzte Korrelationskoeffizient r (ESS Baseline; ESS Final) = $\rho = 0,65$ und eine gleichmäßige Verteilung der Messwiederholungen angenommen. Die Nichtunterlegenheitsgrenze wurde als ein kleiner Anteil der Differenz zwischen Referenz und Placebo (CPMP2005) und gleichzeitig geringer als der minimale klinisch relevante Unterschied geschätzt. In Metaanalysen historischer Studien mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Modafinil betrug der Unterschied $\Delta = 4,12$, 95 %-KI [0,14; 7,09]; Es wird ein Wert von NIM = 2 als relevant angesehen.</p> <p>Durch die Verwendung der Power Funktion von ANCOVA und unter den oben genannten Annahmen, konnte die Stichprobengröße durch zwei separate hierarchische Tests ermittelt werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Ein Unterschied von $\Delta = 3$ mit den folgenden Parametern (zweiseitig $\alpha = 0,05$, pre-visit = 2, post-visit = 2, $r = 0,65$) war nachweisbar mit einer Power von mindestens 95 % bei einer Stichprobengröße von über $n = 30$ Patienten/Gruppe. 2) Unter der Annahme, dass beide Wirkstoffe die gleiche Wirksamkeit haben, liegt die Wahrscheinlichkeit eine zuvor festgelegte NIM = 2 mit den folgenden Parametern ($\alpha = 0,025$, pre-visit = 2, post-visit = 2, $r = 0,65$) abzulehnen bei mindestens 80 % bei einer Stichprobengröße von über $n = 30$ Patienten/Gruppe. <p>Um den Anforderungen der beiden Tests zu genügen, wurde mit einer Stichprobengröße von 30 Patienten pro Gruppe geplant.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interimsanalysen waren nicht geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Die Studienpräparate wurden den Patienten, nachdem Sie die Eingangsuntersuchung (V3) beendet und alle Ein- und Ausschlusskriterien überprüft worden waren randomisiert zugewiesen. Jedem Patienten wurde eine Nummer zugewiesen, die sich nach den fortlaufenden Nummern der Studienzentren richtete. Die Nummer setzt sich aus 2 fortlaufenden Ziffern, angefangen bei 01 und der Nummer des entsprechenden Studienzentrums zusammen, z. B. wurde der erste Patient aus dem Zentrum 01 mit 0101, der zweite mit 0102 betitelt. Die Nummern wurden chronologisch und fortlaufend, ohne eine Zahl auszulassen verwandt. Eine Tracking-Liste mit der Identifizierung von Patienten, d. h. den ersten Buchstaben des Vornamens und der Familienname von Patienten wurde beim Prüfarzt hinterlegt und in seiner Studie Aufzeichnungen geführt. Die Prüfarzte waren nicht informiert über die Größe der Behandlungsgruppe.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Wenn der Patient seine/ihre Studiennummer erhielt wurde die entsprechende Behandlung durch die Nummer identifiziert und dem Patienten zugeordnet. Die drei Arten von Behandlungen, BF2.649 oder Placebo oder Modafinil, wurden in Übereinstimmung mit einem vorgegebenen Randomisierungsliste der Nummer des Patienten zugeordnet. Die Liste wurde von einem qualifizierten Mitarbeiter von Créapharm unabhängig von den Studienmitarbeitern festgelegt und zu Lambda-plus über ein elektronisches verschlüsselte Datei übertragen. Die Randomisierung wurde zentralisiert. Die Forscher erhielten eine Reihe von versiegelten Umschlägen, die durch die Studiennummer identifiziert werden und die zugewiesene Behandlung enthielten.</p>
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte 1:1:1. Es wurde keine Stratifizierung vorgenommen.
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Die Verteilung der Prüfpräparate und das Zuteilungsverfahren wurden über ein <i>interactive web response systems</i> (IWRS) von Lambda-Plus implementiert, eine CRO für die Bereitstellung von Daten-Management und Tracking-System für klinische Studien.</p> <p>Zur Gewährleistung der Verblindung wurden die verschiedenen Wirkstoffe (BF2.649, Modafinil, Placebo) als verschlossene Kapsel bereitgestellt die in ihrem Aussehen (Form, Größe, Farbe, Geruch) absolut identisch waren. Somit wurde sichergestellt, dass weder der Patient noch die Prüfarzte oder das Klinikpersonal wussten um welche Intervention es sich handelte. Die Kapseln waren außerdem in äußerlich identischen Blistern verpackt</p>
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<p>Die Randomisierung war zentralisiert. Die Randomisierungsliste wurde von einem Creapharm-Mitarbeiter, unabhängig von den Forschungsmitarbeitern erstellt. Die Übermittlung erfolgte über Lambda-Plus und einen verschlüsselten Übertragungsweg; Das Format wurde durch Lambda-Plus definiert.</p> <p>Creapharm lieferte die Medikation entsprechend des Randomisierungscodes.</p>
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung	<p>a) ja b) ja c) ja</p> <p>Es waren sowohl die Probanden, die Prüfarzte</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	vorgenommen?	als auch das Klinikpersonal verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Prüfpräparate (BF2.649, Modafinil und Placebo) wurden als Kapseln zur Verfügung gestellt. Jede Kapsel enthielt entweder das Medikament (BF2.649 oder Modafinil sowie Lactose als Füllstoff) oder nur Lactose (Placebo). Die Kapseln wurden versiegelt und konnten nicht geöffnet werden. Die Kapseln waren identisch in ihrer Erscheinung (Form, Größe "AA", Farbe und Geschmack), um sicherzustellen, dass weder der Patient noch der Prüfarzt oder das klinische Personal die Identität der Studienmedikation kannten.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Primäre Zielkriterien:</u></p> <p>Die primäre Analyse wird durchgeführt um die Unterschiede zwischen BF2.649 und Placebo im ESS (Epworth Sleepiness Score) am Ende der Studie ($(V7+V6)/2$) zu beschreiben.</p> <p>Der ESS ist ein vom Patienten auszufüllender Fragebogen, der durch Fragen die EDS auf einer Skala von „0 = nie“ bis „3 = hoch“ die Wahrscheinlichkeit einzunicken misst. Die maximale Gesamtpunktzahl beträgt 24. ESS zur Baseline (ESSBL) wird zur Baseline (V2 und V3) gemessen; Wenn der ESS-Wert für V2 fehlt wird der Mittelwert von V1 und V3 gebildet. Der ESS-Wert zum Studienende (ESSFINAL) wird als arithmetisches Mittel von V6 und V7 oder, bei frühzeitigem Abbruch (ESS*), der letzten Visite gebildet. ESS* wird als Wert der „<i>last observation carried forward</i>“ geführt, wenn kein post-Baseline-Wert verfügbar ist, dann ist ESSFINAL = ESSBL. ESSMEAN wird gleichermaßen als Durchschnitt der nicht fehlenden Werte gebildet, z. B. ESSV4, ESSV5, ESSV6, ESSV7 und/oder ESS*.</p> <p>Die ‚Main-Confirmatory‘ Analyse wird mit einem linearen mixed-effects-Modell (LME), adjustiert zu ESSBL und mit TREATMENT als festen und CENTER als zufälligen Effekt durchgeführt.</p> <p>Die vorab festgelegte Annahme ist: Placebo < Modafinil = BF2.649, die primäre Bestätigungsanalyse testet BF 2.649 > Placebo, wobei bei der Differenz zwischen BF2.649 und Modafinil nur geprüft wird, wenn es einen signifikanten Unterschied (p-Wert < 0,05) nach dem ersten Test gibt.</p> <p>Bei diesem Ansatz sind nur zwei Gruppenvergleiche geplant, da der Vergleich</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation												
		<p>BF2.649 > Placebo den Vergleich BF2.649 = Modafinil ausschließt. Ein Nicht- Unterlegenheitstest wird auf Basis des 95 % Konfidenzintervalls der Differenz (BF2.649- Modafinil) und des p-Wertes berichtet, basierend auf der Nichtunterlegenheitsspanne M = -1.</p> <p>Da instabile Ergebnisse aufgrund einer geringen Anzahl von Patienten pro Zentrum antizipiert wurden, wurde eine anschließende Cluster-Analyse zur Verringerung der Zahl der Zentren, die eingesetzt werden, durchgeführt (d. h. Verwendung mehrerer demographischer Variablen, um Patienten aus Zentren mit ähnlichen Eigenschaften neu zuzuweisen). Diese Auswertung folgte der oben beschriebenen statistischen Methodik.</p> <p>Für jede Visite wird eine deskriptive Statistik für jede Zielgröße und für jede Behandlungsgruppe in den Appendizes des Studienberichts dargestellt.</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <table border="1" data-bbox="906 1059 1401 1850"> <thead> <tr> <th data-bbox="914 1070 1155 1104">Parameter</th> <th data-bbox="1160 1070 1393 1104">Statistische Test</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="914 1111 1155 1211">ESS Responder Rate (≤ 10) + AE Intensity</td> <td data-bbox="1160 1111 1393 1211">Logistische Regression</td> </tr> <tr> <td data-bbox="914 1218 1155 1420">Maintenance of Wakefulness Test (MWT) Sustained Attention to Response Task (SART)</td> <td data-bbox="1160 1218 1393 1420">Nicht- parametrischer Test</td> </tr> <tr> <td data-bbox="914 1426 1155 1563">Number of Cataplexy Attacks (NCC) (Total & Partial)</td> <td data-bbox="1160 1426 1393 1563">Poisson Regression</td> </tr> <tr> <td data-bbox="914 1570 1155 1771">Clinical Global Impression of Change (CGI-C) European Quality of Life Questionnaire (EQ-5D)</td> <td data-bbox="1160 1570 1393 1771">ANCOVA</td> </tr> <tr> <td data-bbox="914 1778 1155 1839">Patient`s Global Opinion</td> <td data-bbox="1160 1778 1393 1839">Cochran-Mantel- Haenzel Test</td> </tr> </tbody> </table> <p>Es wird für jede Zielgröße zu jeder Behandlungsgruppe eine deskriptive Analyse getrennt durchgeführt. Zweiseitige Vergleiche</p>	Parameter	Statistische Test	ESS Responder Rate (≤ 10) + AE Intensity	Logistische Regression	Maintenance of Wakefulness Test (MWT) Sustained Attention to Response Task (SART)	Nicht- parametrischer Test	Number of Cataplexy Attacks (NCC) (Total & Partial)	Poisson Regression	Clinical Global Impression of Change (CGI-C) European Quality of Life Questionnaire (EQ-5D)	ANCOVA	Patient`s Global Opinion	Cochran-Mantel- Haenzel Test
Parameter	Statistische Test													
ESS Responder Rate (≤ 10) + AE Intensity	Logistische Regression													
Maintenance of Wakefulness Test (MWT) Sustained Attention to Response Task (SART)	Nicht- parametrischer Test													
Number of Cataplexy Attacks (NCC) (Total & Partial)	Poisson Regression													
Clinical Global Impression of Change (CGI-C) European Quality of Life Questionnaire (EQ-5D)	ANCOVA													
Patient`s Global Opinion	Cochran-Mantel- Haenzel Test													

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zwischen den Behandlungsgruppen werden mittels ANCOVA durchgeführt, die wenn erforderlich zu Baseline adjustiert wurden. Für MWT und SART wird die Signifikanz der Behandlungsdifferenz mittels eines nicht-parametrischen Test getestet (z. B. Mann-Whitney-Test oder Median Score Test). Gemäß früheren Studien kann der gemessene Endpunkt nicht als normalverteilt betrachtet werden. Die klinische Bedeutung der Differenz zwischen</p> <p>a) Placebo und BF2.649 b) BF2.649 und Modafinil</p> <p>wird bei der Berechnung des Anteils der Patienten, für die die Erhöhung des gemessenen Endpunktes von V3 bis V7 einen vorgegebenen minimalen klinisch relevanten überschreitet, geprüft.</p> <p>Mehrere Sekundäranalysen werden mit Hilfe einer einfachen Kovarianzanalyse (ANCOVA) ohne CENTER Effekt durchgeführt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ESSFINAL adjustiert nach ESSBL, 2) ESSFINAL nicht-adjustiert nach ESSBL, 3) relative Differenz von ESSFINAL und ESSBL (ESSFINAL – ESSBL/ESSBL). <p>Eine nicht-adjustierte Responderrate wird berechnet, wenn ein Patient als Responder eingestuft wurde (ESSFINAL ≤ 10). Zusätzliche Sekundäranalysen von Responderraten wurden wie folgt durchgeführt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ESSBL adjustierte Odds Ratio (OR) mit CENTER als zufälligen Faktor mittels logistischer Regression 2) CENTER adjustierte OR mittels logistische Regression 3) ESSBL adjustierte absolute Risikodifferenz (ARD) mit CENTER als zufälligen Faktor mittels der Poisson-Regression 4) ESSBL adjustierte ARD mit CENTER als zufälligen Faktor mittels <i>Ordinary Least Squares</i> <p>Bestimmte Variablen können einen Einfluss auf die untersuchten Endpunkte haben: BMI, Geschlecht, Alter und Krankheitsdauer. Diese vier Variablen werden alle in ein schrittweises Modell eingegeben, um signifikante Prädiktoren der untersuchten Endpunkte zu identifizieren, ohne Berücksichtigung der Wirksamkeit der Behandlung. Im zweiten Schritt werden alle aus der im ersten Schritt</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		identifizierten signifikante Prädiktoren der Hauptanalyse hinzugefügt, um die Wirksamkeit der Behandlung zu testen (d. h. LME mit ESSBL als Kovariate, Behandlung als festen Faktor (<i>fixed effect</i>) und CENTER als zufälligen Faktor).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden keine weiteren Analysen durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Placebo: 30 Patienten BF2.649: 32 Patienten Modafinil: 33 Patienten b) Placebo: 30 Patienten BF2.649: 31 Patienten Modafinil: 33 Patienten c) <u>IT-Population:</u> Placebo: 30 Patienten BF2.649: 31 Patienten Modafinil: 33 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Fünf Patienten (3 in der Gruppe BF2.649 [2204, 2610 und 2801] und 2 in der Placebo-Gruppe [2802, 0812]) traten zurück aufgrund mangelnder Wirksamkeit. Weitere 2 Patienten in der BF2.649 Gruppe haben die Studie nicht abgeschlossen; einer (0811) wegen „lost to follow-up“, der andere (0909) zog aus dem Untersuchungsgebiet. Ein Patient (0910) in der Modafinil-Gruppe unterbrach die Studienbehandlung bei Visite 5 und kehrte für seine/ihre letzte Visite, zwei Monaten nach der letzten Dosis (obwohl eine maximale Frist von 3 Tagen im Protokoll angegeben wurde), zurück. Sieben weitere Patienten beendeten die Studie frühzeitig: Placebo-Gruppe: Patient 0401 wegen UE, Patient 2612 wegen UE, Patient 0814 wegen einer Schwangerschaft Modafinil-Gruppe: Patient 0601 wegen UE, Patient 2601 wegen UE, Patient 2804 wegen UE, Patient 2703 wegen UE
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	26. Mai 2009 30. Juni 2010
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

