Nutzenbewertung

Gemeinsamer Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO

Wirkstoff: Pitolisant

Datum der Veröffentlichung: 1. November 2016

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis ... 3
Abbildungsverzeichnis ... 4
Abkürzungsverzeichnis ... 5
Hintergrund ... 6
1. Einführung ... 7
2. Nutzenbewertung ... 9
2.1 Fragestellung ... 9
2.2 Zulassungsbegründende Studien ... 9
2.3 Liste der verwendeten Quellen ... 10
2.4 Studiencharakteristika ... 10
2.5 Endpunkte und statistische Methoden ... 22
2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtige Endpunkte ... 22
2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ... 22
2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz ... 24
2.5.4 Statistische Methoden ... 30
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen ... 32
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulationen ... 33
2.6.2 Mortalität ... 41
2.6.3 Morbidität ... 41
2.6.4 Lebensqualität ... 48
2.6.5 Subgruppenanalysen ... 48
2.6.6 Sicherheit ... 48
3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen ... 54
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Pitolisant ... 54
3.2 Design und Methodik der Studien HARMONY I und HARMONY Ibis ... 55
3.3 Wirksamkeit ... 57
3.3.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit ... 59
3.4 Lebensqualität ... 59
3.5 Sicherheit ... 59
3.5.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit ... 59
4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 60
5. Zusammenfassung der Bewertung ... 61
Referenzen ... 64

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakterisierung der Studien HARMONY I und HARMONY Ibis 11
Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention in HARMONY I und HARMONY Ibis 17
Tabelle 3: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte 22
Tabelle 4: Verzerrungspotential der Studien HARMONY I und HARMONY Ibis auf Studienebene 22
Tabelle 5: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studien HARMONY I und HARMONY Ibis 23
Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität 24
Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit 28
Tabelle 8: Allgemeine Angaben zu den Studien HARMONY I und HARMONY Ibis (alle randomisierten Patientinnen und Patienten) 33
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation in HARMONY I zu Beginn der Studie (IT-Population) 36
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation in HARMONY Ibis zu Beginn der Studie (EIT-Population) 37
Tabelle 11: Begleitmedikation zur Behandlung der Narkolepsie bei Einschluss in die Studie HARMONY III 40
Tabelle 12: Ergebnisse zum ESS-Wert der Studien HARMONY I und HARMONY Ibis 41
Tabelle 13: Responderanalysen zum ESS-Wert der Studien HARMONY I und HARMONY Ibis 42
Tabelle 14: Ergebnisse zu Häufigkeit und Dauer der Narkolepsie-Symptome der Studie HARMONY I (IT-Population) 43
Tabelle 15: Ergebnisse zu Kataplexie-Raten der Studien HARMONY I und HARMONY Ibis (hier nur Subgruppen mit Kataplexie-Anfällen) 45
Tabelle 16: Ergebnisse zur VAS des EQ-5D der Studien HARMONY I und HARMONY Ibis 47
Tabelle 17: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der verblindeten Behandlungsphasen der Studien HARMONY I und HARMONY Ibis 48
Tabelle 18: Zusammenfassung der UE nach Systemorganklasse und Preferred Term bei mind. 4 Patientinnen oder Patienten der Studien HARMONY I und HARMONY Ibis 49
Tabelle 19: Zusammenfassung der Ergebnisse zu den UE Depressivität und Entzugserscheinungen der Studien HARMONY I und HARMONY Ibis 51
Tabelle 20: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse 61

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studiendesign von HARMONY I 15
Abbildung 2: Studiendesign von HARMONY Ibis 16
Abbildung 3: Studiendesign von HARMONY CTP 20
Abbildung 4: Studiendesign von HARMONY III 21
Abbildung 5: Patientenfluss der Studie HARMONY I 34
Abbildung 6: Patientenfluss der Studie HARMONY Ibis 35
Abbildung 7: Patientenfluss der Studie HARMONY CTP 39

Abkürzungsverzeichnis

ATU	Durch die sogenannte Autorisation Temporaire d'Utilisation dite de cohorte (ATU de cohorte) erhalten Patienten in Frankreich den erstatteten Zugang zu Medikamenten, bevor diese in der Europäischen Union zugelassen sind.
BDI-SF	Beck Depression Inventory-Short Form
BMI	Body-Mass-Index
CGI	Clinical Global Impression
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Diagnostischer und Statistischer Leitfaden Psychischer Störungen)
EDS	Exzessive Tagesschläfrigkeit
EIT	Extended Intent-to-Treat
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensions
ESS	Epworth Sleepiness Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICSD	International Classification of Sleep Disorders (Internationales Klassifikationssystem für Schlafstörungen)
IT	Intent-to-Treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
MW	Mittelwert
MWT	Maintenance of Wakefulness Test (Multipler Wachbleibetest)
N	Anzahl
NIM	Nichtunterlegenheitsgrenze
PP	Per-Protocol
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
REM	Rapid Eye Movement
SART	Sustained Attention to Response Task (Aufmerksamkeitstest)
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
ZNS	Zentralnervensystem

Hintergrund

Pitolisant ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzen-bewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pitolisant zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Pitolisant in seiner Sitzung am 25. Oktober 2016 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 1. August 2016 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 1. November 2016 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (http://www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1. Einführung

Narkolepsie

Narkolepsie ist eine lebensbegleitende Schlafstörung. Sie ist durch exzessive Tagesschläfrigkeit (EDS), Kataplexien und andere Erscheinungen des dissoziierten REM-Schlafes wie Schlafparalysen und hypnagoge Halluzinationen gekennzeichnet [8]. Zudem ist der Nachtschlaf gestört. Automatisches Verhalten („im Halbschlaf" weitergeführte Handlungen, die fehlerhaft oder sinnlos sein können) ist häufig zu beobachten. EDS liegt bei allen Betroffenen vor, sind jedoch wenig spezifisch für die Bestimmung der Erkrankung. Kataplexien treten nicht bei allen Menschen mit Narkolepsie auf, sind aber gleichzeitig das eindeutigste Symptom der Erkrankung. Der gestörte Nachtschlaf wird durch Polysomnographien im Schlaflabor eindeutig festgestellt und tritt bei fast allen Betroffenen auf. Schlafparalysen und Halluzinationen sind weniger häufig, stützen aber zusammen mit anderen Phänomenen des REM-Schlafes die Diagnosestellung. Üblich wird die Erkrankung im zweiten oder dritten Lebensjahrzehnt diagnostiziert, obwohl der erste Krankheitsgipfel bereits bis zum 10. Lebensjahr stattfinden kann [11]. Die Ursachen sind bisher nicht vollständig geklärt. Nachgewiesen ist eine mangelhafte Orexin-Neurotransmission. Orexine (auch bekannt als Hypokretine) sind Neuropeptide, die vom lateralen Hypothalamus freigesetzt werden. Sie spielen bei der Regulation von Schlaf und Wachheit eine entscheidende Rolle. Erniedrigte Hypokretinspiegel sind im Liquor messbar. Die Ursachen für den Mangel sind nicht geklärt [10]. Autoimmunreaktionen und genetische Faktoren werden diskutiert [11]. Zwei Typen der Erkrankung werden derzeit anhand diagnostischer Kriterien in der Internationalen Klassifikation der Schlafstörungen (ICSD-3) anerkannt. Typ 1 hat entweder Kataplexien oder erniedrigte Orexinspiegel im Liquor. Typ 2 hingegen hat weder Kataplexien noch einen erniedrigten Orexinspiegel; dieser Typ wird polysomnographisch nachgewiesen [11].

Die Betroffenen erleben vielfältige Kombinationen aus den genannten Symptomen [11]. Die Erkrankung kann schulische Leistungen, Erlangen und Erhalten von Erwerbstätigkeit, Bildung von Beziehungen, Familienleben und Teilnahme an gesellschaftlichen Aktivitäten beeinflussen [1]. Die Notwendigkeit und Art der Behandlung ergibt sich aus der Störungswahrnehmung der Betroffenen. Derzeit ist nur eine symptomatische Therapie möglich. In Deutschland verfügbare Medikamente sind

- Modafinil zur Behandlung von Erwachsenen mit exzessiver Schläfrigkeit, die mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie einhergeht [7],
- Natriumoxybat zur Behandlung der Narkolepsie mit Kataplexie bei Erwachsenen [12],
- Methylphenidat zur Behandlung zwanghafter Schlafanfälle während des Tages (Narkolepsie) im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie[1] und
- Clomipramin bei Schlaflähmung, bei plötzlichem Verlust der Muskelspannung (Kataplexie), Halluzinationen bei zwanghaften Schlafanfällen während des Tages (hypnagoge Halluzinationen bei Narkolepsie) [2].

[1] Die Symptome der Narkolepsie umfassen Tagesmüdigkeit, nicht angebrachte Schlafepisoden und plötzlichen Verlust des Muskeltonus. Methylphenidat ist ausschließlich als Ritalin ® 10mg in der Indikation Narkolepsie zugelassen, alles andere ist Off-Label-Anwendung. [9. **Novartis Pharma.** Ritalin 10 mg Tabletten [online]. Oktober 2014. [Zugriff: 12.10.2016]. URL: http://www.fachinfo.de/pdf/002958.]

Pitolisant

Pitolisant ist ein oral wirksamer Histamin-H3-Rezeptor-Antagonist. Mittels Blockierung der Histamin-Autorezeptoren verstärkt er die Aktivität von histaminergen Neuronen, einem wichtigen Erregungssystem mit weitläufigen Projektionen in das gesamte Gehirn. Darüber hinaus erhöht er die Ausschüttung von Acetylcholin, Noradrenalin und Dopamin im Gehirn. [4]

2. Nutzenbewertung

In diesem Abschnitt werden die wesentlichen Merkmale der Erkrankung Narkolepsie und des Wirkstoffes Pitolisant zusammengefasst.

2.1 Fragestellung

Pitolisant (Wakix®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

- Erwachsene, zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie.

Die zugelassene Dosis liegt zwischen 4,5 mg und 36 mg pro Tag. Eine zusätzliche Begleitmedikation zur Behandlung der Narkolepsie und Kataplexie ist vom zugelassenen Anwendungsgebiet für Pitolisant nicht ausgeschlossen.

2.2 Zulassungsbegründende Studien

Pivotale Studien

- HARMONY I: Eine randomisierte, doppelblinde, mit Placebo und einem Vergleichsmedikament kontrollierte, multizentrische Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Effekte von Pitolisant (BF2.649) bei der Behandlung exzessiver Tagesschläfrigkeit von Menschen mit Narkolepsie
- HARMONY Ibis: Eine randomisierte, doppelblinde, mit Placebo und einem Vergleichsmedikament kontrollierte, multizentrische Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Effekte von Pitolisant (BF2.649) bei der Behandlung exzessiver Tagesschläfrigkeit von Menschen mit Narkolepsie

Supportive Studie(n)

- HARMONY CTP: Eine randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Pitolisant (BF2.649) und Placebo im Parallelgruppendesign hinsichtlich der wöchentlichen Kataplexie-Anfälle und exzessiver Tagesschläfrigkeit bei Menschen mit Narkolpesie mit Kataplexie
- HARMONY III: Eine offene, einarmige, pragmatische Studie im „naturalistischen“ Design, zur Untersuchung der Langzeitsicherheit von Pitolisant (BF2.649) zur Behandlung der exzessiven Tagesschläfrigkeit von Menschen mit Narkolepsie („längere Nachbeobachtung“)

Das Herstellerdossier enthält je zwei weitere Phase-II- und Phase-III-Studien. Die Phase-II-Studien sind wegen der kurzen Studiendauer oder der fehlenden Kontrollgruppe für die Nutzenbewertung nicht relevant. Eine Phase-III-Studie wurde wegen sehr strenger Einschlusskriterien nach Rücksprache mit der EMA abgebrochen, da die Anzahl geplanter Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer nicht erreicht werden konnte (HARMONY II). In der zweiten Phase-III-Studie wurde Pitolisant in einem Add-on-Design in Kombination mit Natriumoxibat untersucht (HARMONY IV). Es handelt sich um eine Zulassungsstudie. Für die Fragestellungen der EMA ergaben sich aus den Ergebnissen dieser Studie keine zusätzlichen und relevanten Erkenntnisse. Sie ist daher im EPAR nicht detailliert beschrieben. Die Wirkstoffkombination ist im Anwendungsgebiet nicht ausdrücklich von

den Zulassungen der beiden Wirkstoffe ausgeschlossen. Gleichzeitig wird sie nicht als Standardmedikation betrachtet und aus diesem Grund ergänzend für die Diskussion der Nutzenbewertung herangezogen (siehe Abschnitt 3.1).

2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Pitolisant wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Pitolisant
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [3]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studien HARMONY I und HARMONY Ibis
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studien HARMONY CTP, HARMONY III und HARMONY IV

2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Pitolisant basieren auf der Zulassungsstudien HARMONY I und HARMONY Ibis. Die Studien und die Intervention werden in Tabelle 1 und Tabelle 2 charakterisiert. Charakterisierung und Intervention der supportiven Studien HARMONY CTP und HARMONY III erfolgt im anschließenden Text.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studien HARMONY I und HARMONY Ibis

Charakteris-tikum	HARMONY I	HARMONY Ibis
Design	prospektive, randomisierte, doppelblinde, mit Placebo und einem Vergleichsmedikament (Modafinil) kontrollierte, multizentrische, pivotale Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign (siehe auch Abbildung 1) Ziele der Studie: Die Überlegenheit von Pitolisant im Vergleich mit Placebo und die Nicht-unterlegenheit von Pitolisant im Vergleich zu Modafinil werden in einem hierarchischem Verfahren getestet (Abwärtsansatz).	prospektive, randomisierte, doppelblinde, mit Placebo und einem Vergleichsmedikament (Modafinil) kontrollierte, multizentrische, pivotale Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign (siehe auch Abbildung 2) Ziele der Studie: Die Überlegenheit von Pitolisant im Vergleich mit Placebo und die Nicht-unterlegenheit von Pitolisant im Vergleich zu Modafinil werden in einem hierarchischem Verfahren getestet (Abwärtsansatz).
Population	Wesentliche Einschlusskriterien: • Männer und Frauen jeder ethnischer Herkunft, 18 Jahre und älter • sowohl neu als auch zuvor diagnostizierte Menschen mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie entsprechend der Kriterien der Internationalen Klassifikation der Schlafstörungen (ICSD-2) • Medikamentenfreiheit oder jegliche psychostimulierenden Medikamente mindestens 14 Tage vor Beginn der Basisperiode absetzen, bei schwerer Kataplexie waren Begleitmedikationen erlaubt[1)] (siehe Tabelle 2) • mindestens 14 von 24 Punkten auf der Epworth Sleepiness Scale (ESS) während der Basisperiode • Betrieb eines Autos oder schwerer Maschinen nach Einschätzung des Studienpersonals unterlassen • Bereitschaft übliches Verhaltensmuster, das Tagesschläfrigkeit beeinflussen könnte, während der Studie beizubehalten (wie Biorhythmus, Koffeinkonsum, nächtliche Schlafdauer) • entsprechend krankenversichert Wesentliche Ausschlusskriterien: • Verwendung von Pitolisant (BF2.649) oder jeglicher Prüfpräparate innerhalb von 30 Tagen vor der Auswahlvisite (V1) dieser Studie • weitere Erkrankungen, die mit EDS in Verbindung gebracht werden können, nicht ausgeschlossen (wie schlafbezogene Atmungsstörungen, Erkrankungen der periodischen Bewegung der Gliedmaßen	Wesentliche Einschlusskriterien: • Männer und Frauen jeder ethnischer Herkunft, 18 Jahre und älter • sowohl neu als auch zuvor diagnostizierte Menschen mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie entsprechend der Kriterien der Internationalen Klassifikation der Schlafstörungen (ICSD-2) • Medikamentenfreiheit oder jegliche psychostimulierenden Medikamente mindestens 14 Tage vor Beginn der Basisperiode absetzen, bei schwerer Kataplexie waren Begleitmedikationen erlaubt[1)] (siehe Tabelle 2) • mindestens 14 von 24 Punkten auf der Epworth Sleepiness Scale (ESS) während der Basisperiode • Bereitschaft übliches Verhaltensmuster, das Tagesschläfrigkeit beeinflussen könnte, während der Studie beizubehalten • entsprechend krankenversichert Wesentliche Ausschlusskriterien: • Verwendung von Pitolisant (BF2.649) oder jeglicher Prüfpräparate innerhalb von 30 Tagen vor der Auswahlvisite (V1) dieser Studie • weitere Erkrankungen, die mit EDS in Verbindung gebracht werden können, nicht ausgeschlossen (wie schlafbezogene Atmungsstörungen, Erkrankungen der periodischen Bewegung der Gliedmaßen

<table>
<tr><th>Charakteris-tikum</th><th>HARMONY I</th><th>HARMONY Ibis</th></tr>
<tr><td></td><td>(PLM), Schichtarbeit, chronischer Schlafentzug, zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen, andere medizinische oder neurologische Ursachen)
• aktuell oder kürzlich (innerhalb eines Jahres) Vorgeschichte von Drogenmissbrauch oder Abhängigkeitsstörung einschließlich Alkoholmissbrauch gemäß Klassifikationssystem der Psychiatrie (DSM-IV)
• relevante akute und chronische Komorbiditäten (wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Leberfunktionsstörungen, psychiatrische und neurologische Erkrankungen) und Kontraindikationen
• vorherige schwere Nebenwirkungen von ZNS-Stimulanzien
• bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Prüfmedikation (Wirkstoff und Hilfsstoffe)</td><td>(PLM), Schichtarbeit, chronischer Schlafentzug, zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen, andere medizinische oder neurologische Ursachen)
• aktuell oder kürzlich (innerhalb eines Jahres) Vorgeschichte von Drogenmissbrauch oder Abhängigkeitsstörung einschließlich Alkoholmissbrauch gemäß Klassifikationssystem der Psychiatrie (DSM-IV)
• relevante akute und chronische Komorbiditäten (wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Leberfunktionsstörungen, psychiatrische[2)] und neurologische Erkrankungen) und Kontraindikationen
• vorherige schwere Nebenwirkungen von ZNS-Stimulanzien
• bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Prüfmedikation (Wirkstoff und Hilfsstoffe)</td></tr>
<tr><td>Intervention und Zahl der Patienten</td><td><table><tr><th>Placebo</th><th>Pitolisant</th><th>Modafinil</th></tr><tr><td>n=30</td><td>n=31</td><td>n=33</td></tr></table>Zuteilungsverhältnis 1:1:1
Fallzahlplanung: siehe Abschnitt 2.5.4</td><td><table><tr><th>Placebo</th><th>Pitolisant</th><th>Modafinil</th></tr><tr><td>n=33</td><td>n=67</td><td>n=65</td></tr></table>Zuteilungsverhältnis 1:2:2 (Placebo:Pitolisant:Modafinil)
Fallzahlplanung: siehe Abschnitt 2.5.4</td></tr>
<tr><td>Ort und Zeitraum der Durchführung</td><td><u>Studiendauer:</u>
• Datum des ersten Einschlusses: 26. Mai 2009
• Abschluss der Studie: 30. Juni 2010 (planmäßig beendet)
• Datum des Studienberichtes: 15. Dezember 2011

<u>Studiendurchführung:</u>
• Auswahlvisite (V1)
• Auswaschphase: 2 Wochen (V1 bis V2)
• Basisperiode: 1 Woche (V2 bis V3)
• Behandlungsphase: 8 Wochen (V3 bis V7) mit dreiwöchiger Dosisadaptation und fünfwöchiger stabiler Dosis
• Absetzungsphase: 1 Woche (V7 bis V8)</td><td><u>Studiendauer:</u>
• Datum des ersten Einschlusses: 25. Oktober 2010 (ausgewählt am 18. Oktober 2010)
• Abschluss der Studie: 24. Juli 2012 (planmäßig beendet)
• Datum des Studienberichtes: 7. Februar 2014

<u>Studiendurchführung:</u>
• Auswahlvisite (V1)
• Auswaschphase: 2 Wochen (V1 bis V2)
• Basisperiode: 1 Woche (V2 bis V3)
• Behandlungsphase: 8 Wochen (V3 bis V7) mit dreiwöchiger Dosisadaptation und fünfwöchiger stabiler Dosis
• Absetzungsphase: 1 Woche (V7 bis V8)</td></tr>
</table>

Charakteris-tikum	HARMONY I	HARMONY Ibis
	Ort der Durchführung: Die Studie wurde in 24 Zentren in fünf Ländern durchgeführt: Frank-reich (13), Deutschland (9), Ungarn (4), Niederlande (1), Schweiz (4)	Ort der Durchführung: Die Studie wurde in 32 Zentren in acht Ländern durchgeführt: Argenti-nien (2), Österreich (1), Finnland (1), Frankreich (8), Deutschland (4), Ungarn (4), Italien (6), Spanien (6)
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studien-protokoll	Primäres Zielkriterium: • Epworth Sleepiness Scale (ESS) Sekundäre Zielkriterien: • durchschnittliche Anzahl an und Dauer von am Tage vorkommenden unbeabsichtigten Schlafanfällen und Episoden starker Müdigkeit • Häufigkeit und Schwere von Kataplexie-Anfällen durch Angabe von partiellen und totalen Kataplexien • Häufigkeit von Halluzinationen, Häufigkeit der Schlafparalyse • Anzahl und Dauer des nächtlichen Erwachens und Gesamtdauer der nächtlichen Schlafzeit • Multipler Wachbleibetest (Maintenance of Wakefulness Test – MWT) • Aufmerksamkeitstest (Test of Sustained Attention to Response Task – SART) • Schwere der exzessiven Tagesschläfrigkeit und der Kataplexien gemessen anhand der globalen Einschätzung der Veränderung durch das Studienpersonal (CGI) • Gesundheitszustand gemessen mit der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQoL-5 Dimension (EQ-5D-) Fragebogen • Globale Patienteneinschätzung der Therapieeffekte Explorative Endpunkte: • keine formuliert Post hoc für das Dossier ausgewertete Endpunkte (nicht im Studienbericht): • ergänzende ESS-Responderanalyse: Teilnehmende gelten als Responder, wenn sie zum Ende der Behandlungsphase einen ESS-Wert von maximal 10 Punkten erreichen oder wenn der finale ESS-	Primäres Zielkriterium: • ESS Sekundäre Zielkriterien: • durchschnittliche Anzahl an und Dauer von am Tage vorkommenden unbeabsichtigten Schlafanfällen und Episoden starker Müdigkeit • Häufigkeit und Schwere von Kataplexie-Anfällen durch Angabe von partiellen und totalen Kataplexien • Häufigkeit von Halluzinationen, Häufigkeit der Schlafparalyse • Anzahl und Dauer des nächtlichen Erwachens und Gesamtdauer der nächtlichen Schlafzeit • MWT • SART • Schwere der exzessiven Tagesschläfrigkeit und der Kataplexien gemessen anhand der globalen Einschätzung der Veränderung durch das Studienpersonal (CGI) • Gesundheitszustand gemessen mit der EQ-5D-VAS • Globale Patienteneinschätzung der Therapieeffekte • Polysomnographie (am Abend vor V3, nur die ersten 20 Teilnehmen-den der ersten vier ausgewählten Zentren) Explorative Endpunkte: • keine formuliert Post hoc für das Dossier ausgewertete Endpunkte (nicht im Studienbericht): • ergänzende ESS-Responderanalyse: Teilnehmende gelten als Responder, wenn sie zum Ende der Behandlungsphase einen ESS-Wert von maximal 10 Punkten erreichen oder wenn der finale ESS-

Charakteris-tikum	HARMONY I	HARMONY Ibis
	Wert minus des ESS-Wert zu Beginn mindestens 3 Punkte beträgt Sicherheit: • unerwünschte Ereignisse • unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (nicht vorab im Studienprotokoll definiert) o Elektrokardiogramm o Entzugserscheinungen (gemäß DSM-IV)	Wert minus des ESS-Wert zu Beginn mindestens 3 Punkte beträgt Sicherheit: • unerwünschte Ereignisse • unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (nicht vorab im Studienprotokoll definiert) o Elektrokardiogramm o Depression (gemessen mit dem Beck Depression Inventory-Short Form: BDI-SF) o Entzugserscheinungen (gemäß DSM-IV)
Subgruppen-analysen	keine vorab im Studienprotokoll geplant	keine vorab im Studienprotokoll geplant

[1)] Handelsübliche Wirkstoffe zur Behandlung von Kataplexien (wie Natriumoxibat, Fluoxetin, Venlafaxin) unter der Bedingung, dass die Therapie mit einer stabilen Dosis bereits seit mindestens einem Monat vor Beginn der Studie läuft, Dosisänderung im Verlauf der Studie waren nicht erlaubt.
[2)] Ausschluss bei Depression: definiert als „schwere Depression (BDI-Wert mindestens 16) oder Suizidrisiko (Frage G im BDI über Null)".

Im Verlauf der Studie HARMONY I gab es zwischen dem 30. Januar 2009 und dem 30. Juni 2010 vier Änderungen am Studienprotokoll vom 12. Dezember 2008. Mit der dritten Änderung (9. Dezember 2009) wurde die obere Altersgrenze von 65 Jahren bei den Einschlusskriterien aufgehoben. Aus anderen Studien des pU ergaben sich keine Hinweise auf altersbedingte Effekte bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit von Pitolisant. Weiterhin wurde die Studiendauer wegen der Rekrutierung von Januar 2010 auf Juni 2010 ausgedehnt. Mit der vierten Änderung am 30. Juni 2010 (Abschluss der Studie) wurde die statistische Analyse von Überlegenheit gegenüber Modafinil zu Nichtunterlegenheit geändert.

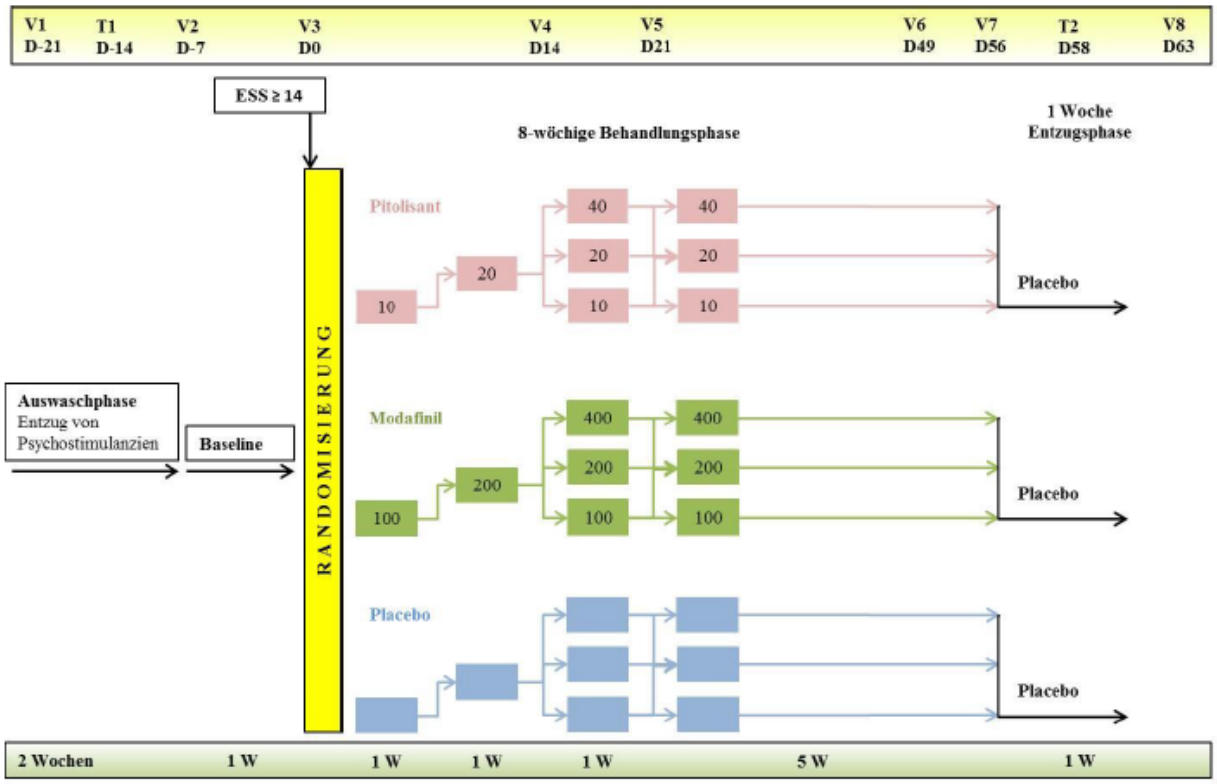

Abbildung 1: Studiendesign von HARMONY I

Im Verlauf der Studie HARMONY Ibis gab es eine Änderung am Studienprotokoll vom 30. April 2010. Mit der Änderung vom 26. April 2011 wurde die Vergrößerung der Stichprobe, basierend auf verblindeten und vorläufigen Analysen mit Daten der ersten 50 Teilnehmenden der Studie HARMONY I, festgelegt.

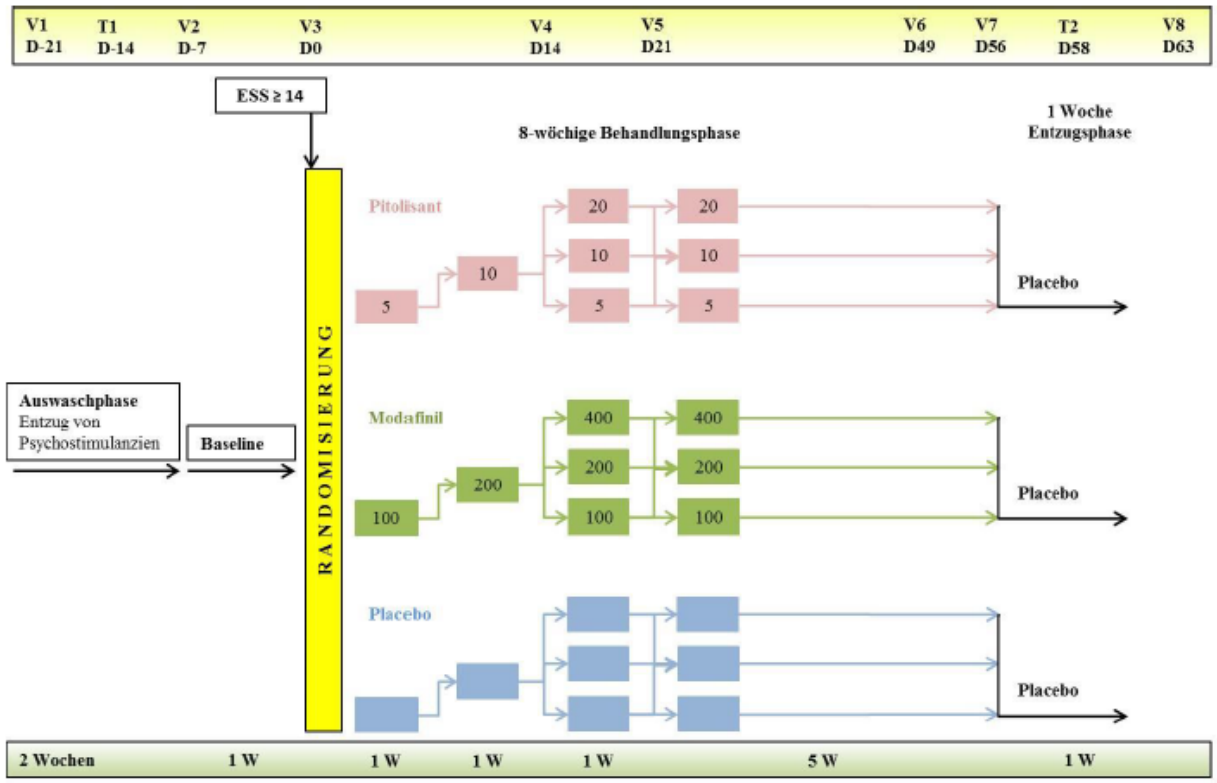

Abbildung 2: Studiendesign von HARMONY Ibis

Insgesamt unterscheiden sich die Eigenschaften der beiden pivotalen Studien HARMONY I und HARMONY Ibis lediglich durch die unterschiedlichen Fallzahlen und die genauere Definition des Ausschlussgrundes Depression in HARMONY Ibis.

Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention in HARMONY I und HARMONY Ibis

Intervention	**Kontrolle**	**Placebo**
Name des Wirkstoffs: Pitolisanthydrochlorid (BF2.649) Dosis (HARMONY I): 10, 20, 40 mg Dosis (HARMONY Ibis): 5, 10, 20 mg Darreichungsform: Kapsel[1)] gefüllt mit Pitolisant-Tablette[2)] plus Laktose als Füllstoff Darreichungsbedingungen: oral Einnahmefrequenz: 4 Kapseln pro Tag[4)], 2 morgens vor dem Frühstück gegen 8:00 Uhr, 2 weitere vor dem Mittagessen, spätestens 14:30 Uhr, regelmäßige Einnahmeintervalle einhalten Abhängig von der Behandlungsgruppe wurden die Kapseln hergestellt, um die Verabreichung einer Tagesdosis zu ermöglichen[5)]: • 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) <u>Dosierung:</u> • Tag 0–7: Startdosis 10 mg pro Tag • Tag 8–14: Erhöhung der Dosis auf 20 mg pro Tag • Tag 15–21: individuelle Titration, in Abhängigkeit vom jeweiligen Ansprechen und der jeweiligen Verträglichkeit	Name des Wirkstoffs: Modafinil Dosis: 100, 200, 400 mg Darreichungsform: Kapsel[1)] gefüllt mit Modafinil-Tablette[3)] plus Laktose als Füllstoff Darreichungsbedingungen: oral Einnahmefrequenz: siehe Intervention Abhängig von der Behandlungsgruppe wurden die Kapseln hergestellt, um die Verabreichung einer Tagesdosis zu ermöglichen[5)]: • 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 (hohe Dosis): 4 Kapseln mit 100mg Modafinil (2 zur Einnahme am Morgen, 2 zur Einnahme am Mittag) <u>Dosierung:</u> • Tag 0–7: Startdosis 100 mg pro Tag • Tag 8–14: Erhöhung der Dosis auf 200 mg pro Tag • Tag 15–21: individuelle Titration, in Abhängigkeit vom jeweiligen Ansprechen und der jeweiligen Verträglichkeit o Erhöhung der Dosis auf 400 mg pro Tag o Fortsetzung bei 200 mg pro Tag o Reduktion auf 100 mg pro Tag • bei Tag 21: o Dosissteigerungen nicht mehr möglich	Name des Wirkstoffs: Placebo Dosis: niedrig, mittel, hoch Darreichungsform: Kapsel[1)] gefüllt mit Laktose Darreichungsbedingungen: oral Einnahmefrequenz: siehe Intervention Abhängig von der Behandlungsgruppe wurden die Kapseln hergestellt, um die Verabreichung einer Tagesdosis zu ermöglichen[5)]: • 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) • Placebo BF2.649 (hohe Dosis): 4 Kapseln mit Placebo (2 zur Einnahme am Morgen, 2 zur Einnahme am Mittag vor dem Mittagessen) <u>Dosierung:</u> • Tag 0–7: Start mit niedriger Dosis • Tag 8–14: Erhöhung auf mittlere Dosis • Tag 15–21: individuelle Titration, in Abhängigkeit vom jeweiligen Ansprechen und der jeweiligen Verträglichkeit o Erhöhung auf hohe Dosis o Fortsetzung bei mittlerer Dosis o Reduktion auf niedrige Dosis“ • bei Tag 21: o Dosissteigerungen nicht mehr möglich o bei optimaler Dosierung Fortsetzung dieser Dosis über die nächsten 5 Wochen o bei notwendiger Dosisreduktion von hoch/mittel

Intervention	Kontrolle	Placebo
o Erhöhung der Dosis auf 40 mg pro Tag o Fortsetzung bei 20 mg pro Tag o Reduktion auf 20 mg pro Tag • bei Tag 21: o Dosissteigerungen nicht mehr möglich o bei optimaler Dosierung Fortsetzung dieser Dosis über die nächsten 5 Wochen o bei notwendiger Dosisreduktion von 40/20 mg zu 20/10 mg pro Tag, Beibehaltung der reduzierten Dosis für die nächsten 5 Wochen • nach Tag 21: Dosisveränderungen nicht mehr möglich Gesamteinnahmedauer: 8 Wochen Absetzungsphase (1 Woche): verblindeter Wechsel zu Placebo	o bei optimaler Dosierung Fortsetzung dieser Dosis über die nächsten 5 Wochen o bei notwendiger Dosisreduktion von 400/200 mg zu 200/100 mg pro Tag, Beibehaltung der reduzierten Dosis für die nächsten 5 Wochen • nach Tag 21: siehe Intervention Gesamteinnahmedauer: 8 Wochen Absetzungsphase (1 Woche): verblindeter Wechsel zu Placebo	auf mittel/niedrig, Beibehaltung der reduzierten Dosis für die nächsten 5 Wochen • nach Tag 21: siehe Intervention Gesamteinnahmedauer: 8 Wochen Absetzungsphase (1 Woche): verblindete Fortsetzung
Nicht erlaubte Begleitmedikation • Medikamente oder Substanzen, die auf die Psyche wirken (psychotrop), einschließlich Psychostimulanzien für die Behandlung exzessiver Tagesschläfrigkeit (Amphetamine, amphetaminähnliche ZNS-Stimulanzien, Methylphenidat und andere) • sedierende Wirkstoffe (Hypnotika, angstlösende Mittel, sedierende Antihistaminika, Antiepileptika, Clonidin) • psychoaktive Substanzen (Marihuana/Cannabis) • trizyklische Antidepressiva[6)] (Clomipramin, Imipramin, Desipramin, Protriptylin) • Propranolol[7)], Warfarin[7)], Ciclosporin[7)] Erlaubte Begleitmedikation Handelsübliche Wirkstoffe zur Behandlung von Kataplexien (wie Natriumoxibat, Fluoxetin, Venlafaxin) unter der Bedingung, dass die Therapie mit einer stabilen Dosis bereits seit mindestens einem Monat vor Beginn der Studie läuft; Dosisänderung im Verlauf der Studie waren nicht erlaubt.		