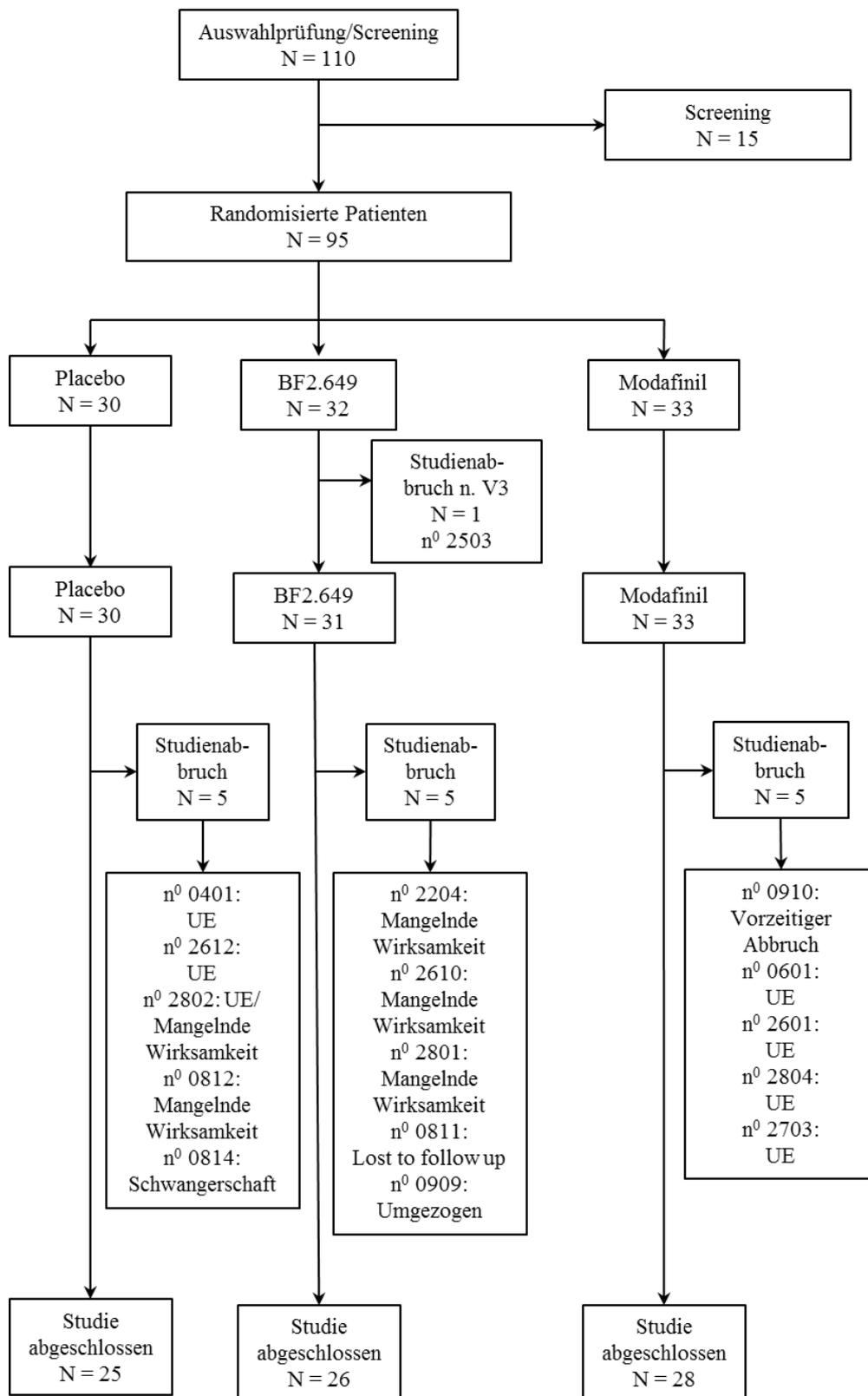


Abbildung 4-11: Patientenfluss der Studie HARMONY I gemäß CONSORT

Tabelle 4-141 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HARMONY Ibis

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>1) Auswertung der Wirksamkeit und Sicherheit von BF2.649 (bis 20 mg) gegenüber Placebo nach einer Titrationsphase und anschließender 5-wöchiger stabiler Dosis bei Narkolepsiepatienten mit EDS.</p> <p>2) Auswertung der Wirksamkeit und Sicherheit von BF2.649 bei der Behandlung von ESS in Narkolepsie gegenüber Modafinil.</p> <p>3) Untersuchung der Reaktion nach einer 8-wöchigen täglichen Behandlung mit BF2.649.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Multizentrische, doppelt verblindete, randomisierte Phase III Studie; Vergleich mit Placebo und Komparator (Modafinil).</p> <p>Die Studie besteht aus einer 2-wöchigen Auswaschphase (V1-V2), einer einwöchigen Baseline-Phase (V2-V3), einer 8-wöchigen Behandlungsphase (V3-V7) und einer einwöchigen Absetzungsphase (V7-V8).</p> <p>Das Zuteilungsverhältnis lag bei 1:2:2 (Placebo:BF2.649:Modafinil). Von 165 Patienten wurden 33 auf die Behandlung mit Placebo, 67 auf die Behandlung mit BF2.649 und 65 auf die Behandlung mit Modafinil randomisiert.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1 (04.05.2011): Nach einer ersten vorläufigen Analyse, die anhand der Daten der ersten 50 Patienten durchgeführt wurde, wurde eine Erhöhung der Patientenzahl für notwendig befunden.</p> <p>Durch die limitierte Datenlage und in Anlehnung an die Empfehlungen von der EMA wurde der Stichprobenumfang mittels der Annahme einer hohen Korrelation zwischen ESS Final und ESS Baseline geschätzt. Zu Beginn war dieser Wert nicht bekannt, daher erlaubte das Studienprotokoll die Patientenzahl anzupassen, sollte der beobachtete Wert signifikant unter dem geschätzten Wert liegen. Da dies der Fall war, wurde der Stichprobenumfang neu berechnet und ergab, dass die Patientenzahl für die Modafinil- und Pitolisant-Studienarme bei jeweils 75 liegen sollte und mindestens 35 im Placebo-Arm.</p>
4	Probanden/ Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/ Patienten	<u>Einschlusskriterien</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, mussten die folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Männliche und weibliche Probanden jeder ethnischer Herkunft, 18 Jahren und älter (es wurde keine Obergrenze für das Alter festgelegt; Narkolepsie ist eine lebenslange chronische Erkrankung). 2) Sowohl im Rahmen der Studie neu diagnostizierte als auch vor der Studie diagnostizierte Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie konnten einbezogen werden. Alle Patienten sollten die internationale Klassifikation von Schlafstörungen (ICSD-2) Kriterien wie folgt erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> Diagnose von Narkolepsie mit Kataplexie: der Patient hatte sowohl Beschwerden hinsichtlich EDS, fast täglich für mindestens 3 Monate, als auch eine eindeutige Vorgeschichte der Kataplexie, definiert als plötzliche und vorübergehende Episoden (im Bereich von einigen Sekunden bis zu einigen Minuten) des Verlustes von Muskeltonus ausgelöst durch Emotionen; Diagnose von Narkolepsie ohne Kataplexie: Wenn eine charakteristische Kataplexie nicht vorhanden war, obwohl fragliche oder atypische Kataplexie-artige Episoden berichtet wurden, litt der Patient unter einer Tagesschläfrigkeit (EDS), die fast täglich über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten auftrat. Die Diagnose der Narkolepsie ohne Kataplexie musste durch eine valide Polysomnographie (PSG) über Nacht (mindestens 6 Stunden), gefolgt von einem Multipler-Schlaf-Latenz-Test (MSLT) bestätigt werden. Der MSLT musste eine mittlere Schlaf-Latenz von 8 Minuten oder weniger zeigen; mit 2 oder mehr Sleep Onset REM-Perioden (SOREMPs), die definiert sind als das Auftreten von REM-Schlaf innerhalb von 15 Minuten nach Schlafbeginn während des MSLT. 3) Die Patienten mussten medikamentenfrei sein oder jegliche psychostimulierenden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Medikamente mindestens 14 Tage vor Beginn der Baseline-Periode absetzen. Patienten mit schwerer Kataplexie war es erlaubt auf ihrer anti-kataplektischen Medikation bei stabiler Dosis, ausgenommen trizyklische Antidepressiva, zu bleiben. Die zugelassene anti-kataplektische Behandlung musste für mindestens 1 Monat vor der Studie verabreicht werden und diese Dosis konnte in der gesamten Studie (von V1 bis V8) nicht angepasst werden.</p> <p>4) Epworth Sleepiness Scale (ESS) Score musste ≥ 14 während der Baseline-Periode sein (Mittelwert des ESS-Scores gemessen zu Beginn der Baseline-Periode D-7 und beim Einschluss Visite D0).</p> <p>5) Die Patienten sind gewillt an der kompletten Studiendauer teilzunehmen und haben eine unterschriebene und datierte Einverständniserklärung bevor jedwede Studienmethode durchgeführt wurde abgegeben.</p> <p>6) Frauen mussten chirurgisch sterilisiert oder 2 Jahre nach der Menopause sein. Frauen im gebärfähigen Alter mussten zustimmen eine medizinisch akzeptierte wirksame Methode der Geburtenkontrolle (z. B. orale Kontrazeptiva, Barrieremethode mit Spermizid) zu verwenden, diese Methode für die Dauer der Studie fortzusetzen und einen Serumschwangerschaftstest durchführen, der zum Zeitpunkt der Screening-Visite negativ sein musste. Frauen durften nicht stillend sein.</p> <p>7) Nach Auffassung des Prüfarztes hatte der Patient eine angemessene Unterstützung, um die gesamten Studienanforderungen, wie im Protokoll beschrieben, zu erfüllen (z. B. Transport zum und vom Prüfzentrum, Selbstbeurteilungsskalen und Tagebücher auszufüllen, Medikamenten-Compliance, geplante Visiten, Tests).</p> <p>8) Wenn durch den Prüfarzt angegeben, hatte der Patient den Betrieb eines Autos oder von schweren Maschinen für die Dauer der Studie bzw. solange der Prüfarzt es für klinisch angezeigt hält, zu unterlassen. Darüber hinaus musste der Patient einwilligen sein übliches Verhaltensmuster, das seine</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tagesschläfrigkeit beeinflussen könnte, während der Studie beizubehalten (z. B. zirkadianen Rhythmus, Koffeinkonsum, nächtliche Schlafdauer).</p> <p>9) Patient musste durch eine entsprechende Krankenversicherung versichert sein (nur zutreffend, wenn erforderlich, z. B. in Frankreich).</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u> Alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, erfüllten die folgenden Ausschlusskriterien nicht:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Die Verwendung von BF2.649, Modafinil oder jede vorherige Prüfmedikation innerhalb von 30 Tagen vor der Screening-Visite (V1) dieser Studie. 2) Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie hatten keine weiteren Erkrankungen haben, die mit EDS als primäre Ursache in Verbindung gebracht werden könnten: z. B. schlafbezogene Atmungsstörungen definiert durch einen Schlaf-Apnoe-Index ≥ 10 pro Stunde und/oder einen Apnoe/Hypopnoe-Index ≥ 15 pro Stunde, Erkrankung der periodischen Bewegungen der Gliedmaßen (PLM) definiert durch einen PLM Arousal Index (PLMAI) ≥ 10 pro Stunde, Schichtarbeit, chronischer Schlafentzug, zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen oder jede andere medizinische oder neurologische Ursachen, die für Narkolepsie Symptome mit EDS assoziiert sind. 3) Patienten, die nicht bereit oder nicht in der Lage sind nicht zugelassene Medikationen vorübergehend abzusetzen. 4) Aktuelle oder kürzlich (innerhalb eines Jahres) Vorgeschichte eines Drogenmissbrauchs oder einer Abhängigkeitsstörung einschließlich Alkoholmissbrauch gemäß Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). 5) Jegliche schwere Anomalie des kardiovaskulären Systems, z. B. kürzlich aufgetretener Myokardinfarkt, Angina, Bluthochdruck oder Herzrhythmusstörungen (innerhalb der vorherigen 6 Monate), Elektrokardiogramm mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>frequenzkorrigierter QT-Zeit nach Bazett ($QT \times \sqrt{[HR/60]}$), die höher als 450 ms ist, Vorgeschichte mit linksventrikulären Hypertrophie oder Mitralklappenprolaps.</p> <p>6) Patienten mit schwerer Depression (BDI ≥ 16) oder mit Suizidrisiko (Punkt G BDI > 0).</p> <p>7) Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (z. B. Prothrombin-Verhältnis $< 50\%$ oder Faktor V $< 50\%$ bei Patienten, die Anti-Vitamin-K-Substanzen erhalten) oder mit schweren Nierenfunktionsstörungen (z. B. Serumkreatin größer als 2,0 mg/dL) oder mit einer anderen bedeutenden Anomalie in der ärztlichen Untersuchung oder in den klinischen Laborergebnissen.</p> <p>8) Psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen, wie beispielsweise mittelschwere oder schwere Psychosen oder Demenz, bipolare Störung, schwere Angstzustände, Depressionen, Vorgeschichte mit Anfallekrankungen oder anderen Problemen, die nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme des Patienten und den Abschluss der Studie gefährdet oder die eindeutige Erhebung bzw. Repräsentation der Symptome in Frage stellt</p> <p>9) Vorherige schwere Nebenwirkungen von ZNS-Stimulanzien.</p> <p>10) Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber der untersuchten Behandlung einschließlich Wirkstoff und Hilfsstoffen.</p> <p>11) Für den Patienten ist es nicht möglich täglichen Aktivitäten sicher und ohne Behandlung gegen EDS fortzusetzen.</p> <p>12) Andere akute klinisch relevante Erkrankungen, darunter instabile Herz-Kreislauf-Erkrankungen, endokrine, neoplastische, gastrointestinale, hämatologische, hepatische, immunologische, metabolische, neurologische (außer Narkolepsie/Kataplexie), pulmonale Erkrankungen und/oder Nierenerkrankungen, die die Studiendurchführung oder Studienbehandlungen beeinträchtigen mit der Studienmedikation kontraindiziert ist oder den Patienten während der Studie in Gefahr bringt oder die Studienteilnahme gefährdet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>13) Patienten mit angeborener Galaktosämie, Glukose-Galaktose-Malabsorption oder Laktasemangel aufgrund des Vorhandenseins von Laktose in den Prüfpräparaten.</p> <p>14) Patienten, die an einer anderen Studie oder in einer Follow-up-Periode einer weiteren Studie teilnehmen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Es handelt sich um eine multinationale Multicenter-Studie, die in 32 Studienzentren und 8 Ländern durchgeführt wurde: Argentinien (2), Österreich (1), Finnland (1), Frankreich (8), Deutschland (4), Ungarn (4), Italien (6), Spanien (6) .</p> <p>Die Studie wurde unter der Leitung von Prof. Yves Dauvilliers (Montpellier, Frankreich) durchgeführt, der auch der Koordinator der Studie war. Die Prüfarzte waren Ärzte mit Erfahrungen in dem Bereich Schlafstörungen und klinische Studien. Sie alle nahmen an einem Trainingsprogramm teil (28. Juni 2010, Paris, Frankreich).</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Nach Abschluss des Aufnahmeverfahrens wurden die Patienten auf eine von drei Behandlungsgruppen mit eskalierenden Dosen randomisiert:</p> <p>Gruppe 1: BF2.649-Gruppe Die folgenden Dosierungen von BF2.649 wurden verabreicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niedrige Dosis: BF2.649 zu 5 mg/d: 1 Kapsel (BF2.649 zu 5 mg) am Morgen; 1 Kapsel (Placebo) mittags. • Mittlere Dosis: BF2.649 zu 10 mg/d: 1 Kapsel (BF2.649 zu 10 mg) am Morgen; 1 Kapsel (Placebo) mittags. • Hohe Dosis: BF2.649 zu 20 mg/d: 1 Kapsel (BF2.649 zu 20 mg) am Morgen und 1 Kapsel (Placebo) mittags. <p>Gruppe 2: Modafinil-Gruppe Die folgenden Dosierungen von Modafinil wurden verabreicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niedrige Dosis: Modafinil zu 100 mg/d: 1 Kapsel (Modafinil zu 100 mg) am Morgen; 1 Kapsel (Placebo) mittags. • Mittlere Dosis: Modafinil zu 200 mg/d: 1 Kapsel (Modafinil zu 100 mg) am Morgen; 1 Kapsel (Modafinil zu 100 mg) mittags. • Hohe Dosis: Modafinil zu 400 mg/d: 1 Kapsel (Modafinil zu 200 mg) am Morgen und 1 Kapsel (Modafinil zu