[1)] Kapseln in Form, Größe, Farbe, Geruch und Geschmack identisch; versiegelt, konnten nicht geöffnet werden.
[2)] Jede Filmtablette enthält 20 mg Pitolisanthydrochlorid, entsprechend 17,8 mg Pitolisant [4].
[3)] Jede Tablette enthält 100 mg Modafinil [7].
[4)] In HARMONY Ibis: 2 Kapseln pro Tag.
[5)] In HARMONY Ibis: entsprechend Dosierung jeweils geringere Mengen.
[6)] Können die Wirksamkeit von Pitolisant beeinträchtigen, da sie eine Histamin-H1-rezeptorantagonistische Wirkung aufweisen und möglicherweise die Wirkung von endogenem Histamin, das aufgrund der Behandlung im Gehirn ausgeschüttet wird, aufheben [4].
[7)] Wegen der Wechselwirkungen mit Modafinil.

Abkürzungen: ZNS: Zentralnervensystem

Bei der Intervention unterscheiden sich die beiden Studien durch die geringere Dosierung von Pitolisant in HARMONY Ibis. Die maximale Dosis lag hier bei 20 mg pro Tag. In HARMONY I konnten bis zu 40 mg Pitolisanthydrochlorid pro Tag verabreicht werden.

Supportive Studie HARMONY CTP

HARMONY CTP ist eine randomisierte, doppelblinde Studie im Parallelgruppendesign. Verglichen wurde Pitolisant mit Placebo bei Menschen mit Narkolepsie und häufigen Kataplexie-Anfällen (mindestens drei Anfälle pro Woche).

Die Einschlusskriterien entsprachen im Wesentlichen denen der Studien HARMONY I und HARMONY Ibis (siehe Tabelle 1). Unterschiedlich ist der Grenzwert bei der ESS: für HARMONY CTP waren mindestens 12 von 24 Punkten bei Einschluss in die Studie ausreichend. Insgesamt wurden 106 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen. Davon erhielten 52 Placebo und 54 Pitolisant. Dosierungen zwischen 5 und 40 mg Pitolisanthydrochlorid pro Tag waren möglich.

Der primäre Endpunkt der Studie war der Gruppenunterschied bei der durchschnittlichen Anzahl von Kataplexie-Anfällen pro Woche. Relevante sekundäre Endpunkte waren Veränderungen der Tagesschläfrigkeit mittels ESS, Gesundheitszustand mittels visueller Analogskala (VAS) des EuroQoL-5 Dimension (EQ-5D-) Fragebogens, die Häufigkeit und Schwere der Narkolepsie-Symptome mittels Schlaftagebuch sowie Sicherheitsaspekte.

Die Studie wurde in 16 Zentren verteilt auf die neun Länder Bulgarien (1), Mazedonien (1), Ungarn (1), Serbien (1), Türkei (3), Tschechien (1), Polen (2), Russland (5) und Ukraine (1) zwischen dem 19. April 2013 und dem 28. Januar 2015 durchgeführt. Der Studienbericht wurde am 14. September 2015 erstellt.

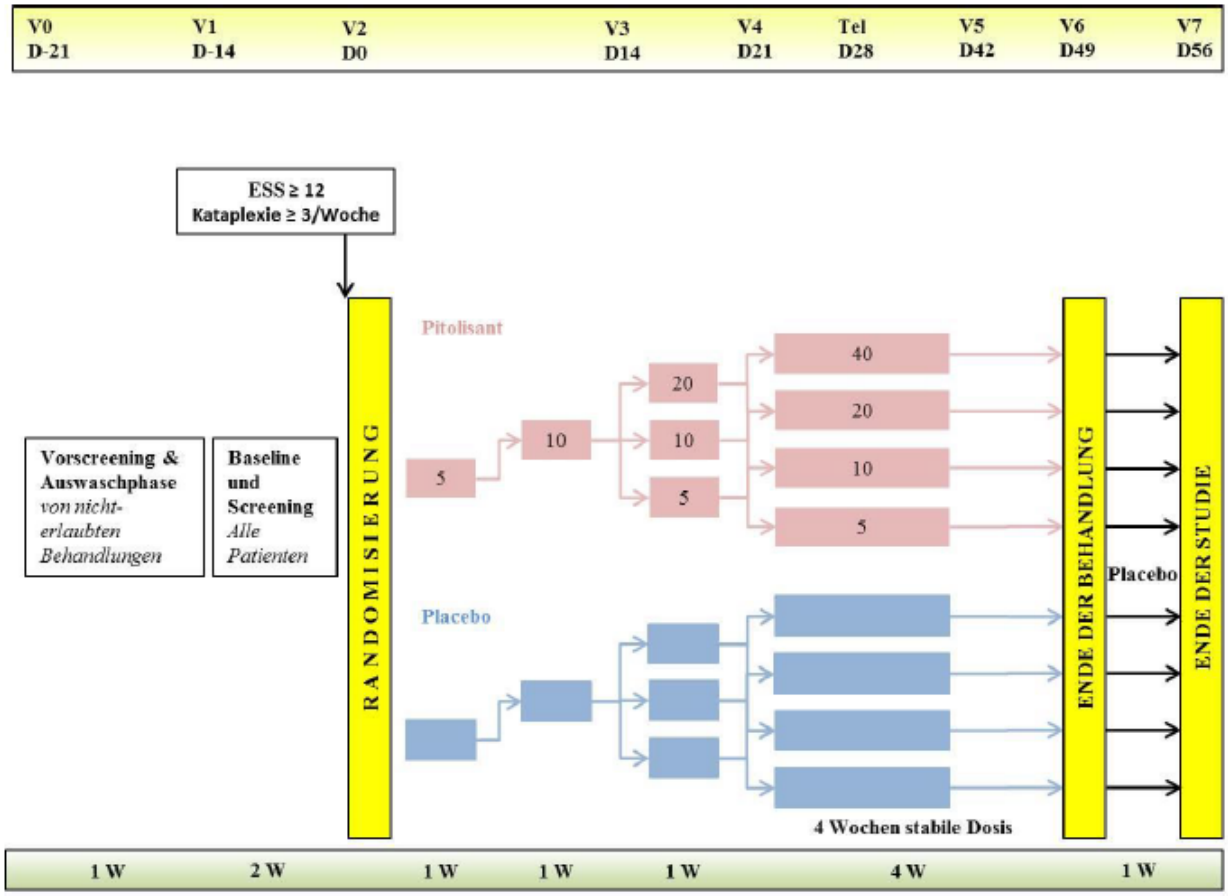

Abbildung 3: Studiendesign von HARMONY CTP

Supportive Studie HARMONY III

HARMONY III ist eine offene, prospektive, unkontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie im naturalistischen Längsschnittdesign (längere Nachbeobachtung unter Alltagsbedingungen). Primäres Ziel war die Bewertung der Langzeitsicherheit von Pitolisant in der Behandlung von exzessiver Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie.

In die Studie wurden Teilnehmende aus den abgeschlossenen doppelblinden Pitolisant-Studien (HARMONY I, HARMONY II [vorzeitig abgebrochen], HARMONY Ibis oder anderen Phase-II-Studien mit Narkolepsie-Populationen) eingeschlossen. Weiterhin konnten Erkrankte eingeschlossen werden, die an den doppelblinden Studien nicht teilnehmen konnten, aber von Pitolisant profitieren könnten. In Frankreich erhielt eine Narkolepsie-Population Pitolisant im Rahmen eines Verfahrens mit zeitlich begrenzter und vorläufiger Zulassung (ATU-Programm). Die Behandlung mit Pitolisant dauerte 12 Monate, wobei die Einnahme anderer Psychostimulantien erlaubt war, sodass Pitolisant teilweise als Add-on-Therapie zum Einsatz kam. Dosierungen zwischen 5 und 40 mg Pitolisanthydrochlorid pro Tag waren möglich.

Die Einschlusskriterien entsprachen im Wesentlichen denen der Studien HARMONY I und HARMONY Ibis (siehe Tabelle 1). Unterschiedlich ist der Grenzwert bei der ESS: für HARMONY III waren mindestens 12 von 24 Punkten bei Einschluss in die Studie ausreichend. Insgesamt wurden 102 Patientinnen und Patienten mit und ohne Kataplexie in die Studie eingeschlossen.

Die untersuchten Endpunkte in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit entsprachen ebenfalls den bereits genannten aus HARMONY I und HARMONY Ibis.

Die Studie wurde in sieben französischen und einem ungarischen Zentrum zwischen dem 11. Mai 2011 und dem 7. Oktober 2013 durchgeführt. Am 8. Februar 2014 (Datum des Studienberichtes) dauerte die Studie in Frankreich noch an bis Pitolisant in der Europäischen Union zugelassen sein wird (ATU); es werden aber keine neuen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer rekrutiert. Unklar ist, ob diese Extension eine Fortsetzung der Therapie beinhaltet oder auf eine verlängerte Nachbeobachtung nach Abschluss des 12-monatigen Behandlungszeitraumes beschränkt ist.

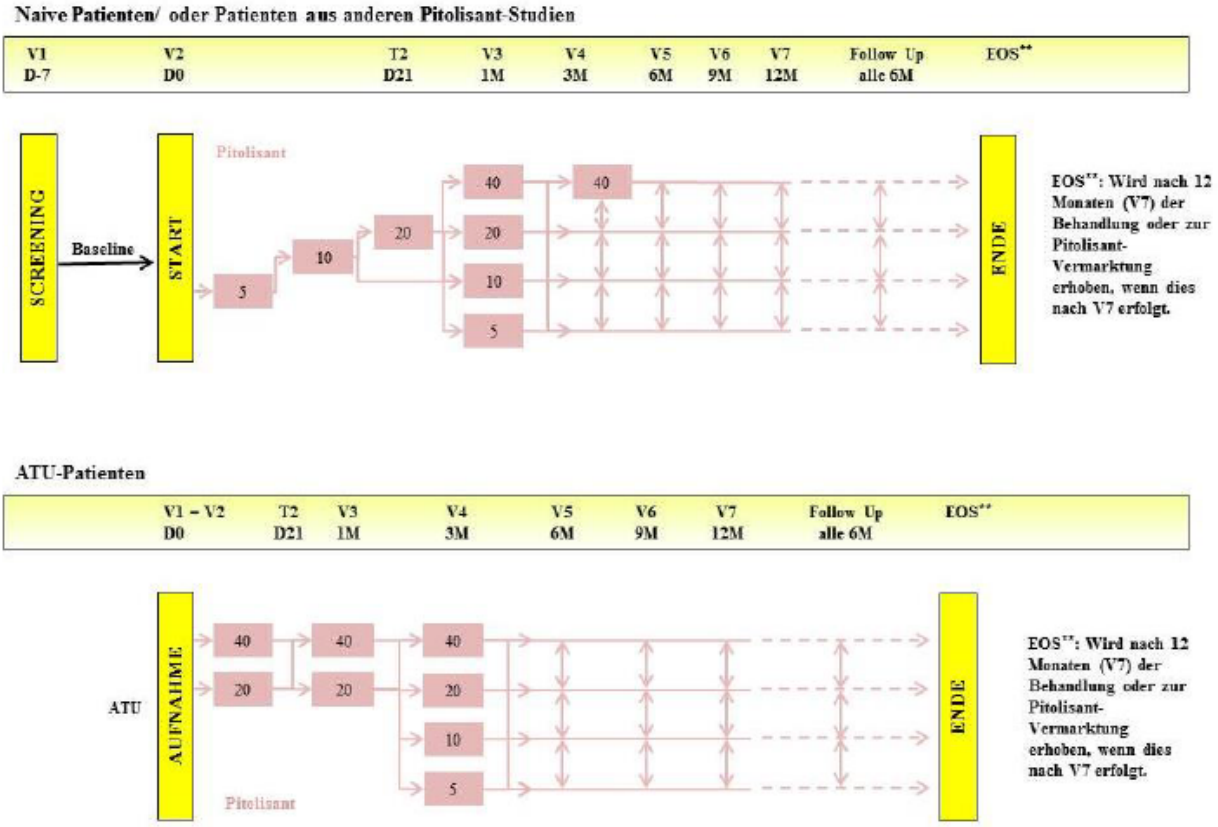

Abbildung 4: Studiendesign von HARMONY III

2.5 Endpunkte und statistische Methoden

In diesem Abschnitt werden die Patientenrelevanz der vom pU vorgelegten Endpunkte sowie das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene dargestellt.

2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtige Endpunkte

In der Nutzenbewertung werden folgende Endpunkte als bewertungsrelevant berücksichtigt:

Tabelle 3: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft	In der Nutzenbewertung berücksichtigt
Tagesschläfrigkeit mittels ESS[1)]	Morbidität	●	●
Multipler Wachbleibetest (MWT)		●	-
Häufigkeit und Schwere der Narkolepsie-Symptome[2)] mittels Schlaftagebuch		●	●
Gesundheitszustand mittels VAS des EQ-5D		●	●
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	●	●

● Endpunkt wird als bewertungsrelevant eingestuft und in der Nutzenbewertung berücksichtigt

[1)] Zur Bewertung der klinischen Relevanz der erreichten Unterschiede bei der Tagesschläfrigkeit wurden zusätzlich Responderanalysen geplant (siehe Tabelle 6 und Abschnitt 2.5.4)

[2)] Tägliche oder wöchentliche Kataplexie-Raten werden hier mit erfasst. Die Reduktion von Kataplexie-Anfällen ist primärer Endpunkt der Studie HARMONY CTP.

Abkürzungen: EQ-5D: EuroQol-5 Dimension; ESS: Epworth Sleepiness Scale; VAS: visuelle Analogskala

Hintergründe der Berücksichtigung sind in Abschnitt 2.5.3 beschrieben.

2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für die Studien HARMONY I und HARMONY Ibis als niedrig eingeschätzt (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Verzerrungspotential der Studien HARMONY I und HARMONY Ibis auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient	Verblindung Behandelnde	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studien-ebene
HARMONY I	ja	ja	ja	ja	ja[1)]	nein	niedrig
HARMONY Ibis	ja	ja	ja	ja	ja[1)]	nein	niedrig

[1)] In Modul 4 des Herstellerdossiers wird ein Teil der geplanten Studienendpunkte nicht präsentiert. Gründe für die Auswahl werden nicht genannt.

Wegen ähnlicher Studieneigenschaften trifft die oben getroffene Einschätzung (siehe Tabelle 4) auch für die Studie HARMONY CTP zu. Da es sich bei HARMONY III um eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte für die Studien HARMONY I und HARMONY Ibis wird in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studien HARMONY I und HARMONY Ibis

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige ,das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Morbidität					
Tagesschläfrigkeit mittels ESS	ja	ja	ja[1)]	ja[1)]	hoch
Häufigkeit und Schwere der Narkolepsie-Symptome mittels Schlaftagebuch	ja	ja	ja[2)]	nein	niedrig
Gesundheitszustand mittels VAS des EQ-5D	ja	ja	ja[2)]	nein	niedrig
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse	ja	nein[3)]	ja[4)]	ja[5)]	niedrig

[1)] Zentren sollten in Studie Harmony I und in Studie Harmony Ibis als zufälliger Effekt im linearen gemischten Modell berücksichtigt werden. Da die drei Behandlungsarme innerhalb einiger originärer Zentren ungleich verteilt waren, wurden die originären Zentren 4 (Harmony I) bzw. 5 (Harmony Ibis) Zentrums-Clustern zugewiesen. Eine Rationale für die gewählte Anzahl an Zentrums-Clustern und die Art der Zuteilung wurde nicht gegeben. In der Studie Harmony I werden keine Ergebnisse berichtet, die die originären Zentren berücksichtigen. In der Studie Harmony Ibis zeigt sich im linearen gemischten Modell unter Berücksichtigung der originären Zentren für den Vergleich zwischen Pitolisant und Placebo kein signifikanter Unterschied (Punktschätzer: -1,80), dies gilt ebenso für die Auswertung ohne Adjustierung (Punktschätzer: -1,79). Im linearen gemischten Modell unter Berücksichtigung der 5 Zentrums-Cluster zeigt sich ein signifikanter Vorteil von Pitolisant gegenüber Placebo (Punktschätzer: -2,12).

[2)] Es wurden nicht alle vorab geplanten Daten in den Studienberichten präsentiert. In HARMONY Ibis fehlen alle Informationen aus den Schlaftagebüchern außer der Häufigkeit der Kataplexie-Raten. In HARMONY I sind Daten des EQ-5D-Index nicht vorhanden.

[3)] Entgegen der Angaben in den Studienprotokollen wurden andere Analysepopulationen herangezogen. Wie im Studienprotokoll von HARMONY I geplant, waren Angaben zu UE im Studienbericht für die IT-Population dargestellt. Hier fehlen jedoch die Effektschätzer für die Gruppenvergleiche. Diese wurden post hoc mit Daten der EIT-Population durchgeführt. Diese enthält eine zusätzliche Person in der Pitolisant-Gruppe, die aber nie eine Dosis des Wirkstoffes eingenommen hat. In HARMONY Ibis gibt es im Studienbericht eine Sicherheitspopulation, die alle Teilnehmenden einschließt, die jemals eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben.

[4)] Die in Modul 4 des Herstellerdossiers als UE von besonderem Interesse präsentierten Daten, waren in den Studienprotokollen nicht als solche geplant.

[5)] Symptome der Narkolepsie und bestimmte UE sind identisch (wie Kataplexie, Halluzination, Schlafstörung). Unklar ist, wie und ob eine Unterscheidung erfolgt ist.

Abkürzungen: EQ-5D: EuroQol-5 Dimension; ESS: Epworth Sleepiness Scale; IT: Intent-to-Treat; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; VAS: visuelle Analogskala

Wegen ähnlicher Endpunkteigenschaften trifft die oben getroffene Einschätzung (siehe Tabelle 5) auch für die Studie HARMONY CTP zu. Auch hier fehlen Angaben zu Häufigkeit und Dauer der

Tagesschlafanfälle, die Häufigkeit nächtlicher Wachphasen und die Dauer des nächtlichen Schlafes sowie die Häufigkeit der Schlafparalysen aus den Schlaftagebüchern.

2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, die zugehörigen Studienberichte und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 6 bis 7.

Mortalität wurde im Rahmen der Sicherheit als Anzahl der Todesfälle während der Studien erhoben (siehe Tabelle 7).

Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Morbidität	
Endpunkt	**Tagesschläfrigkeit mittels Epworth Sleepiness Scale (ESS)**
Operationalisierung	Operationalisierung: ESS ist ein Fragebogen, den die Betroffenen selbst ausfüllen. Er misst für acht typische Alltagssituationen die Wahrscheinlichkeit einzunicken oder 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. Methode: Der ESS-Fragebogen wurde von den Teilnehmenden ausgefüllt und durch das Studienpersonal bewertet. Um mögliche Auswirkungen der Behandlung auf die Bewertung zu standardisieren, wurde der ESS-Wert etwa zum gleichen Zeitpunkt jeder Visite erhoben und das zu untersuchende Arzneimittel mit derselben zeitlichen Verzögerung eingenommen. Responderanalysen: In allen HARMONY-Studien waren folgende Analysen geplant: 1. Teilnehmende gelten als Responder, wenn sie zum Ende der Behandlungsphase einen ESS-Wert von maximal 10 Punkten erreichen und/oder 2. Teilnehmende gelten als Responder, wenn sie zum Ende der Behandlungsphase einen ESS-Wert von maximal 10 Punkten erreichen oder wenn der Unterschied zwischen dem finalen ESS-Wert und dem ESS-Wert zu Beginn mindestens 3 Punkte geringer ist. In HARMONY I und HARMONY Ibis wurde die 2. Responderanalyse zur einheitlichen Darstellung der Daten post hoc ergänzend durchgeführt. In HARMONY III wurde nur die 2. Definition für Responder verwendet. Messzeitpunkte: Der ESS-Wert wurde in allen HARMONY-Studien zu jeder Visite erhoben.

Morbidität	
Bewertung	Operationalisierung: Die Definition und Erhebung des Endpunktes ist nachvollziehbar beschrieben. Validität: Die psychometrischen Eigenschaften (Boden- und Deckeneffekte, Reliabilität, Spezifität, Sensitivität, Faktorenanalyse) der ESS wurden anhand der Ergebnisse aus Stichproben mit verschiedenen Schlafstörungen (inklusive Narkolepsie) und mit gesunden Menschen erfolgreich untersucht. Ein Wert von 10 Punkten als Schwelle für die Feststellung pathologischer Tagesschläfrigkeit stützt sich auf die Validierung in gesunden Populationen (n=72). Als diagnostisches Instrument ist die ESS im Vergleich zu apparativen Alternativen wie Multipler Schlaflatenztest (MSLT) und Multipler Wachbleibetest (MWT) besser geeignet, da bei über 500 Menschen mit Narkolepsie im Vergleich bessere Sensitivitäts- und Spezifitätsergebnisse (94 und 100 %) erzielt werden konnten. Es gibt Hinweise aus RCTs mit Modafinil, dass die ESS in der Lage ist Änderungen der Tagesschläfrigkeit über die Zeit zu erfassen (Änderungssensitivität) [5]. In einer weiteren vom pU zitierten Quelle [6] gibt es vage Angaben zur Untersuchung der Änderungssensitivität der ESS anhand der Ergebnisse zweier Narkolepsie-Populationen mit Pitolisant als Intervention. An einer offenen, einfach verblindeten, unkontrollierten Studie haben 22 Patientinnen und Patienten teilgenommen. An einer weiteren placebokontrollierten Studie haben 27 Menschen teilgenommen. Im Abstand von zwei Messungen wurde die ESS angewendet und in Studie 2 eine geschlossene Frage zum klinischen Gesamteindruck mit fünf Antwortkategorien zur Verbesserung oder Verschlechterung (CGI) beantwortet. Insgesamt fehlen in beiden Quellen Informationen zu a priori formulierten Hypothesen, zum Umgang mit fehlenden Werten, zum Zeitraum zwischen den Messzeitpunkten, zu Ergebnissen der Veränderung bei den Teilnehmenden und auch zur Güte des Ankerinstrumentes (CGI). Im Aufsatz von Lehert et al. 2010 [6] wurde zudem anhand verschiedener Methoden ein Schwellenwert (MID – minimal important difference) geschätzt. Die Berichtqualität der Quelle lässt auch zu diesem Verfahren viele Fragen unbeantwortet. Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens wird die Responderanalyse 2 daher nicht berücksichtigt. Patientenrelevanz: Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“
Endpunkt	**Häufigkeit und Schwere der Narkolepsie-Symptome mittels Schlaftagebuch**
Operationalisierung	Operationalisierung: Folgende Angaben zu sekundären Endpunkten wurden in Schlaftagebüchern durch die Patientinnen und Patienten dokumentiert: 1. Durchschnittliche Anzahl an und Dauer von am Tage vorkommenden unbeabsichtigten Schlafanfällen und Episoden starker Müdigkeit 2. Häufigkeit und Schwere von Kataplexie-Anfällen durch Angabe von partiellen und totalen Kataplexien 3. Häufigkeit von Halluzinationen, Häufigkeit der Schlafparalyse 4. Anzahl und Dauer des nächtlichen Erwachens und Gesamtdauer der nächtlichen Schlafzeit Methode: Bei dem Tagebuch handelte es sich um ein patientengeführtes, elektronisches Tagebuch (Touchscreen-Tablet). Die Teilnehmenden wurden vom Studienpersonal zum täglichen Gebrauch der Tagebücher informiert und geschult. Beim ersten Besuch wurde die Handhabung des Tagebuches erläutert und genaue Definitionen der Parameter (starke Müdigkeit, Kataplexie-Anfall, Halluzination, Schlafparalyse) vermittelt. Die

Morbidität	
	Tagebücher sollten jeden Tag entweder morgens innerhalb einer Stunde nach der Einnahme der Studienmedikation oder am Abend im Verlauf von sieben oder 14 Tagen vor den Visiten ausgefüllt werden. Das Tagebuch war zu den Visiten, zur Auswertung durch das Studienpersonal, mitzubringen. Definitionen: Starke Müdigkeit: stark genug, um die Durchführung einer Tätigkeit zu verhindern Kataplexie: plötzliche Muskelschwäche, ausgelöst durch emotionale Faktoren, bei klarem Bewusstsein (nicht in einer Schlafattacke oder einem Sekundenschlaf) totale Kataplexie: alle quergestreiften Muskeln betroffen, Haltung verloren, auf den Boden gefallen partielle Kataplexie: Anfall auf Gesichtsmuskeln oder auf obere oder untere Extremitäten beschränkt, Herabfallen des Kopfes, Kieferöffnung, „Wegsacken“ der Knie, Fallenlassen von Gegenständen Halluzination: Phantasie, in der Menschen, Tiere, Gegenstände oder erschreckende Ereignisse sichtbar oder hörbar werden Schlafparalyse: Bewegungsunfähigkeit Messzeitpunkte: HARMONY I / HARMONY Ibis: • 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) HARMONY CTP: • während der 14 Tage vor dem Erhebungszeitpunkt V2 (Tag D-14 bis D-1) • während der 14 Tage vor dem Erhebungszeitpunkt V3 (Tag D0 bis D13) • während der 7 Tage vor dem Erhebungszeitpunkt V4 (Tag D14 bis D20) • während der 21 Tage vor dem Erhebungszeitpunkt V5 (Tag D21 bis D41) • während der 7 Tage vor dem Erhebungszeitpunkt V6 (Tag D42 bis D48) • während der 7 Tage vor dem Erhebungszeitpunkt V7 (Tag D49 bis D55) HARMONY III: Patientinnen und Patienten sind beauftragt, das Schlaftagebuch während der 7 Tage vor dem nächsten Erhebungszeitpunkt auszufüllen. Die Erhebungszeitpunkte verteilen sich wie folgt: • V2 (Beginn der Behandlung) • V3 (nach 1 Monat) • V4 (nach 3 Monate) • V5 (nach 6 Monaten) • V6 (nach 9 Monaten) • V7 (nach 12 Monaten) • Follow-up-Visiten (alle 6 Monate)
Bewertung	Operationalisierung: Die Definitionen und die Erhebung der Endpunkte sind nachvollziehbar beschrieben. Die Beschreibung gibt jedoch keinen Aufschluss darüber, ob die Dauer der Ereignisse in Stunden oder Minuten angegeben wird. Validität: Sowohl zur Entwicklung des Instrumentes als auch zur Untersuchung seiner Anwendbarkeit (insbesondere der Reliabilität) liegen im Herstellerdossier keine Informationen vor. Im Patiententagebuch selbst finden sich genaue und standardisierte Anweisungen zur Anwendung. Zusätzlich erfolgen eine Anleitung und regelmäßige Erinnerungen

Morbidität	
	durch das Studienpersonal. Überwiegend werden gut operationalisierbare Maße (Häufigkeiten) erfasst. Durch diese Maßnahmen ist eine ausreichend hohe Objektivität des Instruments erreichbar. Insgesamt erscheinen die mit dem Patiententagebuch erzielten Messwerte wenig abhängig von den jeweiligen Anwenderinnen und Anwendern des Instrumentes. Es besteht Augenscheinvalidität. Ein Pretest wurde nicht beschrieben. Ob tatsächlich täglich im Tagebuch eigetragen wurde und die zeitliche Verzögerung zwischen Ereignis und Dokumentation so kurz wie möglich gehalten wurde oder ob Aufzeichnungen aus der Erinnerung aus 7 oder 14 Tagen möglich waren, ist den Unterlagen des Herstellerdossiers nicht eindeutig zu entnehmen. Patientenrelevanz: Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“
Endpunkt	**Gesundheitszustand mittels visueller Analogskala des EQ-5D**
Operationalisierung	Operationalisierung: Der EQ-5D ist ein generisches Instrument zur Selbsteinschätzung von gesundheitsbezogener Lebensqualität, entwickelt von der EuroQol-Gruppe. Er besteht aus zwei Komponenten: 1. visuelle Analogskala (VAS) 2. Index zur Bewertung der Lebensqualität in 5 Domänen: o Beweglichkeit/Mobilität o Selbstversorgung o Alltägliche Tätigkeiten o Schmerz/körperliche Beschwerden o Angst/Depression Methode: Über den EQ-5D-VAS-Score bewerten die Betroffenen ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (sehr schlechter Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand). Mit je 3 Antwortmöglichkeiten pro Dimension (keine Probleme, einige Probleme, extreme Probleme) erfolgt die Bewertung der Dimensionen im Fragebogen. Messzeitpunkte: HARMONY I: zu Studienbeginn (Erhebungszeitpunkt bzw. V2), Studieneinschluss (V3), stabile Dosis (V5), Ende der Behandlungsphase (V7) und Absetzung (V8) HARMONY Ibis: zu Studienbeginn (V2), Studieneinschluss (V3), stabile Dosis (V5), Ende der Behandlungsphase (V7) und Absetzung (V8) HARMONY CTP: zu V2, V4 und V6 HARMONY III: zu jeder Visite
Bewertung	Operationalisierung: Die Definition und Erhebung des Endpunktes ist nachvollziehbar beschrieben. Validität: Der EQ-5D ist ein generischer Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes. Die in den Einzeldimensionen des Index ermittelten Gesundheitszustände werden durch eine Gewichtung in einen Nutzwert transformiert. Da die ermittelten Nutzwerte nicht auf einer Bewertung der Gesundheitszustände durch Patientinnen und Patienten mit Narkolepsie beruhen, eignen sich die Ergebnisse des EQ-5D-Indexes nicht zur Bestimmung eines patientenrelevanten Zusatznutzens. Die EQ-5D-VAS wird als valide eingestuft und erlaubt eine allgemeine Bewertung des

Morbidität	
	eigenen momentanen Gesundheitszustands unabhängig von den Antworten bezüglich der fünf Domänen des Index-Fragebogens. Die Ergebnisse zur VAS werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Es liegen keine Informationen zu einer MID des EQ-5D-VAS in der Indikation Narkolepsie vor, sodass die klinische Relevanz einer Veränderung auf dieser Skala nicht bewertet werden kann. Patientenrelevanz: Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“

Im Herstellerdossier fehlen eindeutige Belege sowohl für die Patientenrelevanz des Endpunktes Multipler Wachbleibetest (MWT) als auch für die Validität als Surrogatparameter. Der Endpunkt wird daher für die Nutzenbewertung von Pitolisant nicht berücksichtigt.

Daten zu Endpunkten, die der Kategorie Lebensqualität zuzuordnen wären, wurden in den Pitolisant-Studien nicht erhoben.

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Sicherheit	
Endpunkt	**Unerwünschte Ereignisse**
Operationalisierung	Operationalisierung: *Unerwünschte Ereignisse* Unerwünschte Ereignisse (UE) sind definiert als jede unerwünschte Veränderung des Gesundheitszustands, 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. In der Studie HARMONY Ibis wird zusätzlich beschrieben, dass der Begriff ebenfalls Laborbefunde oder Ergebnisse von anderen diagnostischen Verfahren abdeckt, die als klinisch relevant angesehen wurden (die beispielsweise außerplanmäßige Diagnoseverfahren oder Behandlungsmaßnahmen erforderten oder zum Studienabbruch führten). In der Studie HARMONY Ibis wird beschrieben, dass ein UE folgendes sein könnte: • 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 UE 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. In der Studie HARMONY Ibis wird zwischen „treamtent-emergent“ UE (TEUE) und „non-treatment-emergent“ UE (NTEUE) unterschieden. TEUE werden definiert als Ereignisse, die vor Beginn der Studienbehandlung nicht vorlagen oder als Ereignisse, die bereits vorlagen, sich nach Beginn der Studienbehandlung aber entweder bezüglich Intensität oder Häufigkeit verschlimmern. Im statistischen Analysebericht der Studie HARMONY I wird erläutert, dass UE berichtet wurden, wenn sie nach der ersten Einnahme der Studienmedikation auftraten oder

Sicherheit	
	sich in ihrer Intensität im Vergleich zur Zeit vor der ersten Einnahme der Studienmedikation verschlimmerten. Dies geschah unter Berücksichtigung der Ausprägung und Intensität des UE und dem Bezug zur Studienmedikation. *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden definiert als jede unerwünschte medizinische Erscheinung, die in jeglicher Dosis zu folgendem führt: • Tod • Lebensbedrohung • stationäre Behandlung oder Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes • bleibende oder schwerwiegende Behinderung/Invalidität • angeborene Anomalie oder Geburtsfehler Die beobachtete unerwünschte Erscheinung war medizinisch relevant. *Beurteilu*ng des Schweregrad*s* Die Zuteilung der Schweregrade erfolgte nach Beurteilung des Studienpersonals. Der maximale Schweregrad wurde dokumentiert. • Leicht: Keine Beeinträchtigung der täglichen Aktivität; UE verschwand ohne Restwirkung. • Moderat: Moderate Beeinflussung der täglichen Aktivitäten. • Schwer: Signifikante Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten, die vom Studienpersonal als inakzeptabel eingestuft wurden oder eine spezifische Behandlung erforderten oder einen Studienabbruch erforderte. Die Begriffe „schwer“ und „schwerwiegend“ sind nicht synonym zu verwenden: „schwer“ beschreibt die Intensität eines Ereignisses (siehe Beurteilung des Schweregrades). Das Ereignis selbst kann dabei medizinisch weniger relevant sein (wie schwere Kopfschmerzen). „Schwerwiegend“ basiert auf Folgen des unerwünschten Ereignisses, die eine Gefahr für Leben oder Unversehrtheit der Betroffenen darstellen. Im Gegensatz zu „schwer“ ist die Einschätzung als „schwerwiegend“ mit Meldepflichten (s. o.) verbunden. In der Studie HARMONY Ibis wird zusätzlich folgende Bewertung der Ergebnisse vorgenommen: Alle Ergebnisse der UE mussten nach den folgenden Kriterien zur letzten Visite dokumentiert werden: • erfolgreich therapiert • erfolgreich therapiert mit Nachwirkungen* • verschlechtert • noch nicht erfolgreich therapiert • Tod * Wenn ein UE bei der letzten Visite noch andauerte, musste solange nachbehandelt werden bis das Ergebnis nicht mehr als „andauernd“ dokumentiert werden konnte. In der Studie HARMONY Ibis wird zusätzlich erläutert, dass alle Ereignisse nach MedDRA kodiert und dokumentiert wurden.
Bewertung	Operationalisierung: Die Definition und Erhebung des Endpunktes ist grundsätzlich nachvollziehbar beschrieben. Patientenrelevanz: Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“

2.5.4 Statistische Methoden

Die statistischen Methoden der Studien HARMONY I und HARMONY Ibis ähneln einander und werden hier zusammen beschrieben. Beiden Studien liegen jeweils zwei Hypothesen zugrunde, die in einem hierarchischen Testablauf untersucht wurden:

a) Überlegenheit von Pitolisant im Vergleich zu Placebo
b) Nichtunterlegenheit von Pitolisant im Vergleich zu Modafinil.