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>200 mg) mittags.</p> <p>Gruppe 3: Placebo-Gruppe</p> <p>Eine Kapsel (Placebo) am Morgen und eine Kapsel (Placebo) mittags.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von BF2.649 (Dosis bis zu 20mg) nach einer Titrationsphase und anschließend stabilen Dosis über 5 Wochen bei Patienten mit Narkolepsie mit exzessiver Tagesschläfrigkeit (EDS) im Vergleich zu Placebo. • Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von BF2.649 in der Behandlung der exzessiven Tagesschläfrigkeit bei Patienten mit Narkolepsie im Vergleich zu Modafinil. • Untersuchung der Reaktion auf das Absetzen von BF2.649 nach 8 Wochen täglicher Gabe. <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Dosierungen wurden wie unter Item 3a und 5 beschrieben täglich und über einen Zeitraum von 8 Wochen eingenommen.</p> <p>Die Wirksamkeits- und Sicherheitserhebungen wurden regelmäßig während der Studie vorgenommen.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Stichprobengröße wurde durch die getrennte Untersuchung der beiden hierarchischen Tests ermittelt:</p> <p>a. Überlegenheit von BF2.649 im Vergleich zu Placebo: Eine Differenz von mindestens $D=3$ mit den folgenden Parametern (zweiseitiger Test, $\alpha=0,05$, pre-visits = 2, post-visits = 2, $r=0,7$, $\sigma=5$) wird mit einer Power von 95% detektiert, sobald die Stichprobengröße $n=20$ Patienten/Gruppe überschritten hat.</p> <p>b. Nicht-Unterlegenheit von BF2.649 im Vergleich zu Modafinil: Unter der Annahme, dass BF2.649 und Modafinil eine gleiche Wirksamkeit haben, liegt die Wahrscheinlichkeit die Nicht-Unterlegenheit zu einer zuvor definierten festen Grenze von $NIM=2$ mit den folgenden Parametern ($\alpha=0,05$, pre-visits = 2, post-visits = 2, $r=0,7$, $\sigma=5$) abzulehnen bei mindestens 80%, sobald die Stichprobengröße $n=40$ Patienten/Gruppe überschritten hat.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Um die Voraussetzungen beider Tests gerecht zu werden wurde eine Stichprobengröße von 20 (Placebo), 40 (Modafinil) und 40 (BF2.649) gewählt. Die Wahl auf eine 1:2:2 Randomisierung stützte sich auf folgende Gegebenheiten: a) Es handelt sich gleichzeitig um eine Überlegenheits- und eine Nicht-Unterlegenheitsstudie. Der Test auf Nicht-Unterlegenheit benötigt jedoch mehr Patienten, so dass die Stichprobengröße des Placeboarms reduziert werden konnte. b) Zur Sicherheit wurde die Stichprobengröße beider Verum-Studienarme erhöht.</p> <p>Da jedoch die Nicht-Unterlegenheit in auch in der <i>Intent to Treat</i> und der <i>Per Protocol</i> Population gezeigt werden sollte, wurde die Stichprobengröße um 20% erhöht auf 25 (Placebo), 50 (BF2.649) und 50 (Modafinil).</p> <p>Unter Amendment 1 wurde die Stichprobengröße nach einer <i>a priori</i> geplanten blind durchgeführten Analyse der ersten 50 Patienten der P07-03 Studie (HARMONY I) angepasst. Durch die niedrige Prävalenz der Erkrankung und in Abstimmung mit EMA Empfehlungen wurde für die Bestimmung der Stichprobengröße unter der Annahme einer hohen Korrelation von ESS Final (ESSF) und ESS Baseline (ESSB) geschätzt. Sollte dieser Wert nach der ersten Analyse (HARMONY I) signifikant abweichen, war es möglich die Stichprobengröße anzupassen.</p> <p>Da der Person Linear Coefficient Study R mit $R=0,37$. 95% KI [0,151; 0,508] deutlich von der ursprünglichen Annahme ($R=0,7$) abwich, war es gemäß Studienprotokoll möglich die Stichprobengröße anzupassen.</p> <p>Ein kleinerer Wert für R wurde dementsprechend festgelegt auf Basis der beobachteten obere Grenze $R=0,5$:</p> <p>a. Überlegenheit von BF2.649 im Vergleich zu Placebo: Eine Differenz von mindestens $D=3$ mit den folgenden Parametern (zweiseitiger Test, $\alpha=0,05$, pre-visits = 2, post-visits = 2, $r=0,5$, $\sigma=5$) wird mit einer Power von 95% detektiert, sobald die Stichprobengröße $n=35$ Patienten/Gruppe überschritten hat.</p> <p>b. Nicht-Unterlegenheit von BF2.649 im Vergleich zu Modafinil: Unter der Annahme, dass BF2.649 und Modafinil eine gleiche Wirksamkeit haben, liegt die Wahrscheinlichkeit die Nicht-Unterlegenheit zu einer zuvor definierten festen Grenze von</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>NIM=1,5 mit den folgenden Parametern ($\alpha=0,05$, pre-visits = 2, post-visits =2, $r=0,5$, $\sigma=5$) abzulehnen bei mindestens 80%, sobald die Stichprobengröße $n=75$ Patienten/Gruppe überschritten hat.</p> <p>Aus diesem Grund lag die errechnete Stichprobengröße in den Modafinil und BF2.649 Gruppen bei mindestens 75 Patienten/Gruppe und die Stichprobengröße der Placebo Gruppe bei mindestens 35.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch waren nicht geplant bzw. notwendig.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Die Randomisierung erfolgte anhand einer randomisierten Liste, die durch ein unabhängiges Unternehmen erstellt und zentral verwaltet wurde.</p> <p>Randomisierung erfolgte mittels Interactive Web Response System (IWRS). Mittels IWRS wurde dem Patienten beim Screening automatisch eine Patientenummer zugeordnet und zum Zeitpunkt der Randomisierung automatisch eine Behandlungsnummer zugewiesen.</p>
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung wurde in 5 Blöcken durchgeführt: 2 BF2.649, 2 Modafinil und 1 Placebo.</p> <p>Die Wahl des 1: 2: 2-Verhältnisses der Randomisierung wurde begründet durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Es handelt sich gleichzeitig um eine Überlegenheits- und eine Nicht-Überlegenheitsstudie. Der Test auf Nicht-Überlegenheit benötigt jedoch mehr Patienten, so dass die Stichprobengröße des Placeboarms reduziert werden konnte. b) Zur Sicherheit wurde die Stichprobengröße beider Verum-Studienarme erhöht. <p>Es wurde keine Stratifizierung vorgenommen.</p>
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Die Prüfpräparate waren Gegenstand einer zentralen Randomisierung. Die Randomisierungsliste wurde von einer qualifizierten Person, die für die zentrale Randomisierung (LC2 Company, 10 rue de l'Aqueduc, 69210 LENTILLY) zuständig war, unabhängig von den beteiligten klinischen Zentren durchgeführt.</p> <p>Die Prüfpräparate wurden als</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungseinheiten auf Grundlage der Randomisierungsliste zu den Prüfzentren direkt nach Initiierung der Studie im jeweiligen klinischen Zentrum verschickt. Sobald diese Behandlungseinheit dem Patienten gegeben wurde, wurde das Randomisierungszentrum kontaktiert, welches dann die Nummer der nächsten Behandlungseinheit dem klinischen Zentrum mitteilte.</p> <p>Sollte ein Patient nicht in die Studie eingeschlossen werden, wurde die Behandlungseinheit dem nächsten Patienten laut Randomisierungsliste zugewiesen.</p>
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<p>Die Prüfpräparate waren Gegenstand einer zentralen Randomisierung. Die Randomisierungsliste wurde von einer qualifizierten Person, die für die zentrale Randomisierung (LC2 Company, 10 rue de l'Aqueduc, 69210 LENTILLY) zuständig war, unabhängig von den beteiligten klinischen Zentren durchgeführt.</p> <p>Die Prüfpräparate wurden als Behandlungseinheiten auf Grundlage der Randomisierungsliste zu den Prüfzentren direkt nach Initiierung der Studie im jeweiligen klinischen Zentrum verschickt. Sobald diese Behandlungseinheit dem Patienten gegeben wurde, wurde das Randomisierungszentrum kontaktiert, welches dann die Nummer der nächsten Behandlungseinheit dem klinischen Zentrum mitteilte.</p> <p>Sollte ein Patient nicht in die Studie eingeschlossen werden, wurde die Behandlungseinheit dem nächsten Patienten laut Randomisierungsliste zugewiesen.</p>
11	Verblindung	
11a	<p>Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?</p>	<p>BF2.649, Modafinil und Placebo wurden in verschlossenen Kapseln geliefert, die sich in der Erscheinungsform und Geschmack nicht unterschieden. Prüfarzt und Patient wussten verblindet.</p> <p>Der Prüfarzt erhielt lediglich einen verschlossenen Umschlag mit Angaben zu der entsprechenden Behandlung für jeden Patienten. Diesen durfte er nur in zwingenden Fällen öffnen, in denen dies erforderlich schien um die Gesundheit des Patienten zu beschützen (z. B. freiwillige oder unfreiwillige Überdosierung). Das Öffnen musste auf dem Umschlag dokumentiert werden einschließlich Datum, Uhrzeit, Grund und Unterschrift des Prüfarztes. Alle</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Umschläge wurden nach Beenden der Studie durch den Sponsor wieder eingesammelt.</p> <p>a) ja b) ja c) ja</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Sowohl BF2.649, Modafinil als auch Placebo wurden in verschiedenen Dosierungen in versiegelten Kapseln bereitgestellt (Kapseln Größe: DB Caps TA). Die Kapseln waren identisch (Form, Abmessung „A“, Farbe und Geschmack), um zu gewährleisten, dass weder der Patient noch der Prüfarzt oder Mitglieder des Klinikpersonals die Identität der Studienmedikation kannten.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Primäre Wirksamkeitskriterien:</u> Primäre Wirksamkeitsendpunkt: Das primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Untersuchung der Tagesschläfrigkeit mittels Epworth Sleepiness Scale (ESS) am Ende der Studie. Sie wurde als arithmetisches Mittel von des ESS scores zu V6 und V7 errechnet. Primäre Analyse: Die primäre Analyse verglich die mittlere Differenz von ESS am Ende der Studie (ESS[V6+V7]/2 zwischen BF2.649 und Placebo. ESS zu Baseline (ESSBL) wurde zu Baseline erhoben (V2 und V3); wenn ESS zu V2 nicht vorhanden war, wurde der Mittelwert zu V1 und V3 herangezogen. ESS zu Studienende (ESSF) wurde anhand des arithmetischen Mittels zwischen V6 und V7 errechnet oder dem letzten Erhebungszeitpunkt, falls der Patient frühzeitig aus der Studie ausgeschieden ist (ESS*). ESS* bezeichnet dabei Last Observation Carried Forward und sofern keine post-Baseline Daten vorlagen, dann war ESSF=ESSBL. ESSMEAN errechnete sich aus dem Mittelwert von ESS während der post-Baseline-Phase (ESSV4, ESSV5, ESSV6, ESSB7, und/oder ESS*).</p> <p>Die primäre Analyse wurde mittels eines linear mixed effects model (LME) durchgeführt, adjustiert zu ESSBL und mit BEHANDLUNG als festen Faktor und ZENTRUM als zufälligen Faktor. Die zuvor festgelegte Annahme war: Placebo < BF2.649=Modafinil. Somit wurde als primäre Analyse zunächst die Hypothese BF2.649>Placebo getestet. Der Unterschied zwischen BF2.649 und Modafinil wurde nur</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>getestet, sofern ein signifikanter Unterschied ($p < 0,5$) aus dem ersten Test vorlag. Der Test auf Nicht-Unterlegenheit basierte auf dem 95% KI der Differenz BF2.649-Modafinil und dem p-Wert, der auf der Nicht-Unterlegenheitsgrenze $M = -2$ basierte. Die Nicht-Unterlegenheitsgrenze wurde so gewählt, dass der Wert nicht den minimalen klinisch relevanten Unterschied (Minimum Clinically Relevant Difference, MCRD), der mit der ESS Skala assoziiert ist, überschritt. Diese Grenze von -2 beruhte auf einer bisher nicht publizierten Meta-Analyse (A review of metric properties of Epworth Somnolence Scale ESS in clinical trials in Narcolepsy, Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSA) and Parkinson Disease. Finding a Minimum Important Difference).</p> <p>Ergänzende Analysen zum primären Endpunkt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Vergleich der mittleren Differenz von ESSF zwischen Behandlungsgruppen mittels einem Linear Mixed Effects Model. ESSF Werte wurde nicht adjustiert für ESSBL, das Model enthielt aber ZENTRUM als zufälligen Faktor. 2) Vergleich der mittleren Differenz von ESSF-ESSBL zwischen Behandlungsgruppen mittels einem Linear Mixed Effects Model einschließlich ZENTRUM als zufälligen Faktor. 3) Vergleich der mittleren Differenz der relativen Differenz von ESSF-ESSBL zwischen den Behandlungsgruppen über ein Linear Mixed Effects Model. Die mittlere relative Differenz für jede Behandlungsgruppe wurde errechnet durch $100 * (ESSF - ESSBL) / ESSF$. Es wurde nicht zu Baseline adjustiert, das Model berücksichtigte aber ZENTRUM als zufälligen Faktor. <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <p>Beschreibung:</p> <p><i>Sekundärer Endpunkt #1:</i> Eine ESS Responder-Rate wurde berechnet und war definiert als: $ESSF \leq 10$ zu Studienende ODER $ESSF - ESSBL \geq 3$. Der Grenzwert einer Differenz von 3 basierte auf Ergebnissen einer Meta-Analyse gestützten Schätzung des MCRD (Lehert, nicht-publizierte Daten).</p> <p><i>Sekundärer Endpunkt #2:</i> MWT zu Studienende (V7)</p> <p><i>Sekundärer Endpunkt #3:</i> SART zu Studienende (V7). SART wurde analysiert als SART-GO, SART-NOGO, SART-TOTAL.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Sekundärer Endpunkt #4:</i> Tägliche Kataplexie Rate (Daily Cataplexy Rate, DCR) zu Studienende (V7). Nur Patienten, die Kataplexie-Episoden vor oder während der Studie berichteten, wurden in die Analyse eingeschlossen.</p> <p>Sekundäre Methodology:</p> <p><i>Sekundärer Endpunkt #1:</i> Eine ESS Responder-Rate wurde für jede Behandlungsgruppe berechnet, in der Patienten als Responder eingestuft wurden ($ESSF \leq 10$ zu Studienende ODER $ESSF - ESSBL \geq 3$). Das Odds Ratio (OR) wurde mittels einer logistischen Regression errechnet. Während die RR aus dem OR unter Zuhilfenahme der Ereignisrate der Placebo-Gruppe errechnet wurde. RR wurde adjustiert zu ESSBL. Paarweise Vergleiche zwischen BF2.649 und Placebo bzw. zwischen BF2.649 und Modafinil wurden getrennt voneinander durchgeführt ohne für multiples Testen zu adjustieren.</p> <p><i>Sekundärer Endpunkt #2:</i> Das geometrische Mittel von MWT zu Baseline (MWTBL) und Studienende (MWTF) wurde für alle Behandlungsgruppen berechnet. Das geometrische Mittel wurde verwendet, da die Daten einer Log-Normalverteilung folgten. Die Mittelwerte von $\log(MWTF/MWTBL)$ der verschiedenen Behandlungsgruppen wurden mittels Student's T-Test verglichen und zum geometrischen Mittel umgerechnet, um das Verhältnis der geometrischen Mittel und zugehörigen 95% KI berechnen zu können. Paarweise Vergleiche zwischen BF2.649 und Placebo bzw. zwischen BF2.649 und Modafinil wurden getrennt voneinander durchgeführt ohne für multiples Testen zu adjustieren.</p> <p><i>Sekundärer Endpunkt #3:</i> Für alle Behandlungsgruppen wurde SART zu Baseline (SARTBL) und zu Studienende (SARTF) berechnet. Das geometrische Mittel wurde verwendet, da die Daten einer Log-Normalverteilung folgten. Die Mittelwerte von $\log(SARTF/SARTBL)$ der verschiedenen Behandlungsgruppen wurden mittels Student's T-Test verglichen und zum geometrischen Mittel umgerechnet, um das Verhältnis der geometrischen Mittel und zugehörigen 95% KI berechnen zu können. Paarweise Vergleiche zwischen BF2.649 und Placebo bzw. zwischen BF2.649 und Modafinil wurden getrennt voneinander durchgeführt ohne für multiples Testen zu</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>adjustieren. Es wurden drei SART-Analysen durchgeführt: SART-GO, SART-NOGO, SART-TOTAL.</p> <p><i>Sekundärer Endpunkt #4:</i> Für alle Behandlungsgruppen wurde das geometrische Mittel von DCR zu Baseline (DCRBL) und zu Studienende (DCRF) berechnet. Das geometrische Mittel wurde verwendet, da die Daten einer Log-Normalverteilung folgten. Ein Quasi-Poisson Regressionsmodell wurde verwendet um DCRF/DCRBL für BF2.649 und Placebo und für BF2.649 und Modafinil zu errechnen. Paarweise Vergleiche zwischen BF2.649 und Placebo bzw. zwischen BF2.649 und Modafinil wurden getrennt voneinander durchgeführt ohne für multiples Testen zu adjustieren.</p> <p>Weitere Baseline Kovariate können die Ergebnisse der Endpunkte beeinflussen: BMI, Geschlecht, Alter und Dauer der Erkrankung. Diese 4 Variablen wurden in ein stufenweises Model implementiert um signifikante Prädiktoren für Studienendpunkte zu identifizieren. In einem zweiten Schritt, wurden alle identifizierten signifikanten Prädiktoren zu der Hauptanalyse zur Untersuchung des Behandlungseffekts hinzugefügt.</p> <p>Des Weiteren werden deskriptive Statistiken zu jedem Erhebungszeitpunkt und für jede Variable und Behandlungsgruppe dargestellt.</p> <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u></p> <p>Beschreibung und Rationale:</p> <p><i>Sicherheitsendpunkt #1:</i> Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse von Anfang bis Ende der Studie. Unerwünschte Ereignisse wurden definiert als jegliches Event, welches nach der ersten Einnahme eines Prüfpräparates auftrat oder welches sich in Intensität verschlechterte im Vergleich zu dem Medikament-freien Zustand.</p> <p><i>Sicherheitsendpunkt #2:</i> Zusammenfassung der körperlichen Untersuchung zu V1 und V7</p> <p><i>Sicherheitsendpunkt #3:</i> Zusammenfassung der Vitalwerte zu V1, V2, V3, V4, V5, V6, V7 und V8.</p> <p><i>Sicherheitsendpunkt #4:</i> Zusammenfassung des EKG zu V1 und V7</p> <p><i>Sicherheitsendpunkt #5:</i> Zusammenfassung der Laborparameter (z. B. Hämatologie, Biochemie) zu V1 und V7</p> <p>Statistische Methodologie:</p> <p><i>Sicherheitsendpunkt #1:</i> Eine deskriptive</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Analyse wurde pro Behandlungsgruppe für alle unerwünschten Ereignisse durchgeführt. Unerwünschte Ereignisse wurden eingeteilt nach Zeitpunkt des Auftretens, Intensität und Schweregrad, Zusammenhang mit Prüfpräparat und „recovery“-Status. Alle Patienten, auch Patienten, die aus der Studie austraten, wurden erfasst. Wenn ein unerwünschtes Ereignis mit unterschiedlichen Intensitäten am gleichen Erhebungszeitpunkt berichtet wurden, wurde nur das Ereignis mit der höchsten Intensität berücksichtigt. Die Anzahl der Events und die Anzahl der Patienten, die mindestens ein Ereignis hatten, wurden berichtet. Es wurde keine formale Hypothese zwischen den Behandlungsgruppen getestet.</p> <p><i>Sicherheitsendpunkt #2, #3, #4 & #5:</i> Alle Sicherheitsendpunkte wurden zusammenfassend für jede Behandlungsgruppe und zu jedem Erhebungszeitpunkt dargestellt. Intra-individuelle Veränderungen wurden ebenfalls dargestellt. Es wurde keine formale Hypothese zwischen den Behandlungsgruppen getestet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden keine weiteren Analysen durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>a) Placebo: 33 Patienten BF2.649: 67 Patienten Modafinil: 66 Patienten</p> <p>b) Placebo: 33 Patienten BF2.649: 67 Patienten Modafinil: 65 Patienten</p> <p>c) <u>EIT-Population:</u> Placebo: 32 Patienten BF2.649: 67 Patienten Modafinil: 65 Patienten <u>IT-Population:</u> Placebo: 32 Patienten BF2.649: 66 Patienten Modafinil: 65 Patienten <u>PP-Population:</u> Placebo: 30 Patienten BF2.649: 60 Patienten Modafinil: 62 Patienten</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Von den Patienten, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats erhalten haben, haben 12 die Studie vorzeitig verlassen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Gründe für den vorzeitigen Ausstieg waren unerwünschte Ereignisse (Patient 01001, 01002, 13001, 20004, 31010, 32006, 32007) und/oder die Entscheidung des Patienten (Patient 01001, 01007, 31010, 31015), fehlende Wirksamkeit (Patient 01004, 01010) oder Nicht-Erfüllung der Einschlusskriterien (Patient 26001, Einschlusskriterium 2 nicht erfüllt). Patient 25004 verließ zusätzlich vorzeitig die Studie, jedoch bereits bevor die erste Studienmedikation verabreicht wurde, da sie Einschlusskriterium Nr. 5 nicht erfüllte.
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	25.10.2010 24.07.2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