Der primäre Endpunkt „Unterschied im ESS nach Abschluss der Behandlung“ wurde durch eine Kovarianzanalyse ermittelt. Die notwendige Stichprobengröße basierte auf folgenden Annahmen:

a) 3 Punkte sind minimaler klinisch relevanter Unterschied bei der ESS (Überlegenheit), Standardabweichung beträgt 0,5 Punkte und
b) Nichtunterlegenheitsgrenze für die Fallzahlplanung liegt bei 1,5 Punkten.

Bei einem zweiseitigen Test mit einem Fehler erster Art von 0,05; Durchschnitte aus zwei Messungen vor Beginn der Behandlung und zwei Messungen nach Abschluss der Behandlung, einem Koeffizient für die Korrelation von ESS-Baseline mit ESS-Final von 0,8 (HARMONY I) und 0,5 (HARMONY Ibis) liegt die Stichprobengröße für

a) mit einer Power von 95 % bei 30 Teilnehmenden pro Gruppe (HARMONY I) und 75 Teilnehmenden in der Pitolisant- und 35 in der Placebo-Gruppe (HARMONY Ibis) sowie für
b) mit einer Power von 80 % bei 30 Teilnehmenden pro Gruppe (HARMONY I) und 75 Teilnehmenden pro Gruppe (HARMONY Ibis).

Die Fallzahlplanung für HARMONY CTP basierte auf der Annahme einer Ratio der mittleren Anzahl von Kataplexien im Pitolisant-Arm im Vergleich zu Placebo von rR = 0,75. Da Menschen mit mindestens drei Anfällen pro Woche eingeschlossen werden konnten, wurde angenommen, dass der Placeboeffekt zu einer 50%igen Reduktion der Baselinewerte führen wird. Das bedeutet 1,5 Anfälle pro Woche. Bei einem Untersuchungszeitraum von 4 Wochen (Behandlungsphase) werden im Mittel sechs Kataplexien in der Kontrollgruppe erwartet (1,5 x 4 = 6). Bei einem zweiseitigen Test und der angenommenen Fehlerrate erster Art von 5 %, müssten für eine Power von 90 % mindestens 47 Personen pro Gruppe eingeschlossen werden.

Für HARMONY III erfolgte keine Fallzahlschätzung. Ziel war, von mindestens 50 Fällen vollständige und auswertbare Daten zu erhalten. Aus diesem Grund sollten etwa 80 bis 100 Menschen eingeschlossen werden.

Drei Analyse-Populationen wurden in den Studien HARMONY I und HARMONY Ibis definiert:

Extended Intent-to-Treat (EIT-) Population: alle, egal ob die Therapie begonnen wurde und unabhängig vom Endpunkt

Intent-to-Treat (IT-) Population: alle, die mindestens eine Dosis des Wirkstoffes erhalten haben und mindestens einen Wert nach Beginn der Studie angegeben haben

Per-Protocol (PP-) Population: alle aus der IT-Population, die die Studie mindestens bis zur Visite 6 (mindestens einen Wert zu V6 oder V7) ohne wesentliche Protokollverletzungen in Bezug auf den primären Endpunkt durchliefen

Die Analysen bei Einschluss in die Studien (Baseline) und zu Sicherheitsendpunkten wurden für die IT-Population durchgeführt. Die Untersuchung der Wirksamkeitsendpunkte liegt in beiden

Studien für alle Analyse-Populationen vor. Untersuchungen zu Sicherheitsendpunkten basieren auf Daten der IT-Population.

Drei Analyse-Populationen wurden in der Studie HARMONY CTP definiert:

Sicherheitspopulation: alle Randomisierten, die mindestens eine Dosis Pitolisant erhalten haben (unabhängig vom Endpunkt)

IT-Population: alle Randomisierten, die mindestens eine Dosis des Wirkstoffes erhalten haben und mindestens einen Wert zur Berechnung des primären Endpunktes nach Beginn der Studie angegeben haben

PP-Population: alle aus der IT-Population, die die Studie ohne wesentliche Protokollverletzungen vollständig durchliefen

Die Daten der IT- und PP-Populationen wurden für die Hauptuntersuchungen und die sekundären Analysen verwendet.

Zwei Analyse-Populationen wurden in der Studie HARMONY III definiert. Diese haben jedoch die gleiche Definition:

Sicherheitspopulation/ITT-Population: alle, die mindestens eine Dosis Pitolisant erhalten haben

Grundsätzlich folgen die Elemente der beschreibenden und statistischen Analysen aller HARMONY-Studien der gleichen Logik. Dabei werden die Ergebnisse kontinuierlicher Variablen als Mittelwerte mit Standardabweichung oder Median mit Quartilwerten angegeben. Diskrete Variablen werden als Anzahl mit dem jeweiligen Anteil in Prozent angegeben. Vor der Durchführung parametrischer Tests werden die jeweiligen Voraussetzungen geprüft. Gegebenenfalls wurden Datentransformationen eingesetzt. Führten diese nicht zur notwendigen Verteilung wurden nichtparametrische Test ausgeführt. Die Rate an Fehlern erster Art wurde für alle Analysen auf 5 % festgelegt. Zweiseitige Tests wurden durchgeführt. Ergebnisse wurden mit 95%-Konfidenzintervallen (95%-KI) angegeben. Fehlende Werte wurden durch die Übertragung des letzten vorangegangenen Wertes ersetzt (LOCF – last observation carried forward). Sowohl für die deskriptive Statistik als auch die Datenanalysen werden die Daten der IT-Population herangezogen. Die Eigenschaften der Stichproben zu Beginn der Studie werden beschreibend dargestellt und je nach Datenniveau wird das Vorliegen von Gruppenunterschieden mit entsprechenden Tests (ANOVA-/t-Test, Fisher's Exact/chi^2-Test) untersucht. Bei Protokollverletzungen wurde die jeweilige Schwere bewertet und die Ergebnisse separat ausgewertet. Die Therapietreue wurde über die achtwöchige Therapiephase hinweg untersucht. Ab einer Einnahme von mindestens 80 % der Studienmedikation wurde die Therapietreue als gut bewertet. Auch hier gibt es Untersuchungen zu Gruppenunterschieden.

Für die Hauptanalyse des ESS-Wertes wurde in den Studien HARMONY I und HARMONY Ibis der Behandlungseffekt über ANCOVA untersucht. Diese Kovarianzanalyse wurde mittels eines gemischten linearen Modells durchgeführt, das für den ESS-Baseline-Wert adjustiert war. Die Art der Behandlung wurde als fester Effekt und das Studienzentrum als zufälliger Effekt im Modell berücksichtigt. Nach der Untersuchung der Überlegenheit von Pitolisant gegenüber Placebo wurde die Nichtunterlegenheit von Pitolisant gegenüber Modafinil untersucht. Die dafür festgelegte Bewertungsgrenze von 2 Punkten basiert auf Ergebnissen historischer Modafinil-Studien.

Der jeweilige Einfluss der Kovariaten BMI, Geschlecht, Alter und Dauer der Erkrankung wurde in den Studien HARMONY I und HARMONY Ibis über ein stufenweises Model identifiziert und

implementiert. Signifikante Prädikatoren wurden zur Untersuchung des Behandlungseffekts der Hauptanalyse hinzugefügt.

In der Studienplanung wurden zum primären Endpunkt ergänzende Responderanalysen vorgesehen (siehe Tabelle 6). Der Vergleich der Responderraten mit denen der Nichtresponder erfolgte ebenfalls über ergänzende Kovarianzanalysen.

Als Sensitivitätsanalysen wurden mehrere Kovarianzanalysen, mit oder ohne Studienzentrum als Effekt, adjustiert als auch nichtadjustiert für den ESS-Baseline-Wert oder mit der relativen Differenz der ESS-Werte zu Beginn und am Ende durchgeführt. Diese wurden auch für die Responder-analysen durchgeführt. Genaue Angaben zu den verwendeten Modellen werden im Ergebnisteil (siehe Abschnitt 2.6) an den jeweils dargestellten Sensitivitätsanalysen vermerkt.

Für die Hauptanalyse der wöchentlichen Kataplexie-Raten wurde in HARMONY CTP der Behandlungseffekt über ANCOVA getestet. Diese Kovarianzanalyse wurde mittels eines gemischten nichtlinearen Modells durchgeführt, das für den ESS-Baseline-Wert adjustiert war. Das Studienzentrum wurde als zufälliger Effekt im Modell berücksichtigt. Auch hier wurden ergänzende Modelle unter verschiedenen Bedingungen (Sensitivitätsanalysen) gerechnet.

HARMONY III ist primär eine beobachtende Studie. Hier waren keine statistischen Analysen geplant.

Für die Untersuchung der sekundären Endpunkte und der Sicherheitsendpunkte kamen in den HARMONY-Studien in Abhängigkeit vom Datenniveau logistische Regressionen, Poisson-Regressionen, Cochran-Mantel-Haenszel-Tests oder ebenfalls ANCOVA als Tests zur Anwendung. Alle Ergebnisse dieser Analysen werden als explorativ bewertet. Unklar bleibt, wie die Daten des EQ-5D aufbereitet werden. Allem Anschein nach wurden lediglich die Daten der VAS zur Deskription und für Kovarianzanalysen verwendet.

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse des primären Endpunktes sowie weiterer, als patientenrelevant erachteter Endpunkte der Studien HARMONY I und HARMONY Ibis in Tabellen dargestellt. Relevante Ergebnisse der Studien HARMONY CTP und HARMONY III werden ergänzend beschrieben.

2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulationen

Tabelle 8: Allgemeine Angaben zu den Studien HARMONY I und HARMONY Ibis (alle randomisierten Patientinnen und Patienten)

Studie	**Pitolisant** *n (%)*	**Placebo** *n (%)*	**Modafinil** *n (%)*
HARMONY I	**(n=32)**	**(n=30)**	**(n=33)**
Abbruch der Studie vor Beginn der Behandlung	1 (3,1)	0	0
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation	*5 (15,6)*	*5 (16,6)*	*5 (15,2)*
aufgrund von UE	0	3 (10,0)	4 (12,1)
mangelnde Wirksamkeit	3 (9,4)	1 (3,3)	0
Lost to Follow-up	1 (3,1)	0	0
Schwangerschaft	0	1 (3,3)	0
Umzug	1 (3,1)	0	0
vorzeitiger Abbruch	0	0	1 (3,0)
HARMONY Ibis	**(n=67)**	**(n=33)[1)]**	**(n=66)**
Abbruch der Studie vor Beginn der Behandlung	0	0	1 (1,5)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation	*7 (10,4)*	*2 (6,0)*	*3 (4,5)*
Entzug der Einverständniserklärung	1 (1,5)	1 (3,0)	1 (1,5)
aufgrund von UE	5 (7,5)	0	1 (1,5)
mangelnde Wirksamkeit	1 (1,5)	1 (3,0)	0
Einschlusskriterium 2[2)] nicht erfüllt	0	0	1 (1,5)

[1)] Patientin/Patient 32011 aus dem Placebo-Arm wurde nicht für die Bewertung der Wirksamkeit (PP, IT, EIT) herangezogen, da die Diagnose Narkolepsie nicht bestätigt wurde. Die Daten wurden zur Bewertung der Sicherheit herangezogen, da sie/er die Studienmedikation erhalten hat.

[2)] Sowohl neu als auch zuvor diagnostizierte Menschen mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie entsprechend der Kriterien der Internationalen Klassifikation der Schlafstörungen (ICSD-2).

Abkürzungen: UE: unerwünschte/s Ereignis/se

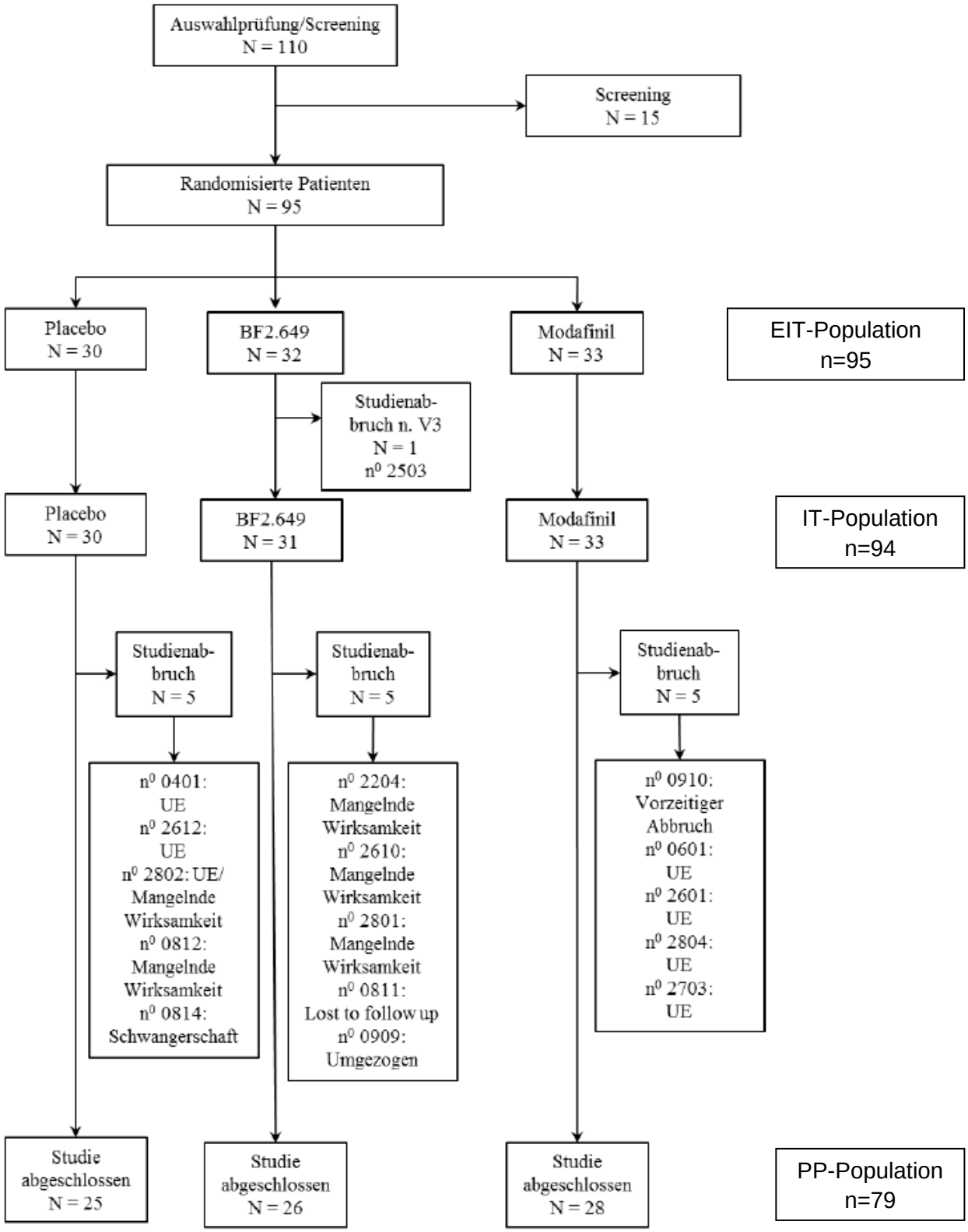

Abbildung 5: Patientenfluss der Studie HARMONY I

Eine Person (Nummer 2503) aus der Pitolisant-Gruppe wurde von der IT-Analyse ausgeschlossen, da sie die Studienmedikation nie eingenommen hat und nach der Randomisierung nicht mehr zu den Visiten erschienen ist.