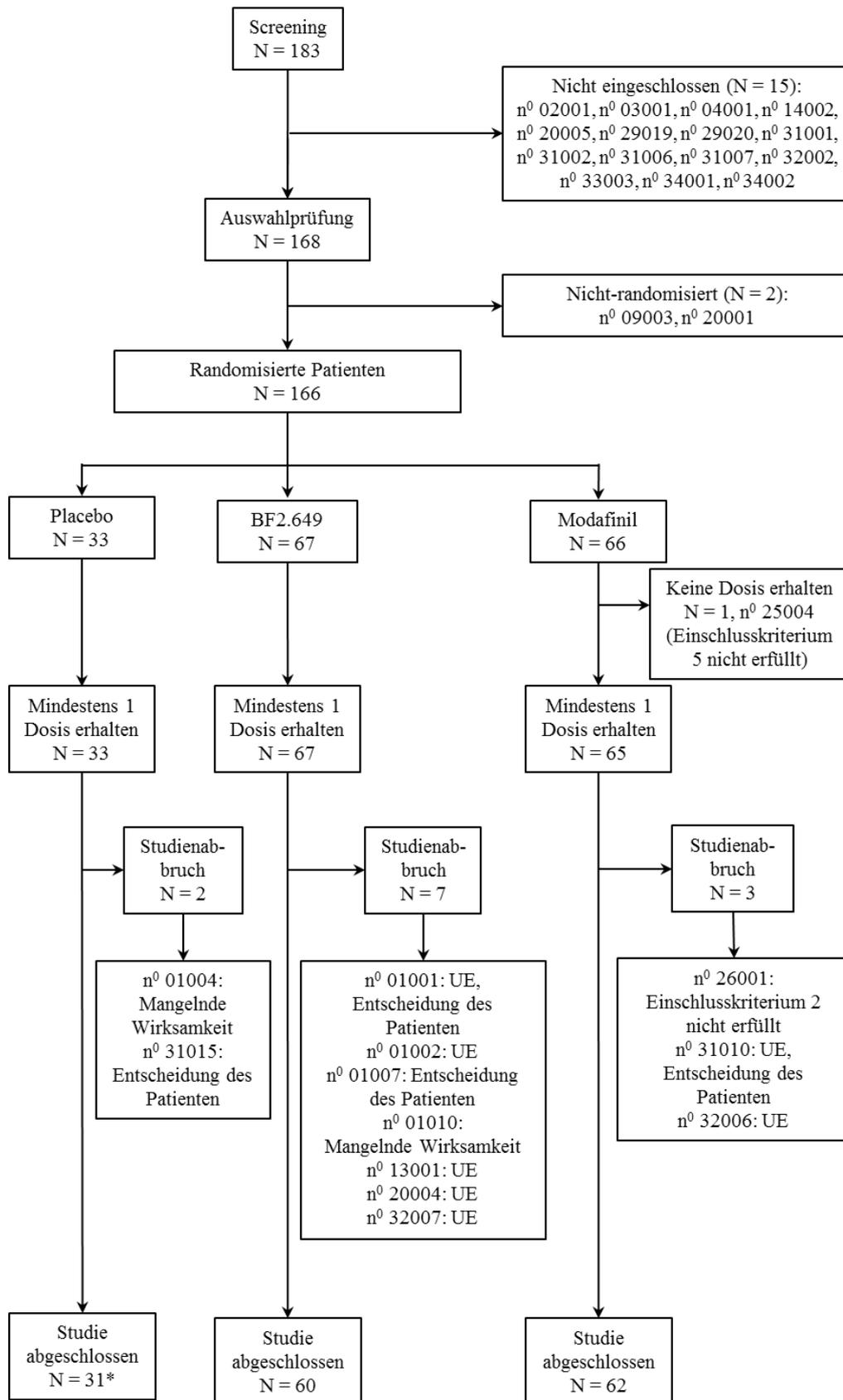


Abbildung 4-12: Patientenfluss der Studie HARMONY Ibis gemäß CONSORT

* Einschließlich Patient 32011 aus dem Placebo-Arm, der nicht für die Bewertung der Wirksamkeit herangezogen wurde, da die Diagnose Narkolepsie nicht bestätigt wurde. Dieser Patient wurde aber zur Bewertung der Sicherheit herangezogen, da sie/er die Studienmedikation erhalten hat.

Tabelle 4-142 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie HARMONY CTP

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<ul style="list-style-type: none"> – Die Wirksamkeit von Pitolisant im Hinblick auf die Reduktion der Frequenz der Kataplexie-Attacken bei Patienten mit Narkolepsie mit Kataplexie zu bestätigen – Die Wirksamkeit von Pitolisant in Bezug auf die Verringerung der Tagesschläfrigkeit (EDS) bei diesen Patienten zu bestätigen – Das gute Verträglichkeitsprofil von Pitolisant in Patienten mit Narkolepsie mit Kataplexie zu bestätigen
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Phase III Studie; Vergleich von BF2.649 (Pitolisant) und Placebo, zwei parallelen Gruppen</p> <p>Die Studie besteht aus einer 1-wöchigen Auswaschphase (V0-V1), einer 2-wöchigen Baseline-Phase, einer 7-wöchigen Behandlungsphase (V2-V6) und einer 1-wöchigen Auswaschphase, in der nur Placebo verabreicht wurde (V6-V7).</p> <p>Das Zuteilungsverhältnis lag bei 1:1.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Amendment 1 (29.10.2012):</u></p> <p>Es wurde die Möglichkeit hinzugefügt zu Visit 4 die Dosis von 20mg einmal täglich auf 40mg einmal täglich anzupassen, sofern keine ausreichende Verbesserung laut Patient oder Prüfarzt eingetreten ist. Dies wurde durch die Hauptuntersucher empfohlen (Frankreich: Prof Dauvilliers, Montpellier und Prof Arnulf, Paris; Ungarn: Prof Szakacs, Budapest). Dieses Amendment basierte außerdem auf den Ergebnissen der vorherigen HARMONY III Studie (P09-19), in der Patienten, die eine Dosierung von 40mg einmal täglich erhielten, keine klinischen, biologischen oder kardialen Bedenken aufzeigten und auf einer zentralisierten Analyse durch einen Kardiologen von 1234 EKGs, die in 14 klinischen Studien erfasst wurden. Zum Zeitpunkt dieses Amendments wurden noch keine Patienten in die Studie eingeschlossen.</p>
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<u>Einschlusskriterien</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Männer oder Frauen im Alter von 18 Jahren und älter. • Patienten mit einer Diagnose von Narkolepsie mit Kataplexie gemäß der Internationalen Klassifikation der Schlafstörungen (ICSD-2) wie folgt: Diagnose von Narkolepsie mit Kataplexie: der Patient sollte sowohl Beschwerden hinsichtlich EDS haben, fast tägliches Auftreten für mindestens 3 Monate, und eine eindeutige Vorgeschichte der Kataplexie, definiert als plötzliche und vorübergehende Episoden (im Bereich von einigen Sekunden bis zu einigen Minuten) des Verlustes von Muskeltonus ausgelöst durch Emotionen. • "De novo" Patienten oder Patienten, die durch angebliche (purported) anti-kataplektische Medikamenten, d. h. SSRIs und Natriumoxybat, auf stabiler Dosis behandelt werden, für eine Mindestdauer von einem Monat, nachdem ein Anstieg der Kataplexie-Attacken mit einem ESS-Score ≥ 12 über von mindestens 3 Wochen gezeigt wurde. • Die Patienten mussten frei von nicht zugelassenen Arzneimitteln sein oder hatten sie spätestens 7 Tage vor Beginn der Baseline-Periode abgesetzt. • Frauen im gebärfähigen Alter mussten sich verpflichten eine medizinisch akzeptierte wirksame Methode der Empfängnisverhütung, durch den Prüfarzt als effizient genug bewertet, für die Dauer der Studie und einen Monat nach Beendigung der Behandlung zu verwenden. • Frauen mussten zur Screening-Visite einen negativen Serumschwangerschaftstest haben und durften nicht Stillen. • Nach Auffassung des Prüfarztes hatte der Patient eine angemessene Unterstützung, um die gesamten Studienanforderungen, wie im Protokoll beschrieben, zu erfüllen (z. B. Transport zum und vom Prüfzentrum, Selbstbeurteilungsskalen, Medikamenten-Compliance, geplante Visiten etc.). • Der Patient hat sich freiwillig zur Teilnahme an dieser Studie bereit erklärt und die Einverständniserklärung vor dem Beginn der Studie unterschrieben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Wenn durch den Prüfarzt angegeben, hatte der Patient den Betrieb eines Autos oder von schwere Maschinen für die Dauer der Studie bzw. solange der Prüfarzt es für klinisch erachtet hält, zu unterlassen. Darüber hinaus musste der Patient einwilligen sein übliches Verhaltensmuster, das seine Tagesschläfrigkeit beeinflussen könnte, während der Studie beizubehalten (z. B. zirkadianen Rhythmus, Koffeinkonsum, nächtliche Schlafdauer). • Patient musste durch eine entsprechende Krankenversicherung versichert sein (nur zutreffend, wenn es in den verschiedenen relevanten Ländern vorgeschrieben war). <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <p>Alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen waren, konnten nicht den Ausschlusskriterien entsprechen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die mit anderen Erkrankungen, die mit der primären Ursachen von EDS, in Betracht gezogen werden könnten: wie z. B. schlafbezogene Atmungsstörungen definiert durch einen Schlaf-Apnoe-Index ≥ 10 pro Stunde und/oder einen Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) ≥ 15 pro Stunde, Erkrankung der periodischen Gliedmaßenbewegungen (PLM) definiert durch einen PLM Arousal Index (PLMAI) ≥ 10 pro Stunde, Schichtarbeit, chronischer Schlafentzug, zirkadianen Schlaf-Wach-Rhythmusstörung oder jede andere medizinische oder neurologische Ursachen, die für Narkolepsie Symptome mit EDS assoziiert sein könnten. • Psychiatrische und neurologische Erkrankungen, andere als Narkolepsie/Kataplexie, wie z. B. mittelschwere oder schwere Psychosen oder Demenz, bipolare Erkrankungen, schwere Angst, klinische schwere Depression (BDI ≥ 16) mit Suizidrisiko (Punkt G BDI > 0) oder Depression weniger als 8 Wochen behandelt, Vorgeschichte mit Anfallekrankungen oder anderen Problemen, die nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme des Patienten und der Abschluss dieser Studie oder die zuverlässige Ausprägung der Symptome beeinträchtigen würde. • Patienten, die nicht bereit oder in der Lage sind nicht zugelassene

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Medikationen vorübergehend abzusetzen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die gleichzeitige Anwendung von Hypnotika, Beruhigungsmittel, sedierende Antihistaminika, Benzodiazepine, Antikonvulsiva, Psychostimulanzien (Amphetamine, Amphetamin-ähnliche, Modafinil, Methylphenidat oder andere ZNS-Stimulanzien), trizyklische Antidepressiva (z. B. Imipramin), Clonidin war 3 Wochen vor der Randomisierung und während der Studie nicht akzeptiert. • Aktuelle oder kürzliche (innerhalb eines Jahres) Vorgeschichte eines Drogenmissbrauchs oder Abhängigkeitsstörungen einschließlich Alkoholmissbrauch, wie in Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) definiert. • Andere klinisch akute, relevante Erkrankungen, darunter instabiler Herz-Kreislauf oder neoplastische Pathologie, die die Studiendurchführung stören könnten oder mit der Studienmedikation kontraindiziert ist oder den Patienten während der Studie in Gefahr bringt oder die Studienteilnahme gefährdet. • Patienten mit einer bekannten Vorgeschichte des langen QT-Syndroms (z. B. Synkopen oder Rhythmusstörungen) oder präsentieren eine signifikante schwere Anomalie des EKG (z. B. kürzlich aufgetretener Myokardinfarkt) oder QTc Fridericia höher als 450 ms für Männer und 470ms für Frauen (korrigierten QT-Intervall EKG Fridericia = $QT/3\sqrt{RR}$). • Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung oder mit schweren Nierenfunktionsstörungen oder bei jeder anderen bedeutenden Anomalie bei der ärztlichen Untersuchung oder in den klinischen Laborergebnissen. • Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber der untersuchten Behandlung einschließlich Wirkstoff und Hilfsstoffen. • Vorherige schwere Nebenwirkungen nach Einnahme von ZNS-Stimulanzien. • Etwaige Patienten mit angeborener Galaktosämie, Glukose-Galaktose-Malabsorption oder Laktasemangel aufgrund des Vorhandenseins von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Laktose in den Prüfpräparaten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die derzeit an einer Studie teilnehmen oder vor einem Monat an einer anderen Studie teilgenommen haben.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Internationaler Studienkoordinator: Prof. Zoltan Szakacs, State Health Center, 44 Róbert Károly krt, 1134 Budapest, Ungarn 16 Zentren in 9 Ländern: Bulgarien (1), Mazedonien (1), Ungarn (1), Serbien (1), die Türkei (3), Tschechische Republik (1), Polen (2) Russland (5), Ukraine (1)</p>
5	<p>Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><u>BF2.649 (Pitolisant)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – 5 mg/d: 1 Kapsel (BF2.649 zu 5 mg) pro Tag vor dem Frühstück mit einem Glas Wasser – 10 mg/d: 1 Kapsel (BF2.649 zu 10 mg) pro Tag vor dem Frühstück mit einem Glas Wasser – 20 mg/d: 1 Kapsel (BF2.649 zu 20 mg) pro Tag vor dem Frühstück mit einem Glas Wasser – 40 mg/d: 1 Kapsel (BF2.649 zu 40 mg) pro Tag vor dem Frühstück mit einem Glas Wasser <p><u>Placebo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 Kapsel (Placebo) pro Tag vor dem Frühstück mit einem Glas Wasser <p>Nach einer Woche Wash-out-Phase, in der die verbotenen Behandlungen (insbesondere Psychostimulanzien) abgebrochen wurden, wurde in einen Zeitraum von zwei Wochen die Durchführung der Baseline-Tests vorgenommen.</p> <p>An V2 (D0) begannen Patienten, die die Auswahlkriterien erfüllt haben, eine steigende Dosis-Phase über drei Wochen. Die Studienmedikation (BF2.649 oder Placebo) wurde mit 5 mg OD für 7 Tage (erste Woche), dann 10 mg OD während der zweiten Woche verabreicht.</p> <p>An V3 (D14) in der dritten Woche konnte die Dosis bis zu 20 mg OD erhöht werden oder blieb bei mittlerer Dosis (10 mg OD) oder sogar auf eine niedrige Dosis (5 mg OD) verringert werden, auf der Grundlage der individuellen Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnissen.</p> <p>Zu V4 (D21) konnte eine individuelle Dosisanpassung erneut durchgeführt werden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Der Prüfarzt bestimmt die optimale Dosis der Studienbehandlung (d. h. 5, 10, 20 mg oder 40 mg einmal täglich) bezogen auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit und die dem Patienten zugeordnete, um dieses optimale Dosis für die folgenden 4 Wochen zu erhalten. Nach V4 war keine Änderung der Dosis möglich.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Das Ziel dieser 7-wöchigen Studie war, die Wirksamkeit und Sicherheit von Pitolisant bei eskalierenden Dosierungen (5, 10, 20, 40 mg) in Patienten mit Narkolepsie mit Kataplexie im Vergleich zu Placebo zu untersuchen mittels objektiven und subjektiven Messmethoden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ESS, Schlaftagebuch, Tagebuch zu Kataplexie, Multiple Wachbleibetest (MWT), Clinical Global Impression zu der Schwere und Veränderung von EDS und der Kataplexie-Attacken, patientenberichteter Fragebogen zum Behandlungseffekt, EQ-5D • Vitalwerte und EKG zu jedem Besuch, körperliche Untersuchung, Labortests, BDI und unerwünschte Ereignisse <p>Des Weiteren wurde das Abhängigkeitspotential von Pitolisant untersucht durch einen entsprechenden Fragebogen nach einer 7-tägige Gabe von Placebo am Ende der doppelblinden Studie.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es erfolgten keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlbestimmung basierte auf der Annahme einer Poisson Regression. Die folgende Hypothese wurde angenommen: Eine ratio Rate (Ratio der mittleren Anzahl von Kataplexien im Pitolisant-Arm im Vergleich zu Placebo) wurde auf $rR=0,75$ festgelegt. Da die Auswahl der Patienten auf einer minimalen wöchentlichen Kataplexierate von $WCR=3$ basierte (begründet durch den erwarteten hohen Placebo-Effekt), wurde angenommen, dass der Placebo-Effekt zu einer 50%igen Reduktion der Baseline-Werte führen wird was somit eine Rate von $WCR=1.5$ bedeuten würde. Dies korrespondiert mit einer zu erwartenden Anzahl von $N=1.5*4=6$ Kataplexie-Krisen innerhalb eines Monats. Weiterhin wurde berechnet, dass ein Effekt</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		von Pitolisant von $rR=0,75$ und eine mittlere Anzahl von Kataplexien von 6 während dem untersuchten Zeitraum (1 Monat) in der Kontrollgruppe zu $\alpha=0.05$ (zweiseitiger Test) mit einer Power von mindestens $1-\beta=0.9$ bei einer gleichen Anzahl Patienten pro Gruppe von mindestens $n=47$ detektiert werden müsste.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine ad interim Tests geplant. Lediglich eine Futility-Analyse wurde geplant, wenn mindestens 40 Patienten verfügbar waren (Pallay et al., 2000). Die ESPI Technik wurde verwendet um die Futility-Prozedur zu ermitteln.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung und Behandlungsfolge zum Zeitpunkt des Screenings wurde zentralisiert und über ein Interaktive Web Response System (IWRS) durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es wurde eine 1:1-Randomisierung mit 4 Blöcken durchgeführt. Es wurde keine Stratifizierung während der Randomisierung vorgenommen.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Studienmedikationen waren Gegenstand einer zentralen Randomisierung. Die Randomisierungsliste wurde von AMATSI, einem unabhängigen und zugelassenen Unternehmen, eingerichtet und wurde über das zentrale Randomisierungssystem (IWRS) von ARONE verwaltet. Die Zuordnung der Behandlungen auf die Zentren wurde durch die Behandlungseinheiten gemäß der Randomisierungsliste durchgeführt. Nach jedem Eingangsbesuch vor Ort, wenn alle behördlichen Anforderungen erfüllt waren, informierte Balkan-Trials Bioprojet per E-Mail. Das grüne Licht wurde in dem zentralen Randomisierungssystem (IWRS) aufgezeichnet. Eine erste Medikamentensendung in einer Größenordnung von 4 Behandlungseinheiten wurde automatisch über den IMP-Vertriebshändler (AMATSI) versendet. Der Vertriebshändler schickte einen Block von 4 Behandlungen an die Apotheker der Krankenhäuser für die gesamte Studiendauer (oder dem Prüfarzt, wenn er/sie in einem privaten Untersuchungszentrum war). Sobald ein Patient gescreent wurde, wurde er/sie in das Randomisierungssystem (IWRS) eingetragen. Jedem Patienten wurde eine Nummer zugewiesen, die sich nach den