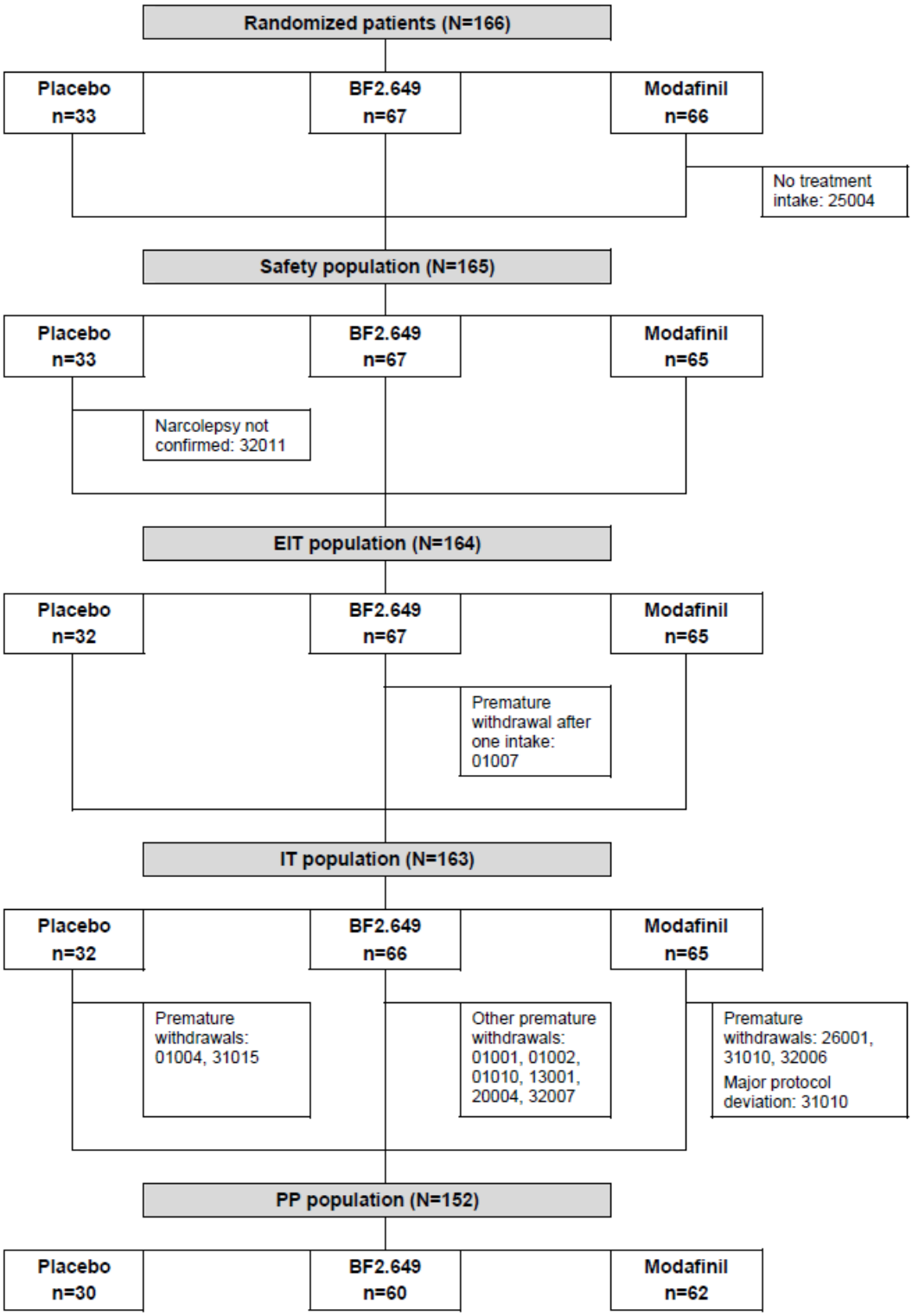

Abbildung 6: Patientenfluss der Studie HARMONY Ibis

Patientin/Patient 25004 ist vorzeitig aus der Studie ausgeschieden und hat die die Studienmedikation nie eingenommen.

Patientin/Patient 32011 aus dem Placebo-Arm wurde nicht für die Bewertung der Wirksamkeit (PP, IT, EIT) herangezogen, da die Diagnose Narkolepsie nicht bestätigt wurde. Die Daten wurden zur Bewertung der Sicherheit herangezogen, da sie/er die Studienmedikation erhalten hat.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation in HARMONY I zu Beginn der Studie (IT-Population)

HARMONY I	Placebo (n=30)	Pitolisant (n=31)	Modafinil (n=33)
Alter (Jahre) Median (0,25-Quantil;0,75-Quartil)	39,5 (30;52)	33 (21;49)	40 (25;48)
Gewicht (kg) Mittelwert (SD)	81,0 (20,7)	90,9 (21,0)	81,0 (16,3)
Größe (cm) Mittelwert (SD)	168,8 (10,4)	173,9 (9,8)	171,0 (8,5)
BMI (kg/m^2) Mittelwert (SD)	28,2 (6,0)	30,4 (8,3)	27,7 (5,3)
Geschlecht, n (%) männlich	13 (43,3)	20 (64,5)	18 (54,5)
Ethnie (genetisch), n (%) kaukasisch/weiß schwarz nordafrikanisch	 27 (90,0) 2 (6,7) 1 (3,3)	 29 (93,5) 2 (6,5) 0	 32 (97,0) 1 (3,0) 0
Dauer der Narkolepsie (Jahre) Median (Q1;Q3)	14,9 (8,8;24,8)	10,6 (7,8;17,9)	11,7 (5,3;19,8)
Multipler Schlaflatenztest[1] (Minuten) Mittelwert (SD)	n=18* 5,4 (2,0)	n=20* 3,7 (2,6)	n=20* 4,9 (2,4)
Assoziierte Symptome in der Vergangenheit, n (%) Kataplexie Schlafparalyse Halluzinationen automatisches Verhalten Dyssomnie	 24 (80,0) 15 (50,0) 19 (63,3) 9 (30,0) 14 (46,7)	 25 (80,6) 15 (48,4) 18 (58,1) 15 (48,4) 18 (58,1)	 27 (81,8) 22 (66,7) 21 (63,6) 16 (48,5) 20 (60,6)
Baseline ESS (Mittelwert aus V2 und V3) Mittelwert (SD)	18,9 (2,5)	17,8 (2,5)	18,5 ± 2,7)
Drogenmissbrauch oder Abhängigkeitserkrankung in der Vergangenheit, n (%)	0	0	0
BDI-SF zu V2[2] Mittelwert (SD)	n=10* 4,7 (4,2)	n=12* 4,4 (3,7)	n=8* 5,0 (4,7)
Baseline EQ-5D-VAS Mittelwert (SD)	64 (19,2)	65,3 (21,3)	58,7 (19,4)
Begleitende Therapie zu Studienbeginn, n[3] Citalopram Duloxetin[4] Escitalopram Flouxetin[5] Paroxetin Reboxetin Natriumoxibat[6] Venlafaxin[7]	 1 0 0 2 0 1 4 1	 1 1 0 2 1 0 2 6	 1 0 1 0 2 1 2 4

[1] Nur notwendig für Diagnosesicherung der Narkolepsie ohne Kataplexie (Faustregel zu Bewertung: MW < 5 min entspricht „krankhafter Schläfrigkeit, MW 5 bis 10 min entspricht diagnostischer Grauzone, MW 10 bis 20 min entspricht normaler Schläfrigkeit) [5].
[2] Hier gibt es nur Angaben von wenigen Teilnehmenden, da die schwere Depression bei HARMONY I noch kein konkretes Ausschlusskriterium war. Der BDI wurde zur Erfassung der Depressivität als Sicherheitsendpunkt verwendet.
[3] Stabile Dosis seit mindestens einem Monat, aus der Auflistung nur Natriumoxibat in Deutschland zugelassen (n=8).
[4] Plus ein weiterer Fall von Duloxetin-Einnahme in der Vergangenheit, nicht mehr zu Studienbeginn.
[5] Plus zwei weitere Fälle von Flouxetin-Einnahme in der Vergangenheit, nicht mehr zu Studienbeginn.

[6] Plus zwölf weitere Fälle von Natriumoxibat-Einnahme in der Vergangenheit, nicht mehr zu Studienbeginn.
[7] Plus fünf weitere Fälle von Venlafaxin-Einnahme in der Vergangenheit, nicht mehr zu Studienbeginn.

* Nur bei Abweichung von Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Personen angegeben.

Abkürzungen: BDI-SF: Beck Depression Inventory-Short Form; ESS: Epworth Sleepiness Scale; Q1: 25%-Quantil; Q3: 75%-Quantil; SD: Standardabweichung; V: Visite; VAS: visuelle Analogskala

Angaben zum Typ der Erkrankung (mit oder ohne Kataplexie) zu Beginn der Studie konnten nicht identifiziert werden.

Von den 31 Patientinnen und Patienten der Pitolisant-Gruppe erhielten acht eine stabile Dosis von 20 mg und 19 eine stabile Dosis von 40 mg Pitolisant. Jeweils zwei Personen erhielten die niedrigste Dosis von 5 mg oder hatten wechselnde Dosierungen. Die Teilnehmenden wurden vom Studienpersonal über die Anzahl der täglich einzunehmenden Kapseln aufgeklärt. Sie sollten sämtliche übrig gebliebene Studienmedikation zu jeder Visite mitbringen. Therapietreue wurde angenommen wenn 80 bis 120 % der verschriebenen Medikamente eingenommen wurden. Die Therapietreue wurde bei 93 % der IT-Population als gut bewertet. Gruppenunterschiede konnten nicht festgestellt werden (p = 0,940).

In vier Fällen wurden unerlaubte Begleitmedikationen weiter eingenommen (Clonazepam und Tramadol), aber als geringfügige Protokollverletzung bewertet.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation in HARMONY Ibis zu Beginn der Studie (EIT-Population)

HARMONY Ibis	**Placebo (n=32)**	**Pitolisant (n=67)**	**Modafinil (n=65)**
Alter (Jahren) Median (min;max)	42,5 (29;55)	37 (29;52)	43 (32;58)
Gewicht (kg) Mittelwert (SD)	80,7 (16,1)	79,9 (19,5)	78,5 (17,6)
Größe (cm) Mittelwert (SD)	167,6 (10,7)	170,4 (9,5)	168,5 (10,5)
BMI (kg/m^2) Mittelwert (SD)	28,8 (5,7)	27,4 (5,6)	27,6 (5,3)
Geschlecht, n (%) männlich	15 (46,9)	32 (47,8)	30 (46,2)
Ethnie (genetisch), n (%) kaukasisch/weiß schwarz asiatisch andere	 28 (87,5) 0 0 1 (3,1)	 60 (89,6) 0 0 7 (10,4)	 54 (83,1) 1 (1,5) 1 (1,5) 7 (10,8)
Dauer der Narkolepsie (Jahre) Median (min;max)	n=31* 11 (0;62)	n=66* 15 (0;47)	n=63* 10 (0;59)
Multipler Schlaflatenztest (Minuten) Mittelwert (SD)	n=23* 5,1 (4,0)	n=51* 4,7 (3,0)	n=55* 5,3 (4,7)
Drogenmissbrauch oder Abhängigkeitserkrankung in der Vergangenheit, n (%)	0	1 (1,5)	0

HARMONY Ibis	Placebo (n=32)	Pitolisant (n=67)	Modafinil (n=65)
Assoziierte Symptome in der Vergangenheit, n (%)			
Kataplexie	26 (81,3)	50 (74,6)	50 (76,9)
Schlafparalyse	22 (68,8)	30 (44,8)	34 (52,3)
Halluzinationen	20 (62,5)	35 (52,2)	36 (55,4)
automatisches Verhalten	13 (40,6)	23 (34,3)	21 (32,3)
Dyssomnie	10 (31,3)	27 (40,3)	16 (24,6)
Baseline ESS (Mittelwert aus V2 und V3)			
Mittelwert (SD)	18,2 (2,3)	18,2 (2,4)	18,1 (2,8)
Median (min;max)	18,5 (15;23)	18,5 (14;24)	17,5 (12;24)
Baseline EQ-5D-VAS	n=31*		n=64*
Mittelwert (SD)	66,2 (23)	65,1 (23,2)	71,5 (18,3)
Median (min;max)	74 (7,8;100)	70 (4;99)	75 (8;100)
BDI-SF			
Mittelwert (SD)	4,5 (4,2)	5,0 (4,1)	3,5 (3,3)
Median (min;max)	4 (0;15)	4 (0;14)	3 (0;14)
Mindestens ein begleitendes Medikament zu Studienbeginn, n (%)[1)]	9 (28,1)	20 (29,9)	19 (29,2)

[1)] Stabile Dosis seit mindestens einem Monat, Angaben zu den einzelnen Wirkstoffen konnten nicht identifiziert werden.

* Nur bei Abweichung von Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Personen angegeben.

Abkürzungen: BDI-SF: Beck Depression Inventory-Short Form; ESS: Epworth Sleepiness Scale; max: Maximum; min: Minimum; SD: Standardabweichung; V: Visite; VAS: visuelle Analogskala

Angaben zum Typ der Erkrankung (mit oder ohne Kataplexie) zu Beginn der Studie konnten nicht identifiziert werden.

In der Pitolisant-Gruppe haben 63 bis 75 % der Teilnehmenden eine Dosis von 20 mg pro Tag und 16 bis 24 % eine Dosis von 10 mg pro Tag erhalten. Zwei Personen blieben auf der niedrigen Dosis 5 mg pro Tag. Die Therapietreue wurde bei 98 % der EIT-Population als gut bewertet. Gruppenunterschiede konnten nicht festgestellt werden (p = 0,236).

In zwei Fällen wurden unerlaubte Begleitmedikationen weiter eingenommen (Bromazepam und Diazepam).

HARMONY CTP

Insgesamt wurden in HARMONY CTP 106 Menschen randomisiert. Weil in einem Fall nie eine Studienmedikation eingenommen wurde und dieser frühzeitig aus der Studie ausgeschlossen wurde, zählt die IT-Population 105 Personen. Von diesen haben 98 die Studie vollständig durchlaufen: Die Verteilung zwischen den Studiengruppen war ähnlich: 94 % in der Placebo-Gruppe und 93 % in der Pitolisant-Gruppe (siehe Abbildung 7).

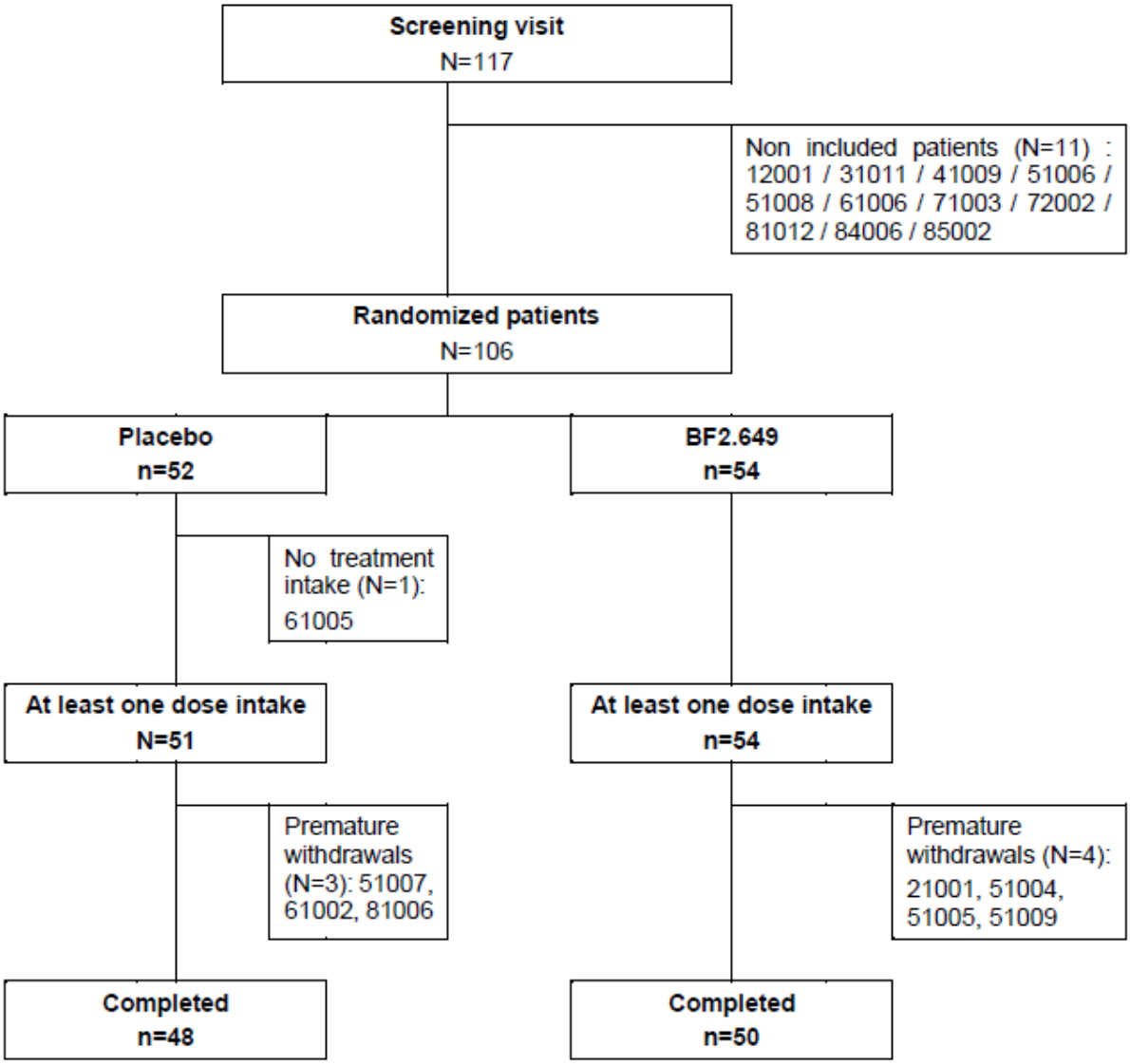

Abbildung 7: Patientenfluss der Studie HARMONY CTP

Beide Gruppen in HARMONY CTP waren in Bezug auf ihre demographischen Eigenschaften und ihren Gesundheitszustand zu Beginn der Studie vergleichbar. Der mittlere BDI-Wert lag bei 5,3 Punkten.

In Bezug auf die Narkolepsie (Dauer der Erkrankung, assoziierte Symptome) und Kataplexie waren beide Gruppen zu Beginn der Studie vergleichbar (siehe auch Abschnitt 2.6.3). Insgesamt nahmen acht Patientinnen und Patienten der Placebo-Gruppe und vier der Pitolisant-Gruppe zusätzliche Medikamente gegen die Kataplexie: Venlafaxin, Natriumoxibat, Escitalopram, Reboxebin und Fluoxetin. Davon ist nur Natriumoxibat in Deutschland zugelassen (n=1).