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>fortlaufenden Nummern der Studienzentren richtete. Die Standortnummer wurde von einer laufenden Nummer mit 2 Stellen (01, 02, ...) zusammengesetzt. Die Patientennummer wurde einer sequentiellen Reihe von 3 Stellen (001, 002 ...) zusammengesetzt. Eine Tracking-Liste mit der Zahl der zugeordneten Identifizierung der Patienten, d. h. Vor- und Familiennamen der Patienten, wurde durch den Prüfarzt ausgefüllt und in seinen Studienaufzeichnungen festgehalten.</p> <p>Die Studienmedikation wurde nur an Patienten, die in der Studie teilnahmeberechtigt und nach den in dem klinischen Studienprotokoll festgelegten Ablauf, verabreicht. Die Studienmedikationen wurden für jeden Patienten nach Abschluss der Randomisierung Besuch und Überprüfung aller Eingliederung und Nichteinschlusskriterien zugeordnet. Bei der Randomisierung Visit, selektierte das System die erste Behandlung, die dem Patienten zugeordnet war. Falls ein Patient nicht eingeschlossen wurde, wurde die Behandlung dem nächsten Patienten ausgehändigt, um so der Randomisierungsliste und der Behandlungs-Verteilung zu entsprechen.</p> <p>Wenn der dritte Patient des gleichen Prüfzentrums gescreent wurde und die Prüfarzte andere Patienten rekrutieren wollten, mussten sie per E-Mail Balkan-Trials und Bioprojet für einen Nachschub der Studienmedikation, die durch die zentrale Randomisierung System verwaltet wurde, bitten.</p>
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<p>Die Randomisierung wurde zentralisiert und über ein Interaktives Web Response System (IWRS), das durch Arone (CRO, 8 Parvis de Saint-Maur, 94100 Saint-Maur-des-Fossés, Frankreich) eingerichtet und beaufsichtigt wurde. Das IWRS wurde eingesetzt, um eine Patientennummer beim Screening automatisch zuzuweisen und eine automatische Zuordnung der Studienmedikation-Nummer, wenn ein Patient randomisiert wurde. Die Randomisierungsliste wurde auf einer 1:1-Basis (1 Pitolisant für 1 Placebo) und 4 Blöcken durch AMATSI (17, Parc des Vautes, 34980 Saint-Gely du Fesc, Frankreich) festgelegt.</p> <p>Mit der therapeutischen Einheit erhielten die Prüfarzte einen versiegelten Umschlag, der die Studiennummer identifiziert und die Art</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		der zugeordneten Behandlung enthält. Dieser Umschlag durfte nur geöffnet werden, für den Fall, dass es eine absolute Notwendigkeit gab, um die Art der Behandlung des Patienten zu erfahren. Im Falle eines Code-Break, musste dies auf dem Umschlag und im CRF des Patienten mit Datum, Uhrzeit, Grund der Aufdeckung und unterzeichnet dokumentiert werden. Alle Umschläge wurden vom Sponsor bei Beendigung der Studie rückverfolgt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) ja b) ja c) ja</p> <p>Es waren sowohl die Probanden, die Prüfarzte als auch das Klinikpersonal verblindet.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	BF2.649 und Placebo wurden in verschiedenen Dosierungen in Gelatinekapseln zur Verfügung gestellt. Die Kapseln waren identisch im Aussehen (Form, Abmessung „A“, Farbe und Geschmack), um zu gewährleisten, dass weder die Patienten noch die Prüfarzte oder Mitglieder des Klinikpersonals die Identität der Studienmedikation kannten.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Primäre Analyse:</u></p> <p>Es wurde die wöchentliche Kataplexie-Episoden (WRC) zwischen beiden Gruppen mittels ANCOVA (adjustiert zu Baseline) während der 4-wöchigen stabilen Behandlungsphase (Tag 21-Tag 49) verglichen. ANCOVA wurde mittels eines Mixed Non Linear Model und „overdispersed“ Poisson-Verteilung durchgeführt. Zentrum wurde als zufälliger Faktor in diesem Modell berücksichtigt.</p> <p>Sollte eine „overdispersion“ vorliegen (Koeffizient >2), dann wurde eine quasi-Poisson Korrektur geplant. Die Null-Hypothese war definiert als $H_0: B \leq P$ und musste zu einem zweiseitigen α von 0.05 abgelehnt werden. Das Haupt-ANCOVA-Model setzte keinen Treatment-Baseline Interaktionsterm voraus [CPMP, 2003]; ergänzende Modelle berücksichtigten diese Interaktion.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Die mittlere Anzahl von wöchentlichen Kataplexie-Attacken wurde zwischen den

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>beiden Wochen zu Baseline $[(V1+V2)/2]$ und den beiden Wochen zu Studienende $[(V5+V6)/2]$ verglichen. Die Analyse erfolgte im Weiteren wie bei der primären Analyse.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein binärer Endpunkt, definiert als Patienten charakterisiert durch mindestens M wöchentlichen Kataplexien, wurde berechnet. Dieser Endpunkt wurde mittels logistischer Regression adjustiert zur Schwere der Kataplexie zu Baseline, Zentrum als zufälligen Faktor und Behandlung als festen Faktor untersucht. Der Cut-Off für Kataplexien hoher Frequenz (M) wurde untersucht, sobald die Daten erhalten und zusammengefasst wurden. • Die Schwere der Kataplexie wurde mittels Clinical Global Impression of Severity (CGI-S) und Clinical Global Impression of Change (CGI-C) ermittelt. CGI wurde als Intervallskala (0-7) dargestellt. Der Behandlungseffekt wurde mittels ANOVA und unter Berücksichtigung der Zentrum Heterogenität getestet (siehe auch Hauptanalyse). Die gleiche Analyse wurde für einen binären CGI Wert (Patienten, die sich verbesserten) mittels eines generalisierten Modells durchgeführt. • ESS Score: Der Behandlungseffekt wurde mittels ANCOVA getestet und zu Schwere zu Baseline und Zentrum Heterogenität adjustiert (siehe Hauptmodell). Es wurde die Differenz zwischen Baseline $[(V1+V2)/2]$ und dem mittleren Wert zu Studienende $[(V5+V6)/2]$ errechnet. • ESS-Responder: Ursprünglich wurde folgende Definition festgelegt: R1: Responder wenn und nur wenn $ESSF \leq K1$ ($K1=10$), ansonsten nicht-Responder ESSF gilt hierbei als letzter gemessener ESS Wert und K1 ein vorab definierter absoluter Grenzwert. Allerdings, war dieser Grenzwert für Patienten mit einem bereits sehr schlechten Wert zu Baseline kaum erreichbar. Aus diesem Grund wurde folgende Definition abgeleitet: R2: Responder wenn und nur wenn $ESSF \leq K1$ oder $ESSF - ESSB \geq K2$ ($K2=3$) Die Signifikanz wurde mittels nicht-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>linearem logistischen Model berechnet mit Behandlung als festen Faktor, Zentrum als zufälligen Faktor, keiner a priori Zentrum-Baseline Interaktion und ESS Baseline als adjustierende Kovariate.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Schwere der EDS wurde mittels Clinical Global Impression of Severity (CGI-S) und Clinical Global Impression of Change (CGI-C) ermittelt. CGI wurde als Intervallskala (0-7) dargestellt. Der Behandlungseffekt wurde mittels ANOVA und unter Berücksichtigung der Zentrum Heterogenität getestet (siehe auch Hauptanalyse). Die gleiche Analyse wurde für einen binären CGI Wert (Patienten, die sich verbesserten) mittels eines generalisierten Modells durchgeführt. • EQ-5D: EQ-5D wurde zu V2 und V6 erhoben. Folgende Variablen wurden berücksichtigt (Baseline und Final, Mittelwert und SD): EQ5Di (i=1 bis 5), EQ5DS (Summe der 5 Items) und EQ5DVAS (VAS Skala). Für jede Variable wurde der Behandlungseffekt mittels ANCOVA, zweiseitig 95% KI und adjustiert zu Baseline (V2) und unter Berücksichtigung von Zentrum-Effekten ermittelt. Die Analyse ging von keiner Interaktion zwischen Baseline und Behandlung aus (Annahme der Parallelität). Die Analyse wurde mittels einem linearen mixed effects Model durchgeführt mit Behandlung als festen Faktor, Zentrum als zufälligen Faktor und Baseline als adjustierende Kovariate. Sofern diese Variablen nicht einer Normalverteilung folgten, wurde eine Log-Transformation angenommen. • MWT Änderung: MWT Baseline und Final wurde als arithmetisches Mittel der 4 Sessions dargestellt. Einschlafen wurde definiert bei entweder 3 aufeinanderfolgenden 30s Perioden der Schlafphase 1 oder jegliche 30s Perioden der Schlafphase 2, 3, 4 oder REM Schlaf. MWT Daten waren nicht normal verteilt. Konform anderer Studien mit Narkolepsie, wurde das geometrische Mittel des Verhältnisses ($MWT_{final}/MWT_{baseline}$) zwischen beiden Gruppen verglichen mittels T-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Test. Eine kleiner Wert wurde zum Zähler und Nenner addiert um den Wert 0 zu verhindern, für den das geometrische Mittel nicht berechnet werden konnte. Wenn MWTBL-Werte nicht vorhanden waren, wurden diese als MWTF geschätzt sofern vorhanden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Tage mit Halluzinationen pro Woche wurde als sekundäre Analyse erhoben. Das geometrische Mittel des Verhältnisses der täglichen Halluzinationen H (Hfinal/Hbaseline) wurde zwischen den Behandlungsgruppen verglichen und mittels T-Test getestet. Der Baseline Wert wurde zu V2 und der Finale Wert zu V6 erhoben. Ein Wert von 1 wurde zum Zähler und Nenner addiert um den Wert 0 zu vermeiden, für den das geometrische Mittel nicht berechnet werden konnte. • Patientenberichtete Fragebogen wurde zu V4, V5, V6 und V7 erhoben und zwischen den Behandlungsgruppen mittels Chi-Square Test für V6 verglichen. • Die Interaktion mit gleichzeitig angewandten antikataplektischen Medikamenten wurde ebenfalls mittels einem mixed Model (siehe primärer Endpunkt) unter Berücksichtigung von Behandlung und begleitende Medikamente. Verschiedene Subgruppen einschließlich verschiedener antikataplektischer Medikamente (z. B. Natriumoxybat, SSRIs, andere Antidepressiva) sollten verglichen werden. • Der Anteil der Patienten, die mit 20mg und 40mg als stabile Dosis behandelt wurden, wurden zusammenfassend dargestellt. <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analyse von unerwünschten Ereignissen (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) wurden separat analysiert (binärer Endpunkt für SUE). Die Analyse von UE und therapie-bedingten UEs wurden nach SOC und preferred Term dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels Poisson Regression adjustiert zu Alter, Geschlecht, Schweregrad zu Baseline SUE oder UE und mittels

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungsdauer als Offset. Keine Korrektur des Fehlers 1. Art wurde geplant. SUE wurden in ähnlicher Weise analysiert, außer dass Schwere zu Baseline anhand der UE geschätzt wurde (es ist unwahrscheinlich, dass SUEs vor der Studie auftreten).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Des Weiteren wurden Vitalwerte (ANCOVA, Baseline adjustiert; mixed linear model), Laborwerte (gemäß UE), körperliche Untersuchung (Chi-Square, Student t-Test), Schlafqualität (Dauer der nächtlichen wachen Phasen, deskriptiv) dargestellt und analysiert. • EKG: Behandlungsdifferenz, kategoriale Analyse mittels folgender binärer Endpunkte (1. QTcF450 oder Auftreten von QTcF post-dose>450ms, 2. ΔQTcF oder Auftreten einer post-dose vs. Pre-dose QtcD≥60msec, 3. QT≥500msec) und mittels chi-Square verglichen. In einer zweiten Analyse wurde zu Baseline adjustiert (logistische Regression mit Baseline als Kovariate und Behandlung als festen Faktor). • BDI (13 Items) zu V1, V2, V4, V6 und V7 wurde mittels ANCOVA adjustiert zu baseline analysiert. • Patientenberichteter Fragebogen zur Sicherheit wurde zu V4, V5, V6 und V7 erhoben und zu V6 zwischen Behandlungsgruppen verglichen mittels Chi-Square-Test. • Der Amphetamin-Fragebogen zu Entzugserscheinungen wurde eine Woche nach Studienende (V7) erhoben und definiert als Auftreten von Dysphorie (Missstimmung) UND 2 oder mehr der folgenden Symptome: Fatigue, lebhaft und unangenehme Träume, Insomnie (Schlaflosigkeit) und Hypersomnie (Schlafsucht), erhöhter Appetit, psychomotorische Retardierung oder Agitation.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Als sekundärer Endpunkt wurde die Analyse von Patienten, die während der Studie erlaubte antikataplektische Medikation erhielten, in Bezug auf die wöchentliche Rate der Kataplexie-Episoden durchgeführt.</p> <p>Des Weiteren wurden die Patienten, die eine stabile Dosis von 20mg und 40 mg (zwischen V4-V6) erhielten bezüglich des Behandlungseffekts und TEAEs untersucht.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Placebo: 52 Patienten BF2.649: 54 Patienten b) Placebo: 51 Patienten BF2.649: 54 Patienten c) <u>IT-Population:</u> Placebo: 51 Patienten BF2.649: 54 Patienten <u>PP-Population:</u> Placebo: 42 Patienten BF2.649: 49 Patienten <u>Safety-Population:</u> Placebo: 51 Patienten BF2.649: 54 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Ein Patient (Patient 61005) brach die Studie auf eigene Entscheidung ab, da dieser Patient das Studienmedikament nicht runterschlucken konnte. Dieser Patient erhielt keine Dosis und wurde von der Analyse ausgeschlossen. Von den Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten haben, haben 7 die Studie aus folgenden Gründen vorzeitig abgebrochen: Patient 21001, 51009, 81006: eigene Entscheidung Patient 51005, 51007: eigene Entscheidung und mangelnde Wirksamkeit Patient 51004: eigene Entscheidung, mangelnde Wirksamkeit, unerwünschte Ereignisse Patient 61002: Abweichung vom Protokoll (Patient kam nicht zum geplanten Erhebungszeitpunkt)
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Datum der ersten Einschreibung: 19.04.2013 Studienabschluss: 28.01.2015
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

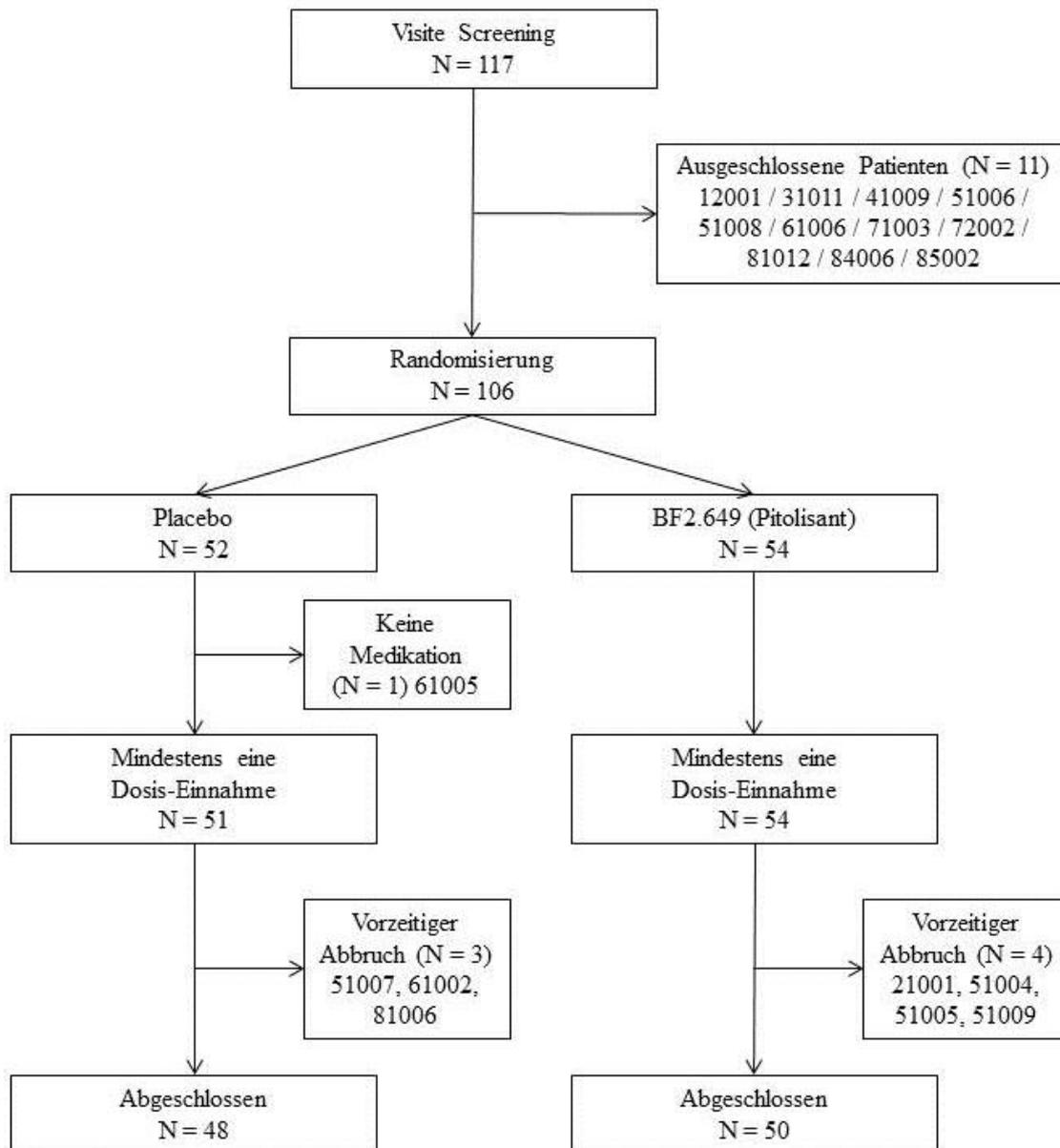


Abbildung 4-13: Patientenfluss der Studie HARMONY CTP gemäß CONSORT

Tabelle 4-143 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HARMONY III

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2	<p>Hintergrund/Rationale</p> <ul style="list-style-type: none"> Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale Theorien bei der Konzeption von Verhaltensinterventionen (nicht zutreffend) 	<p>Die <u>rationale</u> der Studie war die Bewertung der Sicherheit und Effektivität von BF2.649 (5, 10, 20 oder mg/Tag) in der Langzeitbehandlung von EDS bei Patienten mit oder ohne Kataplexie. Hauptziel war die Generierung von Sicherheitsdaten vor der Markteinführung von BF.649 für mindestens 50 Patienten, die für mindestens 12 Monate behandelt werden sowie die Untersuchung von Wechselwirkungen mit möglichen Begleittherapien. Es handelt sich um eine offene Studie, ein aktiver Komparator lag nicht vor.</p> <p><u>Hintergrund</u></p> <p>Narkolepsie ist eine schwer beeinträchtigende Erkrankung, die eine Störung der Schlaf-Wach-Regulation bewirkt und zuerst von Westphal und Gelineau im 19. Jahrhundert beschrieben worden wurde. Die Indikation schränkt die betroffenen Personen in jedem Bereich des Lebens (Berufs- und Sozialleben) stark ein. Tagesschläfrigkeit („Excessive daytime sleepiness“, EDS) und Kataplexie sind die zwei häufigsten Symptome der Narkolepsie. Andere Symptome sind hypnagogische und hypnopompische Halluzinationen und Schlaflähmung.</p>
Methoden		
3	<p>Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans/Plan zur Stichprobennahme (sampling plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten) Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (sampling method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde Vorgehensweise bei der Rekrutierung Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden 	<p>Die Studie wurde multizentrisch (8 Zentren, 7 in Frankreich, 1 in Ungarn) durchgeführt. Der koordinierende Prüfarzt war Prof. Dr. Yves Dauvilliers, aus dem Krankenhaus Gui de Chauliac in Montpellier, Frankreich.</p> <p>Die Zielpopulation dieser Studie waren Narkolepsiepatienten mit EDS (Excessive Daytime Sleepiness).</p> <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Männliche und weibliche Personen ≥ 18 Jahren; Diagnose von Narkolepsie, mit oder ohne Kataplexie gemäß International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2); <p>Diagnose von Narkolepsie mit Kataplexie: der Patient hatte sowohl Beschwerden hinsichtlich EDS, fast</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>täglich für mindestens 3 Monate, als auch eine eindeutige Vorgeschichte der Kataplexie, definiert als plötzliche und vorübergehende Episoden (im Bereich von einigen Sekunden bis zu einigen Minuten) des Verlustes von Muskeltonus ausgelöst durch Emotionen;</p> <p>Diagnose von Narkolepsie ohne Kataplexie: Wenn eine charakteristische Kataplexie nicht vorhanden war, obwohl fragliche oder atypische Kataplexie-artige Episoden berichtet wurden, litt der Patient unter einer Tagesschläfrigkeit (EDS), die fast täglich über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten auftrat. Die Diagnose der Narkolepsie ohne Kataplexie musste durch eine valide Polysomnographie (PSG) über Nacht (mindestens 6 Stunden), gefolgt von einem Multipler-Schlaf-Latenz-Test (MSLT) bestätigt werden. Der MSLT musste eine mittlere Schlaf-Latenz von 8 Minuten oder weniger zeigen; mit 2 oder mehr Sleep Onset REM-Perioden (SOREMPs), die definiert sind als das Auftreten von REM-Schlaf innerhalb von 15 Minuten nach Schlafbeginn während des MSLT.</p> <p>Die mit Narkolepsie assoziierte EDS konnte nicht durch eine andere Schlafstörung, psychische oder neurologische Erkrankung, den Gebrauch von Medikamenten oder Drogenabhängigkeit erklärt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ESS Score \geq 12; • Frühere Teilnahme an einer Bioprojekt Narkolepsie Studie (P05-03, P06-06, P07-03, HARMONY I oder P07-07 HARMONY II, P09-15 HARMONY Ibis) ODER Narkolepsiepatienten mit EDS, die nicht in der Lage sind an einer doppelt-verblindeten Studie gegen Placebo teilzunehmen, aber von einer Behandlung z. B. mit BF2.649 in einer offenen Studie profitieren könnten ODER Patienten die BF2.649 unter den Bedingungen der temporären ATU (Authorization of use) der französischen Gesundheitsbehörden erhalten; • Unterzeichnen der Einverständniserklärung; • Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine medizinisch akzeptierte und effektive Methode der Empfängnisverhütung für die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studiendauer verwenden und bei der Eingangsuntersuchung einen negativen Serum-Schwangerschaftstest vorweisen. Frauen dürfen während der Studie nicht stillen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach Auffassung des Prüfarztes hatte der Patient eine angemessene Unterstützung, um die gesamten Studienanforderungen, wie im Protokoll beschrieben, zu erfüllen (z. B. Transport zum und vom Prüfzentrum, Selbstbeurteilungsskalen und Tagebücher auszufüllen, Medikamenten-Compliance, geplante Visiten, Tests). <p><u>Ausschlusskriterien:</u> Alle Patienten, die in die HARMONY III Studie eingeschlossen wurde, durften die folgenden Kriterien nicht erfüllen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die vorherige Studien aufgrund von unerwünschten Ereignissen die auf BF2.649 zurückzuführen sind, abgebrochen haben; • Unbehandelte Schlafapnoe-Syndrom oder eine andere Ursache von Tagesschläfrigkeit; • Arbeit in einem Beruf der variable Arbeitszeiten erfordert (Schichtdienst o.ä.) • Psychiatrische und neurologische Störungen, außer Narkolepsie/Kataplexie, so wie moderate oder schwere Psychosen, Demenz, Bipolare Störungen, schwere Angstzustände, klinische Depression (BDI \geq 16) mit Suizidrisiko (item G BDI > 0), einer weniger als acht Wochen behandelte Depression oder eine andere Störung, die aus Sicht der Prüfarzte die Teilnahme oder den Abschluss der Studie gefährden könnte; • Aktueller oder vergangener (innerhalb eines Jahres) Drogen- oder Alkoholmissbrauch definiert nach DSM-IV (Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders); • Andere, akute klinisch relevante Erkrankungen, darunter Herz-Kreislaufkrankungen, instabile oder neoplastischen Pathologie, die die Studiendurchführung stören könnten oder den Patienten durch seine Teilnahme an der Studie in Gefahr bringen könnten • Bekannte Geschichte eines langen QTc-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Syndrom (z. B. Synkope oder Arrhythmie) oder jede signifikante schwerwiegende Abnormalität des EKG (z. B. frischer Myokardinfarkt) oder ein QTc-Intervalls höher als 450 ms (Elektrokardiogramm Bazett des korrigierten QT-Intervall $QT/\sqrt{[60/HR]}$);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwerer Leber- oder Nierenfunktionsstörung sowie jede andere bedeutende Anomalie in der körperlichen Untersuchung oder den klinische Laborergebnisse • Bekannte Überempfindlichkeit gegen die getesteten Behandlung einschließlich des Wirkstoffs und der Hilfsstoffe • Die Teilnahme an einer anderen Studie - in den 30 Tagen vor dem Einschluss in die vorliegende Studie - mit einer Ausnahme für Patienten aus der von Bioprojet gesponserten Studien zu Pitolisant in Narkolepsie • Frauen im gebärfähigen Alter die beabsichtigen während des nächsten Jahres schwanger zu werden; • Personen ohne Krankenversicherung
4	<p>Intervention</p> <p>Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhalt: was wurde gegeben? • Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben? • Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? • Verabreicher: wer verabreichte die Intervention? • Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht? • Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? • Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? • Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize) 	<p><u>Intervention:</u></p> <p>Die individuelle Titration begann a) nach einer 1-wöchigen Baseline-Phase ohne jegliche Behandlung für neue Patienten oder b) nach Abschluss der Teilnahme an einer der früheren doppelt-verblindeten Narkolepsie-Studien mit BF2.649 (z. B. P07-03, P07-07, P09-15).</p> <p>Die einmonatige Titration umfasst eine Dosis von 5mg 1x täglich von Tag 1-7 (1/4 Tablette BF2.649 20mg), 10mg 1x täglich von Tag 8-14 (1/2 Tablette) und 20mg 1x täglich von Tag 15-21 (1 Tablette) wenn es der Patient tolerierte. An Tag 21 wurde die Dosis entsprechend dem persönlichen Risiko-Nutzenverhältnis angepasst (5, 10 oder 20mg pro Tag).</p> <p>Nach einem Monat konnte die individuelle Dosis erneut angepasst werden (5, 10 oder 20mg/Tag) oder auf 40mg/Tag (2 Tabletten) erhöht werden wenn die Prüfarzte entschieden, dass die Dosis von 20mg während der letzten zwei Wochen nicht effektiv genug gewesen ist. Hiernach blieb die Dosis für einen Zeitraum von zwei Monaten stabil.</p> <p>Zu den Untersuchungsterminen nach 3, 6, 9</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und 12 Monaten konnte erneut eine individuelle Anpassung der Dosis vorgenommen werden (5, 10, 20 oder 40mg/Tag).</p> <p>Patienten aus dem französischen, nominative ATU^c die während der Screeningphase noch in Behandlung waren, wurden mit der identischen Dosis ohne Titration weiterbehandelt. Nach 12-monatiger Behandlung wurde die Untersuchungen halbjährlich fortgeführt, zu diesen war jeweils wieder eine individuelle Anpassung der Dosis möglich (5, 10, 20 oder 40mg/Tag).</p> <p>In Frankreich endet die Teilnahme der Patienten mit der Kommerzialisierung von BF2.649. In Ungarn endet die Teilnahme planmäßig nach 12-monatiger Behandlung. Während der Studie waren andere Stimulantien (Modafinil, Methylphenidat etc.) erlaubt, so dass einige Patienten Pitolisant als add-on Therapie erhielten.</p> <p>Neben den festen Besuchen, war zu 5 Zeitpunkten eine telefonische Kontaktaufnahme geplant (Erinnerung um das Schlaftagebuch auszufüllen).</p> <p>Patienten aus dem ATU wurden weiterhin alle 6 Monate untersucht bis zur Kommerzialisierung von BF2.649. Acht Tage vor jeder Untersuchung wurde der Patient telefonisch kontaktiert, um den Patienten zu erinnern das Schlaftagebuch für die darauffolgenden 7 Tage auszufüllen und die Behandlungsflaschen beim nächsten Besuch mitzubringen.</p>
5	Zielsetzungen Spezifische Studienziele und Hypothesen	<ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Sicherheit und der Effektivität von BF2.649 (5, 10, 20 oder 40mg/Tag) in der Langzeitbehandlung von EDS bei Narkolepsiepatienten mit oder ohne Kataplexie. • Das Hauptziel der Studie war die Generierung von Langzeit-Sicherheitsdaten von mindestens 50 Patienten die für mindestens 12 Monate vor der Markteinführung von BF2.649 behandelt worden sind. • Untersuchung der Wechselwirkungen zwischen Medikamenten und möglichen Begleittherapien. • Die Studie läuft noch, die verlängerte Behandlung und das Follow-up laufen bis zur Marktautorisierung von BF2.649 in Frankreich. • Die vorläufige Sicherheitsdatenanalyse in diesem Report wurde vor Abschluss der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studie durchgeführt um Daten für die Langzeitsicherheit von BF2.649 für das Dossier zur Zulassung zu generieren. Sie wurde bei allen während der 12 Monate mit der Studienmedikation behandelten Patienten durchgeführt (cut off Datum 25.10.2013)</p> <ul style="list-style-type: none"> Zusätzlich wurde alle SUEs nach der 12-monatigen Behandlungsperiode und bis zum cut-off-Datum beschrieben
6	<p>Zielkriterien Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen</p> <ul style="list-style-type: none"> Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten 	<p>Das Ziel dieser offenen Studie ist die Bewertung der Sicherheit und Effektivität von BF2.649 (5, 10, 29 oder 40mg/Tag) in der Langzeitbehandlung von EDS bei Patienten mit Narkolepsie, mit oder ohne Kataplexie. Die Arzneimittelwechselwirkungen mit möglichen Begleittherapien werden ebenfalls untersucht.</p> <p><u>Sicherheit:</u> Hauptkriterium: Auftreten von unerwünschten Ereignissen und deren Frequenz.</p> <p>Andere Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> Vitalwerte; körperliche Untersuchung; 12-Kanal-EKG-Parameter; Blutuntersuchung (Labor) (Blutzellen, Na, K, Cl, GGT, ALT, AST, ALP, gesamt Bilirubin, Prothrombinverhältnis oder Faktor V, Harnstoff, Kreatinin, Glucose, β-HCG, Schwangerschaftstest für Frauen); BDI. <p>Der Studienbericht enthält eine vorläufige, für alle bis 12 Monate nach Behandlung (V7) gesammelten Daten durchgeführte Sicherheitsanalyse. Außerdem werden bis zum 25. Oktober 2013 (cut-off Datum) alle aufgetretenen SUE berichtet.</p> <p><u>Wirksamkeit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale, ESS); CGI-Severity and CGI-Change Scales; EQ-5D; Schlafstagebuch des Patienten (Unwillkürliche Schlafattacken und Episoden von schwerer Schläfrigkeit; Kataplexie-Attacken; Halluzinationen,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Schlaflähmung, nächtlichem Erwachen und nächtlicher Schlafdauer);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientenberichtete Fragebögen • Compliance zur Behandlung
7	<p>Fallzahl</p> <p>Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln</p>	<p><u>Fallzahl:</u></p> <p>Es wurde keine klassische Fallzahlbestimmung durchgeführt. Es handelt sich um eine nicht-kontrollierte prospektive Langzeit-Studie mit deskriptiver Statistik. Das primäre Ziel dieser Studie war Langzeitdaten zur Sicherheit von BF2.649 von mindestens 50 Patienten, die mindestens 12 Monate BD2.649 erhielten, zu erhalten. Es wurde antizipiert, dass etwa 80 bis 100 Patienten eingeschlossen werden müssen um dieses Ziel zu erreichen.</p> <p><u>Abbruchregeln:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeder Patient durfte jederzeit die Studie unterbrechen (Declaration of Helsinki). • Patient war nicht fähig unter BF2.649 Behandlung zu bleiben. • BDI\geq16 oder BDI Item G>0 • Non-compliance oder Abweichung vom Protokoll • SAE oder eine andere Situation, in der der Prüfarzt erachtet, dass eine Studienweiterführung nicht mehr im Sinne des Patienten wäre.
8	<p>Zuweisungsmethode</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching) 	<p>Es wurde keine Randomisierung durchgeführt. Da es sich um eine offene, einarmige Studie handelte, wurde jeder Patient, der die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllte, mit BF2.649 behandelt.</p>
9	<p>Verblindung</p> <p>Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet? • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde 	<p>Es lag keine Verblindung vor.</p> <p>Die Studie war einarmig angelegt, daher offen, und weder Studienteilnehmer noch Prüfarzte waren gegenüber der Behandlung verblindet.</p>
10	<p>Analyseeinheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) 	<p>Bezeichnung der kleinsten Einheit: Patient</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<ul style="list-style-type: none"> Wenn sich die Analyseneinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analysenmethode anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse 	
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen Methoden zur Imputation fehlender Daten <p>Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme</p>	<p>Für das Haupt-Safety Kriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> deskriptive Analyse der Behandlung, der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse nach dem MedDRA-Wörterbuch Version 15.1, des Schweregrads, des Zusammenhangs mit der Behandlung, der Seriosität, und der UE, die zum Absetzen der Behandlung führten. <p>Für die anderen Safety-Kriterien, deskriptive Analyse der:</p> <ul style="list-style-type: none"> Vitalfunktionen: Change from Baseline (V2), vorab definierte Veränderungen, CSC (clinically significant changes), abnormale Werte EKG: Veränderung zum Ausgangswert des QTc und abnormale Ergebnisse Körperliche Untersuchung: Abnormale Ergebnisse, Changes from Baseline (V1) in zwei Kategorien („Verbesserung oder keine Veränderung“ oder „Verschlechterung“) Laboruntersuchungen: Abnormale Ergebnisse, Changes from Baseline (V1) in zwei Kategorien („Verbesserung oder keine Veränderung“ oder „Verschlechterung“) BDI: BDI Score, Change from Baseline, Listing von Patienten mit BDI Item G>0 <p>Für die Wirksamkeitskriterien, deskriptive Analyse von:</p> <ul style="list-style-type: none"> ESS: Veränderung zum Ausgangswert, Responderrate CGI-C: deskriptiv EQ-5D: Veränderung des Gesamt- und Subscores vom Ausgangswert (V2) Patienten-Schlafstagebuch: Veränderung zum Ausgangswert Patientenmeinung zur Wirksamkeit der Behandlung: deskriptiv
Ergebnisse		
12	Patientenfluss	Der erste Patient wurde am 11. Mai 2011