Zu Beginn der stabilen Behandlungsphase erhielten drei Viertel der Placebo-Gruppe und zwei Drittel der Pitolisant-Gruppe 40 mg der Studienmedikation. Die Therapietreue war insgesamt hoch. Eine Einnahme von 80 bis 120 % der verschriebenen Medikamente lag in beiden Gruppen zwischen 88 und 98 % zu jedem Erhebungszeitpunkt. Gruppenunterschiede waren nicht statistisch signifikant. ($p > 0,05$).

HARMONY III

Insgesamt 104 Menschen wurden in die Studie HARMONY III eingeschlossen. Davon haben 102 mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten (Sicherheitspopulation). Zwei Drittel (n=68) haben die 12-monatige Behandlungsphase vollständig durchlaufen. 34 Teilnehmende haben die Studie frühzeitig abgebrochen. Die Studienabbrüche erfolgten überwiegend in den ersten drei Monaten (31 von 34 Fällen). Die häufigsten Gründe für den Abbruch waren UE (22,4 %) und freiwilliger Rückzug der Einverständniserklärung (61,2 %). Von den 102 behandelten Fällen waren 86 noch nicht mit Pitolisant vorbehandelt.

Das Alter der Teilnehmenden in HARMONY III lag zwischen 18 und 69 Jahren, 44 % waren Männer. Die mittlere Dauer beim Multiplen Schlaflatenztest lag bei 5,2 Minuten, 74 % hatten Kataplexie-Anfälle in der Vergangenheit und mindestens 49 % hatten weitere assoziierte Narkolespsie-Symptome (Schlafparalyse, Halluzinationen, automatisches Verhalten, Dyssomnie). Bei Einschluss in die Studie bekamen 43 % eine medikamentöse Therapie zur Behandlung der exzessiven Tagesschläfrigkeit oder der Kataplexie-Anfälle (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Begleitmedikation zur Behandlung der Narkolepsie bei Einschluss in die Studie HARMONY III

Wirkstoffname[1)]	**ITT-Population (n=102)** *n (%)*
Gesamt	44 (43,1)
Indikation angegeben	43 (42,1)
Indikation nicht angegeben	1 (1,0)
Indikation Tagesschläfrigkeit (EDS)	
gesamt	28 (27,5)
Methylphenidat	16 (15,7)
Modafinil	14 (13,7)
Indikation Kataplexie	
gesamt	15 (14,7)
Venlafaxin	5 (4,9)
Modafinil	2 (2,0)
Natriumoxibat	8 (7,8)
Clomipramin	1 (1,0)
Indikation Dyssomnie	
gesamt	4 (3,9)
Melatonin	4 (3,9)

[1)] Nur Natriumoxibat, Methylphenidat und Clomipramin sind in Deutschland zur Behandlung der Narkolepsie zugelassen.

Der mittlere BDI-Wert bei Einschluss lag bei 4,6 Punkten. Für fast ein Fünftel (18 %) wurde eine Depression oder ein depressives Syndrom in der Vergangenheit diagnostiziert. Die maximal verabreichte Dosis von Pitolisant lag bei 40 mg pro Tag für 88 % der Patientinnen oder Patienten. Über die Hälfte der Teilnehmenden (56 %) nahm diese Dosis neun Monate und länger ein. Durchschnittlich waren etwa 90 % der Teilnehmenden therapietreu. Im Verlauf der 12-monatigen Behandlungsphase nahm die Hälfte (52 %) der Teilnehmenden neben Pitolisant eine Begleitmedikation zur Behandlung der Kataplexie ein: Methylphenidat (34 %), Modafinil (32 %), Venlafaxin (15 %) und Natriumoxibat (11 %).

2.6.2 Mortalität

Mortalität wurde im Rahmen der Sicherheit als Anzahl der Todesfälle während der Studien erhoben (siehe Tabelle 17).

2.6.3 Morbidität

Für die Studie HARMONY I werden immer die Ergebnisse aus den Analysen mit Daten der IT-Population dargestellt. Für die Studie HARMONY Ibis werden immer die Ergebnisse aus den Analysen mit Daten der EIT-Population dargestellt. Für die Bewertung, ob Nichtunterlegenheit vorliegt, werden die Ergebnisse der PP-Populationen beider Studien ergänzend abgebildet. Ergebnisse zum jeweils primären Endpunkt „Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels ESS“ sind für beide Studien in Tabelle 12 zusammengefasst. Die Resultate der Analysen zu sekundären Endpunkten sind den Tabellen 14 bis 16 zu entnehmen.

Endpunkt „Tagesschläfrigkeit mittels Epworth Sleepiness Scale (ESS)“

Der Endpunkt „Reduktion der Tagesschläfrigkeit“ war der primäre Endpunkt der Studien HARMONY I und HARMONY Ibis.

Tabelle 12: Ergebnisse zum ESS-Wert der Studien HARMONY I und HARMONY Ibis

Studie	**Placebo**	**Pitolisant**	**Modafinil**
Tagesschläfrigkeit mittels ESS *(primärer Endpunkt)*			
HARMONY I (IT-Population)	**(n=30)**	**(n=31)**	**(n=33)**
Baseline[1)] Mittelwert (SD)	18,9 (2,5)	17,8 (2,5)	18,5 (2,7)
Final[2)] Mittelwert (SD)	15,6 (4,7)	12,0 (6,2)	11,6 (6,0)
Änderung Baseline zu Final Mittelwert (SD) absolut %	-3,4 (4,2) -17,9	-5,8 (6,2) -32,4	-6,9 (6,2) -36,8
Behandlungseffekt adjustierte Differenz[3)] [95%-KI] p-Wert		-3,0 [-5,6;-0,4] 0,024	-
	-		0,12 [-2,5;2,7][4)5)] -
HARMONY Ibis (EIT-Population)	**(n=32)**	**(n=67)**	**(n=65)**
Baseline[1)] Mittelwert (SD)	18,2 (2,3)	18,2 (2,4)	18,1 (2,8)
Final[2)] Mittelwert (SD)	14,6 (5,8)	13,8 (5,4)	10,3 (6,1)
Änderung Baseline zu Final Mittelwert (SD) absolut %	-3,6 (5,6) -20,0	-4,5 (4,7) -25,1	-7,8 (5,9) -43,3
Behandlungseffekt adjustierte Differenz[3)] [95%-KI] p-Wert		-2,12 [-4,10;-0,14] 0,036	-
	-		-2,83 [-4,55;-1,10][4)6)] -

[1] Baseline: ESS (V2 + V3)/2 oder ESS (V1 + V3)/2 falls V2 fehlt oder ESS (V1 + V2)/2 falls V3 fehlt.
[2] Final: ESS (V6 +V7)/2 oder LOCF falls V7 fehlt.
[3] Lineares gemischtes Modell (für ESS-Baseline, Behandlung und Zentrum adjustiert)
[4] Bei der festgelegten Nichtunterlegenheitsgrenze von 2 Punkten muss die Hypothese der Nichtunterlegenheit von Pitolisant im Vergleich zu Modafinil abgelehnt werden, da die untere Grenze des KI der adjustierten Differenz diesen Grenzwert überschreitet.
[5] Ergebnisse der PP-Population (n=54): adjustierte Differenz -0,02; 95%-KI [-2,9;2,9].
[6] Ergebnisse der PP-Population (n=122): adjustierte Differenz -2,40; 95%-KI [-4,21;-0,58].

Abkürzungen: EIT: extended Intent-to-Treat; IT: Intent-to-Treat; LOCF: last observation carried forward; SD: Standard-abweichung; n: Patientenzahl, KI: Konfidenzintervall; V: Visite (entspricht Erhebungszeitpunkt)

Es wurden Sensitivitätsanalysen bezüglich der Auswertungspopulation und der Adjustierung im Modell durchgeführt. Die Sensitivitätsanalysen mit EIT- und PP-Populationen (Daten in Nutzenbewertung nicht dargestellt) in HARMONY I zeigten ähnliche Ergebnisse, für den Vergleich Pitolisant gegen Placebo wie auch für den Vergleich Pitolisant gegen Modafinil, wie die Ergebnisse der IT-Population. Dies gilt sowohl für die adjustierte Analyse unter Berücksichtigung neu erstellter Zentrums-Cluster wie auch für die unadjustierte Analyse. Es werden keine Daten zur adjustierten präspezifizierten Analyse unter Berücksichtigung der originären Zentren vorgelegt.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen in der Studie Harmony Ibis bezüglich der verschiedenen Auswertungspopulationen (EIT, IT, PP) sind ähnlich. Die Ergebnisse unterscheiden sich jedoch bezüglich der gewählten Adjustierung. Der signifikante Vorteil von Pitolisant gegenüber Placebo, der aus dem gemischten linearen Modell unter Berücksichtigung der neu erstellten Zentrums-Cluster resultiert, wird im gemischten linearen Modell unter Berücksichtigung der originären Zentren sowie in der Analyse ohne Adjustierung nicht bestätigt. In beiden Analysen zeigt sich kein statistisch signifikanter Vorteil von Pitolisant gegenüber Placebo (Daten in Nutzenbewertung nicht dargestellt). Beim Vergleich von Pitolisant gegenüber Modafinil zeigte sich unabhängig von der Adjustierung eine Überlegenheit von Modafinil gegenüber Pitolisant.

Die Responderanalysen zum Endpunkt „Reduktion der Tagesschläfrigkeit“ waren jeweils einer der sekundären Endpunkte der Studien HARMONY I und HARMONY Ibis.

Tabelle 13: Responderanalysen zum ESS-Wert der Studien HARMONY I und HARMONY Ibis

Studie	**Placebo**	**Pitolisant**	**Modafinil**
Responderanalyse ESS *(sekundärer Endpunkt)*			
HARMONY I (IT-Population)	**(n=30)**	**(n=31)**	**(n=33)**
ESS-Final ≤ 10, n (%)	4 (13,3)	14 (45,2)	15 (45,5)
Behandlungseffekt Relatives Risiko[1] [95%-KI] p-Wert		3,0 [1,1;7,7] 0,026	-
	-		1,1 [0,94;1,4] 0,908
HARMONY Ibis (EIT-Population)	**(n=32)**	**(n=67)**	**(n=65)**
ESS-Final ≤ 10, n (%)	14 (43,8)	46 (68,7)	50 (76,9)
Behandlungseffekt Relatives Risiko[1] [95%-KI] p-Wert		1,67[2] [1,15;2,44] 0,007	-
	-		1,10[2] [0,91;1,33] 0,331

[1] Poisson-Regression (für ESS-Baseline, Behandlung und Zentrum adjustiert)
[2] Umkehrwerte berechnet.

Abkürzungen: EIT: extended Intent-to-Treat; IT: Intent-to-Treat; n: Patientenzahl, KI: Konfidenzintervall

HARMONY CTP

Der Endpunkt „Reduktion der Tagesschläfrigkeit“ war einer der sekundären Endpunkte. Die mittleren ESS-Werte lagen bei Einschluss in die Studie bei 17,3 ± 3,2 (Placebo) und 17,4 ± 3,3 (Pitolisant). Nach Abschluss der Behandlung wurden 15,4 ± 5 (Placebo) und 12 ± 5,4 Punkte (Pitolisant) erreicht. Als Behandlungseffekt errechnete sich eine Differenz von -3,41 Punkten (95%-KI: [-4,95;-1,87], p < 0,0001). Auch in dieser Studie war der Anteil der Personen mit einem ESS-Wert von maximal 10 Punkten am Ende der Behandlungsphase in der Pitolisant-Gruppe signifikant größer im Vergleich zu Placebo (18 % Responder mit Placebo vs. 39 % mit Pitolisant; p = 0,035).

HARMONY III

Der Endpunkt „Reduktion der Tagesschläfrigkeit“ war einer der sekundären Endpunkte. Die mittlere Veränderung der ESS-Werte zwischen Studieneinschluss (16,4 Punkte) und Behandlungsende (12,1 Punkte) liegt in dieser Studie bei etwa -4,3 Punkten. Der Wirkstoff wurde durchschnittlich 315 Tage (etwa 10,5 Monate) lang eingenommen. Insgesamt erreichen die Patientinnen und Patienten am Ende der Behandlungsphase um etwa 12 Punkte verbesserte ESS-Werte.

Endpunkt „Häufigkeit und Schwere der Narkolepsie-Symptome mittels Schlaftagebuch“

Im Verlauf der Studie HARMONY Ibis erfolgte eine Änderung des Studienprotokolls insofern, dass aus den erhobenen Daten der Schlaftagebücher zu Narkolepsie-Symptomen nur die Informationen zur Häufigkeit von Kataplexien analysiert wurden. In Tabelle 14 können daher nur Daten aus der Studie HARMONY I dargestellt werden. Auch hier wurde vom Studienprotokoll abgewichen: Der pU verzichtet auf die geplanten Gruppenvergleiche und legt lediglich Ergebnisse beschreibender Analysen vor.

Zu den Kataplexie-Raten wurden in beiden Studien vergleichende Analysen durchgeführt, jedoch ausschließlich mit Daten jener Populationen, die bei Einschluss in die Studie Kataplexien hatten (siehe Tabelle 15).

Tabelle 14: Ergebnisse zu Häufigkeit und Dauer der Narkolepsie-Symptome der Studie HARMONY I (IT-Population)

HARMONY I	Placebo (n=30)	Pitolisant (n=31)	Modafinil (n=33)
Unvermeidbare Tagesschlafanfälle und schwere Schläfrigkeit (pro Tag)			
Baseline			
Mittelwert (SD)	1,52 (1,04)	1,83 (1,29)	1,71 (1,67)
Median (Q1;Q3)	1,33 (0,75;2,00)	1,67 (0,75;2,92)	1,29 (0,38;2,29)
Final			
n	28*	30*	31*
Mittelwert (SD)	1,46 (1,37)	1,32 (1,34)	1,35 (1,54)
Median (Q1;Q3)	1,00 (0,43;2,29)	0,93 (0,33;1,83)	0,71 (0,33;2,14)
Dauer unvermeidbarer Tagesschlafanfälle und schwerer Schläfrigkeit (Stunden pro Tag)			
Baseline			
Mittelwert (SD)	0,05 (0,04)	0,07 (0,04)	0,06 (0,05)
Median (Q1;Q3)	0,04 (0,01;0,07)	0,07 (0,04;0,11)	0,04 (0,02;0,10)
Final			
n	28*	30*	31*
Mittelwert (SD)	0,04 (0,03)	0,04 (0,04)	0,04 (0,05)
Median (Q1;Q3)	0,04 (0,01;0,06)	0,02 (0,01;0,08)	0,03 (0,01;0,06)

HARMONY I	Placebo (n=30)	Pitolisant (n=31)	Modafinil (n=33)
Dauer des Nachtschlafs (Stunden pro Tag)			
Baseline			
Mittelwert (SD)	0,36 (0,05)	0,38 (0,06)	0,35 (0,05)
Median (Q1;Q3)	0,34 (0,32;0,40)	0,36 (0,33;0,40)	0,36 (0,33;0,38)
Final			
n	28*	30*	31*
Mittelwert (SD)	0,36 (0,03)	0,36 (0,05)	0,36 (0,08)
Median (Q1;Q3)	0,36 (0,34;0,38)	0,36 (0,34;0,38)	0,35 (0,32;0,41)
Tägliche Kataplexie-Raten (komplett und partiell)[1)]			
Baseline			
Mittelwert (SD)	0,43 (0,74)	0,79 (1,53)	0,76 (1,68)
Median (Q1;Q3)	0 (0;0,29)	0,13 (0;0,75)	0,09 (0;0,78)
Final			
n	28*	30*	31*
Mittelwert (SD)	0,68 (1,66)	0,28 (1,11)	0,65 (1,62)
Median (Q1;Q3)	0 (0;0,43)	0 (0;0)	0 (0;0,25)
Tägliche Schlafparalyse-Raten			
Baseline			
Mittelwert (SD)	0,1 (0,24)	0,07 (0,24)	0,21 (0,22)
Median (Q1;Q3)	0 (0;0,07)	0 (0;0)	0 (0;0,14)
Final			
n	28*	30*	31*
Mittelwert (SD)	0,03 (0,11)	0,01 (0,05)	0,08 (0,34)
Median (Q1;Q3)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)
Tägliche Halluzinationen-Rate			
Baseline			
Mittelwert (SD)	0,32 (1,17)	0,05 (0,14)	0,15 (0,37)
Median (Q1;Q3)	0 (0;0,11)	0 (0;0)	0 (0;0,05)
Final			
n	28*	30*	31*
Mittelwert (SD)	0,36 (1,86)	0,01 (0,06)	0,07 (0,22)
Median (Q1;Q3)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)

[1)] Die tägliche Kataplexie-Rate wurde aus dem Quotienten der Anzahl der Kataplexie-Attacken in einer bestimmten Periode und der Anzahl der Tage dieser Periode berechnet.

* Nur bei Abweichung von Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Personen angegeben.

Abkürzungen: IT: Intent-to-Treat; n: Patientenzahl, Q1: 25%-Quantil ; Q3: 75%-Quantil; SD: Standardabweichung

HARMONY CTP

Die Anzahl der Tage mit Halluzinationen verringerte sich unter Pitolisant signifikant im Vergleich zu Placebo (Verhältnis der durchschnittlichen Anzahl an Haluzinationen[2] = 0,58; 95%-KI: [0,34;0,99]; p = 0,050). Die Dauer nächtlicher Wachphasen verringerte sich in beiden Gruppen. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant. Weitere Informationen aus den Schlaftagebüchern werden auch in dieser Studie nicht ausgewertet.

[2] Anmerkung: Original lautet „adjusted ratio rate (rR)“ definiert als: Verhältnis der durchschnittlichen Anzahl an Ereignissen in der Pitolisant-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe.