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden • Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden • Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten • Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen <p>Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen.</p>	<p>eingeschlossen, der letzte Patient beendete die 12-monatige Behandlungsphase am 07. Oktober 2013. Insgesamt wurden 106 Patienten gescreent von denen 104 in die Studie eingeschlossen wurden und 102 die Behandlung erhielten.</p> <p>Die beiden nicht eingeschlossenen Patienten konnte aus folgenden Gründen nicht an der Studie teilnehmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient 0311: Nicht teilnahmeberechtigt (BDI=17, Depression) - Patient 0705: Nicht teilnahmeberechtigt (Labortest nicht durchgeführt) und Widerruf der Einverständniserklärung <p>Die beiden Patienten, die die Studie nicht abschließen konnten, mussten diese aus folgenden Gründen verlassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient 0113: BDI Score 21 - Patient 0605: Abnormales EKG zur Eingangsuntersuchung - Beide erhielten keine Medikation und wurden von der Studie ausgeschlossen <p>Die 102 verbleibenden Patienten erhielten alle mindestens eine Dosis der Studienmedikation. 68 Patienten beendeten die 12-monatige Behandlungsperiode während 34 vorzeitig aus der Studie ausschieden.</p> <p>Die Gründe für das vorzeitige Ausscheiden sind in Abschnitt 16.2.1 des CSR für jeden Patienten dokumentiert. Hauptgründe waren der Widerruf der Einverständniserklärung durch den Patienten, gefolgt von UE (Abschnitt 11.3 CSR).</p> <p>34 Patienten beendeten die Studie vorzeitig:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 21 Patienten brachen die Studien aufgrund mangelnder Wirksamkeit ab; - 9 Patienten brachen die Studie wegen milder und moderater UE ab; - 4 Patienten brachen die Studie aus anderen Gründen ab.
13	Aufnahme/Rekrutierung Daten, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen	11. Mai 2011 07. Oktober 2013
a: nach TREND 2004.		

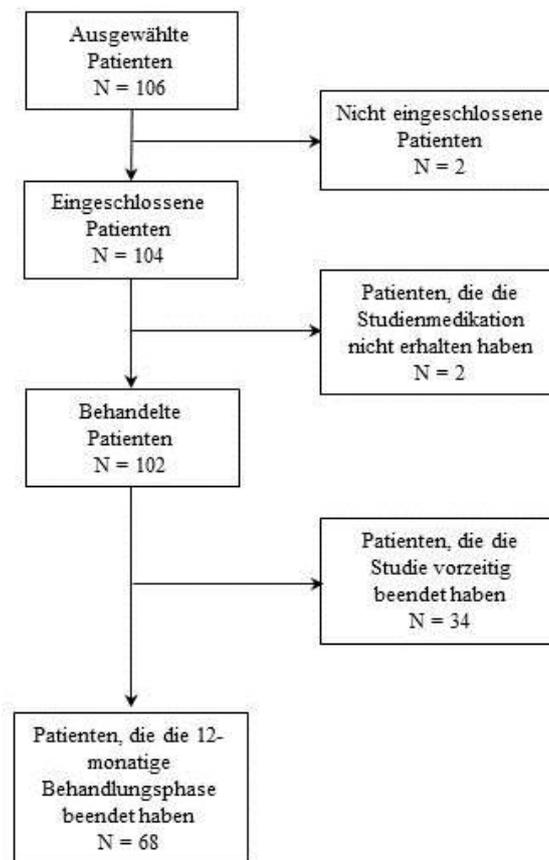


Abbildung 4-14: Patientenfluss der Studie HARMONY III gemäß TREND

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-144 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HARMONY I

Studie: HARMONY I

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Prospective, randomized double-blind study, placebo-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy (HARMONY 1)	HARMONY I

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Zur Gewährleistung der Verblindung wurden die verschiedenen Wirkstoffe (BF2.649, Modafinil, Placebo) als verschlossene Kapsel bereitgestellt die in ihrem Aussehen (Form, Größe, Farbe, Geruch) absolut identisch waren.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Zur Gewährleistung der Verblindung wurden die verschiedenen Wirkstoffe (BF2.649, Modafinil, Placebo) als verschlossene Kapsel bereitgestellt die in ihrem Aussehen (Form, Größe, Farbe, Geruch) absolut identisch waren. Somit wurde sichergestellt, dass weder der Patient noch die Prüfarzte oder das Klinikpersonal wussten um welche Intervention es sich handelte. Die Kapseln waren außerdem in äußerlich identischen Blistern verpackt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie, in der die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und die Gruppenteilung verdeckt war. Es fand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung statt. Es gab keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Verzerrungsaspekte.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels Epworth Sleepiness Scale (ESS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand durch geschulte, verblindete Personen (Prüfarzt, Studienpersonal, Patient) statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten.

Endpunkt: Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels multiplen Wachbleibetests (MWT)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand durch geschulte, verblindete Personen (Prüfarzt, Studienpersonal, Patient) statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten.

Endpunkt: Reduktion der täglichen Kataplexie-Rate (DRC)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand durch geschulte, verblindete Personen (Prüfarzt, Studienpersonal, Patient) statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten.

Endpunkt: Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand durch geschulte, verblindete Personen (Prüfarzt, Studienpersonal, Patient) statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand durch geschulte, verblindete Personen (Prüfarzt, Studienpersonal, Patient) statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Elektrokardiogramm (EKG)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand durch geschulte, verblindete Personen (Prüfarzt, Studienpersonal, Patient) statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Beck Depression Inventory-Short Form (BDI-SF)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand durch geschulte, verblindete Personen (Prüfarzt, Studienpersonal, Patient) statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Entzugerscheinungen nach DSM-IV**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand durch geschulte, verblindete Personen (Prüfarzt, Studienpersonal, Patient) statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten.

Tabelle 4-145 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HARMONY Ibis

Studie: HARMONY Ibis

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Randomized, double-blind, placebo and comparator-controlled, parallel-group, multicenter trial assessing the effects of BF2.649 in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy (“HARMONY 1 BIS”)	HARMONY Ibis

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
 nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

 Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Zur Gewährleistung der Verblindung wurden die verschiedenen Wirkstoffe (BF2.649, Modafinil, Placebo) als verschlossene Kapsel bereitgestellt die in ihrem Aussehen (Form, Größe, Farbe, Geruch) absolut identisch waren.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Zur Gewährleistung der Verblindung wurden die verschiedenen Wirkstoffe (BF2.649, Modafinil, Placebo) als verschlossene Kapsel bereitgestellt die in ihrem Aussehen (Form, Größe, Farbe, Geruch) absolut identisch waren. Somit wurde sichergestellt, dass weder der Patient noch die Prüfarzte oder das Klinikpersonal wussten um welche Intervention es sich handelte. Die Kapseln waren außerdem in äußerlich identischen Blistern verpackt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie, in der die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und die Gruppenteilung verdeckt war. Es fand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung statt. Es gab keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Verzerrungsaspekte.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels Epworth Sleepiness Scale (ESS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand durch geschulte, verblindete Personen (Prüfarzt, Studienpersonal, Patient) statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten.

Endpunkt: Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels multiplen Wachbleibetests (MWT)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand durch geschulte, verblindete Personen (Prüfarzt, Studienpersonal, Patient) statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten.

Endpunkt: Reduktion der täglichen Kataplexie-Rate (DRC)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand durch geschulte, verblindete Personen (Prüfarzt, Studienpersonal, Patient) statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten.

Endpunkt: Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand durch geschulte, verblindete Personen (Prüfarzt, Studienpersonal, Patient) statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand durch geschulte, verblindete Personen (Prüfarzt, Studienpersonal, Patient) statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Elektrokardiogramm (EKG)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand durch geschulte, verblindete Personen (Prüfarzt, Studienpersonal, Patient) statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Beck Depression Inventory-Short Form (BDI-SF)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand durch geschulte, verblindete Personen (Prüfarzt, Studienpersonal, Patient) statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Entzugerscheinungen nach DSM-IV**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand durch geschulte, verblindete Personen (Prüfarzt, Studienpersonal, Patient) statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten.

Tabelle 4-146 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HARMONY CTP

Studie: HARMONY CTP

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A randomized, double blind study comparing BF2.649 (Pitolisant) to placebo in two parallel groups on the weekly frequency of cataplexy attacks and Excessive Daytime Sleepiness in narcoleptic patients with cataplexy (“HARMONY CTP”)	HARMONY CTP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

BF2.649 und Placebo wurden in verschiedenen Dosierungen in Gelatinekapseln zur Verfügung gestellt. Die Kapseln waren identisch im Aussehen (Form, Abmessung „A“, Farbe und Geschmack), um zu gewährleisten, dass weder die Patienten noch die Prüfärzte oder das Studienpersonal die Identität der Studienmedikation kannten.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

BF2.649 und Placebo wurden in verschiedenen Dosierungen in Gelatinekapseln zur Verfügung gestellt. Die Kapseln waren identisch im Aussehen (Form, Abmessung „A“, Farbe und Geschmack), um zu gewährleisten, dass weder die Patienten noch die Prüfärzte oder das Studienpersonal die Identität der Studienmedikation kannten.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie, in der die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. Es fand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung statt. Es gab keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Verzerrungsaspekte.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels Epworth Sleepiness Scale (ESS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie, in der die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. Es fand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung statt. Es gab keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Verzerrungsaspekte.

Endpunkt: Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels multiplen Wachbleibetest (MWT)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand durch geschulte, verblindete Personen (Prüfarzt, Studienpersonal, Patient) statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten.

Endpunkt: Reduktion der wöchentlichen Kataplexie-Rate (WCR)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand durch geschulte, verblindete Personen (Prüfarzt, Studienpersonal, Patient) statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten.

Endpunkt: Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand durch geschulte, verblindete Personen (Prüfarzt, Studienpersonal, Patient) statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand durch geschulte, verblindete Personen (Prüfarzt, Studienpersonal, Patient) statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Elektrokardiogramm (EKG)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand durch geschulte, verblindete Personen (Prüfarzt, Studienpersonal, Patient) statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Beck Depression Inventory-Short Form (BDI-SF)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand durch geschulte, verblindete Personen (Prüfarzt, Studienpersonal, Patient) statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Entzugserscheinungen nach DSM-IV**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand durch geschulte, verblindete Personen (Prüfarzt, Studienpersonal, Patient) statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten.

Tabelle 4-147 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HARMONY III

Studie: HARMONY III

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
An open-label naturalistic pragmatic study to assess the long term safety of BF2.649 (BF2.649) in the treatment of Excessive Daytime Sleepiness (EDS) in narcolepsy (Prolonged follow-up) ("HARMONY III")	HARMONY III

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

 Open-Label Studiendesign. Langzeitstudie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Open-Label Studiendesign.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Open-Label Studiendesign.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie. Einarmige Studien gelten prinzipiell als hoch verzerrt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels Epworth Sleepiness Scale (ESS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie. Einarmige Studien gelten prinzipiell als hoch verzerrt.

Endpunkt: Reduktion der täglichen Kataplexie-Rate (DRC)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie. Einarmige Studien gelten prinzipiell als hoch verzerrt.

Endpunkt: Verbesserung des Gesundheitszustands über EQ-5D**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie. Einarmige Studien gelten prinzipiell als hoch verzerrt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie. Einarmige Studien gelten prinzipiell als hoch verzerrt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Elektrokardiogramm (EKG)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie. Einarmige Studien gelten prinzipiell als hoch verzerrt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Beck Depression Inventory-Short Form (BDI-SF)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie. Einarmige Studien gelten prinzipiell als hoch verzerrt.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zu Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