HARMONY III

Unvermeidbare Tagesschlafanfälle verringern sich im Verlauf der Studie von 1,4 zu 1,0 um 0,4 Ereignisse pro Tag. Die Dauer verkürzt sich von 51,7 zu 35,1 Minuten um 16,6 Minuten pro Tag. Die Anzahl der partiellen Kataplexie-Anfälle pro Tag reduzierte sich im Verlauf der Studie von 0,8 zu 0,3 Ereignissen um 0,5. Totale Kataplexien konnten von 0,3 auf 0,1 Ereignisse pro Tag reduziert werden. Die Häufigkeiten täglicher Halluzinationen und Schlafparalysen verändern sich kaum: weniger 0,06 und weniger 0,1 als zu Beginn der Studie. Nächtliches Erwachen reduziert sich zum Ende der Studie von 2,0 auf 1,6 um 0,4 Ereignisse pro Tag. Die Dauer der Wachphasen in der Nacht verkürzt sich kaum (von 0,74 auf 0,65 Stunden). Alle dargestellten Ergebnisse sind arithmetische Mittelwerte. Die Mediane weichen häufig ab (Daten nicht gezeigt).

Endpunkt „Häufigkeit der Kataplexien mittels Schlaftagebuch“

Die Häufigkeit und Schwere von Kataplexie-Anfällen wurden durch tägliche Angaben zu partiellen und totalen Kataplexien im Schlaftagebuch erfasst. Die Analysen der Studien HARMONY I und HARMONY Ibis reduzieren sich auf die Subgruppen der Populationen, die zu Beginn der Studie bereits mindestens einen Kataplexie-Anfall hatten oder bei denen im Verlauf der Behandlung Kataplexien auftraten (siehe Tabelle 15).

Das war der primäre Endpunkt der Studie HARMONY CTP, in die nur Menschen mit Narkolepsie mit Kataplexie eingeschlossen waren (siehe unten).

Tabelle 15: Ergebnisse zu Kataplexie-Raten der Studien HARMONY I und HARMONY Ibis (hier nur Subgruppen mit Kataplexie-Anfällen)

Studie	**Placebo**	**Pitolisant**	**Modafinil**
Tägliche[1] Kataplexie-Raten (komplett und partiell)			
HARMONY I	**(n=14)**	**(n=20)**	**(n=23)**
Baseline geometrischer Mittelwert[2]	0,43	0,52	0,40
Final geometrischer Mittelwert[2]	0,39	0,18	0,26
Verhältnis der geometrischen Mittelwerte (Final/Baseline)	0,92	0,35	0,64
Behandlungseffekt Relatives Risiko[3] [95%-KI] p-Wert		0,38 [0,16;0,93] 0,034	-
	-		0,54 [0,24;1,23] 0,138
HARMONY Ibis	**(n=5)**	**(n=12)**	**(n=14)**
Baseline Mittelwert (SD)[4]	1,25 (1,09)	0,84 (1,03)	n=13* 0,87 (0,80)
Final Mittelwert (SD)[4]	1,85 (2,13)	1,69 (4,49)	0,79 (1,46)
Änderung Baseline zu Final Mittelwert (SD) absolut	0,59 (1,16)	0,85 (3,75)	-0,33 (1,02)
Behandlungseffekt adjustierte Differenz[5] [95%-KI]		-1,00 [-2,12;0,128] 0,077	-

p-Wert	-	0,05 [-0,55;0,65] 0,865

[1)] Die tägliche Kataplexie-Rate wurde aus dem Quotienten der Anzahl der Kataplexie-Attacken in einer bestimmten Periode und der Anzahl der Tage dieser Periode berechnet.
[2)] Fehlende Werte (keine Ereignisse) wurden durch 0,5/Anzahl der Tage ersetzt.
[3)] Quasi-Poisson-Regressionsmodell (adjustiert für Werte zu Beginn der Studie und Behandlung).
[4)] Imputation fehlender Werte nicht berichtet.
[5)] Lineares gemischtes Modell (für Kataplexien zu Beginn der Studie, Behandlung und Zentrum adjustiert).

* Nur bei Abweichung von Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Personen angegeben.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Patientenzahl; SD: Standardabweichung;

Zur Auswahl der unterschiedlichen Imputationsmethoden und Analysemodelle in beiden Studien konnten in den Unterlagen des Herstellerdossiers keine Begründungen identifiziert werden.

HARMONY CTP

Der Endpunkt „Kataplexien“ war der primäre Endpunkt der Studie. Die Hauptanalyse der IT-Population zeigte eine Verbesserung der Pitolisant-Gruppe am Ende der Behandlungsperiode in Bezug auf die Rate wöchentlicher Kataplexie-Anfälle. Die geometrischen Mittelwerte bei Einschluss in die Studie ergaben sich aus den erfassten Mittelwerten der Wochen 1 und 2 und lagen in der Placebo-Gruppe bei 7,31 und in der Pitolisant-Gruppe bei 9,15. Bis zum Ende der Behandlung verringerten sich die Raten auf 6,79 unter Placebo und 3,28 unter Pitolisant. Der Gruppenunterschied wurde in einem nichtlinearen gemischten Modell (adjustiert für Kataplexien zu Beginn der Studien, Behandlung und Zentrum) als Verhältnis der Raten bei Behandlungsende berechnet und betrug 0,512 (95%-KI: [0,435;0,603], $p < 0,0001$).

HARMONY III

In dieser Studie waren keine zusätzlichen Analysen zum Endpunkt geplant.

Endpunkt: Gesundheitszustand mittels visueller Analogskala des EQ-5D

Analysen mit Daten aus dem EQ-5D waren im Studienprotokoll geplant, wurden aber als Post-hoc-Analysen gekennzeichnet und in ergänzenden Unterlagen dem Studienbericht beigelegt (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Ergebnisse zur VAS des EQ-5D der Studien HARMONY I und HARMONY Ibis

Studie	Placebo	Pitolisant	Modafinil
Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS			
HARMONY I (IT-Population)	**(n=30)**	**(n=31)**	**(n=33)**
Baseline[1)] n[2)] Mittelwert (SD)	 29 64,0 (19,2)	 65,3 (21,3)	 32 58,7 (19,4)
Final[3)] n[2)] Mittelwert (SD)	 25 70,2 (17,7)	 26 73,8 (17,8)	 27 72,6 (16,5)
Änderung Baseline zu Final n[2)] Mittelwert (SD), absolut Mittelwert (SD), in %	 24 3,0 (5,3) 4,8 (8,9)	 26 8,9 (21,7) 43,0 (119,6)	 27 13,5 (19,6) 50,7 (130,0)
Behandlungseffekt adjustierte Differenz[4)] [95%-KI] p-Wert	 -	5,0 [-2,40;12,3] 0,1817	- 1,7 [-6,4;9,7] 0,6774
HARMONY Ibis (EIT-Population)	**(n=32)**	**(n=67)**	**(n=65)**
Baseline[1)] n[2)] Mittelwert (SD)	 31 66,2 (23,0)	 65,1 (23,2)	 64 71,5 (18,3)
Final[3)] n[2)] Mittelwert (SD)	 29 69,9 (24,3)	 61 70,3 (24,3)	 62 76,9 (18,2)
Änderung Baseline zu Final n[2)] Mittelwert (SD), absolut Mittelwert (SD), in %	 29 3,7 (14,5) 9,8 (38,3)	 61 5,7 (15,5) 16,5 (49,4)	 62 5,8 (13,1) 10,9 (25,2)
Behandlungseffekt adjustierte Differenz[4)] [95%-KI] p-Wert	 -	3,5 [-3,0;10,1] 0,2853	- -1,0 [-5,8;3,9] 0,6953

[1)] Baseline = Visite 3.
[2)] Nur bei Abweichungen von der IT-Anzahl angegeben.
[3)] Final = Visite 7.
[4)] Lineares gemischtes Modell (für ESS-Baseline und Zentrum adjustiert).

Abkürzungen: (E)IT: (extended) Intent-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Patientenzahl, SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala

HARMONY CTP

Auch in dieser Studie zeigten sich im Gruppenvergleich zwischen Pitolisant und Placebo keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Punktzahl auf der visuellen Analogskala des EQ-5D.

HARMONY III

Beim Gesundheitszustand gemessen mit der EQ-5D-VAS zeigte sich in der einarmigen Studie ein Anstieg um durchschnittlich 6,8 Punkte. Am Ende der 12-monatigen Behandlungsphase lag der mittlere Wert bei 72,4.

2.6.4 Lebensqualität

Daten zu Endpunkten, die der Kategorie Lebensqualität zuzuordnen wären, wurden in den Pitolisant-Studien nicht erhoben.

2.6.5 Subgruppenanalysen

Die Untersuchung der Effekte in bestimmten Subgruppen war in beiden Studien nicht vorgesehen und wurde im Herstellerdossier nicht vorgelegt.

2.6.6 Sicherheit

In diesem Abschnitt werden die Sicherheitsergebnisse der Studien HARMONY I und HARMONY Ibis in Tabellen dargestellt. Entgegen der Angaben in den Studienprotokollen wurden andere Analyse-Populationen herangezogen. In HARMONY I wurden zwei Populationen (EIT und IT) für die Auswertung verwendet. In HARMONY Ibis gibt es im Studienbericht eine Sicherheits-population, die alle Teilnehmenden einschließt, die jemals eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben (siehe Tabelle 17). Im Text werden ergänzend Informationen zu den Studien HARMONY CTP und HARMONY III zusammengefasst.

Tabelle 17: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der verblindeten Behandlungsphasen der Studien HARMONY I und HARMONY Ibis

Patienten mit mindestens einem…	**Placebo**	**Pitolisant**	**Modafinil**
HARMONY I (IT-Population)[1)]	**(n=30)**	**(n=31)**	**(n=33)**
UE[2)], n (%)	18 (60,0)	19 (61,3)	23 (69,7)
schwere UE, n (%)	1 (3,3)	2 (6,5)	6 (18,2)
Effektschätzer Relatives Risiko[4)] [95%-KI]		k.A.[1)]	-
p-Wert	-	k.A.[1)]	
SUE, n (%)	1 (3,3)	2 (6,5)	2 (6,1)
Effektschätzer Relatives Risiko[4)] [95%-KI]		k.A.[1)]	-
p-Wert	-	k.A.[1)]	
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%)	4 (13,3)	0	4 (12,1)
Effektschätzer Absolute Risikodifferenz[4)] [95%-KI]		k.A.[1)]	-
p-Wert	-	k.A.[1)]	
UE, das zum Tod führte, n (%)	0	0	0

Patienten mit mindestens einem…	Placebo	Pitolisant	Modafinil
HARMONY Ibis (Sicherheitspopulation)	**(n=33)**	**(n=67)**	**(n=65)**
UE[6)], n (%)	13 (39,4)	34 (50,7)	31 (47,7)
schwere UE, n (%)	0	11 (16,4)	5 (7,7)
Effektschätzer Relatives Risiko[4)] [95%-KI] p-Wert	-	-	-
	-	2,13 [1,10;4,12] 0,024	
SUE, n (%)	0	0	0
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%)	1 (3,0)	5 (7,5)	2 (3,1)
Effektschätzer Relatives Risiko[4)] [95%-KI] p-Wert	2,46 [0,44;13,8] 0,305		-
	-	2,43 [0,88;6,71] 0,088	
UE, das zum Tod führte, n (%)	0	0	0

[1)] Wie im Studienprotokoll geplant, wurden die Analysen zu UE im Studienbericht für die IT-Population dargestellt. Hier fehlen jedoch die Effektschätzer für die Gruppenvergleiche. Diese wurden post hoc mit Daten der EIT-Population durchgeführt. Diese enthält eine zusätzliche Person in der Pitolisant-Gruppe, die aber nie eine Dosis des Wirkstoffes eingenommen hat.
[2)] Hier UE mit Beginn an oder nach Visite 3 (Ende der Basisperiode) entspricht TEAE (vgl. Fußnote 6)
[3)] Eigene Berechnungen für IT-Population.
[4)] Poisson-Regression (Zentrum adjustiert).
[5)] Lineares gemischtes Modell (Zentrum adjustiert).
[6)] Hier „treatment emergent adverse event“ (TEAE).

Abkürzungen: IT: Intent-to-Treat; (S)UE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se

Art der unerwünschten Ereignisse

In Tabelle 18 und den folgenden Abschnitten wird die Art der dokumentierten UE beschrieben.

Tabelle 18: Zusammenfassung der UE nach Systemorganklasse und Preferred Term bei mindestens 4 Patientinnen oder Patienten der Studien HARMONY I und HARMONY Ibis

MedDRA-Systemorganklasse, Preferred Term	Placebo *n (%)*	Pitolisant[1)] *n (%)*	Modafinil *n (%)*
HARMONY I (IT-Population)	**(n=30)**	**(n=31)**	**(n=33)**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**2 (6,7)**	**6 (19,4)**	**11 (33,3)**
Schmerzen im Oberbauch	0 (0,0)	1 (3,2)	3 (9,1)
Diarrhoe	0 (0,0)	1 (3,2)	4 (12,1)
Übelkeit	2 (6,7)	2 (6,5)	1 (3,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**6 (20,0)**	**6 (19,4)**	**5 (15,2)**
Influenza	2 (6,7)	0 (0,0)	2 (6,1)
Erkrankungen des Nervensystems	**8 (26,7)**	**13 (41,9)**	**10 (30,3)**
Schwindelgefühl	0 (0,0)	1 (3,2)	4 (12,1)
Kopfschmerzen	6 (20,0)	11 (35,5)	6 (18,2)

MedDRA-Systemorganklasse, Preferred Term	Placebo *n (%)*	Pitolisant[1)] *n (%)*	Modafinil *n (%)*
HARMONY Ibis (Sicherheitspopulation)	**(n=33)**	**(n=67)**	**(n=65)**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**5 (15,2)**	**13 (19,4)**	**7 (10,8)**
Schmerzen im Oberbauch	1 (3,0)	2 (3,0)	2 (3,1)
Diarrhoe	2 (6,1)	2 (3,0)	2 (3,1)
Übelkeit	1 (3,0)	4 (6,0)	1 (1,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**3 (9,1[1)])**	**5 (7,5)**	**10 (15,4)**
Nasopharyngitis	1 (3,0)	4 (6,0)	4 (6,2)
Fieber	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
Erkrankungen des Nervensystems	**7 (21,2)**	**18 (26,9)**	**14 (21,5)**
Kataplexie	1 (3,0)	3 (4,5)	2 (3,1)
Schwindelgefühl	2 (6,1)	4 (6,0)	1 (1,5)
Kopfschmerzen	5 (15,2)	10 (14,9)	6 (9,2)
Somnolenz	0 (0,0)	3 (4,5)	2 (3,1)
Psychiatrische Erkrankungen	**4 (12,1)**	**11 (16,4)**	**7 (10,0)**
Schlafstörung	2 (6,1)	3 (4,5)	0 (0,0)

[1)] Eigene Berechnung der Prozentangabe nach Plausibilitätsprüfung des Originals.

Schwere unerwünschte Ereignisse

In der Pitolisant-Gruppe von HARMONY I wurden Gewichtszunahme, abdominale Beschwerden und Hordeolum (Gerstenkorn) als schwere UE angegeben. In HARMONY Ibis waren es Kataplexien, Schlafstörungen und Oberbauchschmerzen, die als schwer bewertet wurden.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Als SUE wurden in der Pitolisant-Gruppe der Studie HARMONY I Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts dokumentiert. In HARMONY Ibis wurden keine SUE dokumentiert.

Zu einem Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation führende unerwünschte Ereignisse

In der Pitolisant-Gruppe der Studie HARMONY I musste niemand die Therapie wegen UE abbrechen. Die fünf Teilnehmenden der Pitolisant-Gruppe in HARMONY Ibis berichteten depressive Symptome, Angst, Nervosität, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Halluzinationen, Kataplexie, Schläfrigkeit, Muskelschmerzen und Bauchschmerzen.

Vom pU beschriebene unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Obwohl nicht als UE von besonderem Interesse ausgewiesen, wurden in beiden Studien, neben Laboruntersuchungen wie dem Elektrokardiogramm, Depression (mittels BDI-SF) und Entzugserscheinungen (gemäß DSM-IV) erfasst und berichtet. Die Rationale für die Erfassung der Depressivität als Sicherheitsendpunkt wurde in HARMONY I und HARMONY Ibis nicht erläutert. Für die Erfassung der Entzugserscheinungen gibt es Hinweise auf das bekannte Risiko aus der Anwendung von Psychostimulanzien und Amphetaminen.

Depressivität mittels BDI-SF

Der BDI-SF mit 13 Fragen erfasst die Schwere der Symptome der Depression, wie Hoffnungslosigkeit und Reizbarkeit, Wahrnehmungen, wie Schuld oder das Gefühl bestraft zu werden, sowie körperliche Symptome, wie Müdigkeit, Gewichts- und Libidoverlust. Der beste Zustand wird mit 0 bis 4 Punkten bewertet (keine oder nur minimale Depression) und der schlechteste Zustand mit ≥ 16 Punkten (schwere Depression). Es handelt sich um ein häufig verwendetes Erhebungsinstrument, welches für die Anwendung im Rahmen klinischer Studien ausreichend validiert ist. Er wurde in HARMONY I zum Erhebungszeitpunkt V1, zu Baseline (V2) und nach der Auswaschphase (V8) erhoben. In HARMONY Ibis wurde das Instrument zusätzlich bei Behandlungsbeginn (V3), zu Erhebungszeitpunkt V5, am Ende der Behandlungsphase (V7 oder letzte Studienvisite) und zum Erhebungszeitpunkt V8 angewendet. Die Ergebnisse des BDI-SF wurden in HARMONY I zwischen Basisperiode und Ende der Behandlungsphase (V7) und in HARMONY Ibis zwischen Basisperiode und Ende der Absetzungsphase (V8) verglichen.

Entzugserscheinungen nach DSM-IV

Die Untersuchung des möglichen Auftretens eines amphetaminähnlichen Entzugssyndroms wurde in den Protokollen für die Woche nach dem Absetzen der Studienmedikation geplant. 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. Über die Validität des verwendeten Instruments und die einzelnen Ereignisse als Surrogatendpunkte für ein Entzugserscheinungssyndrom konnten im Herstellerdossier keine Informationen identifiziert werden. Das Auftreten von Entzugserscheinungen wurde in HARMONY I in einem persönlichen klinischen Interview zum Erhebungszeitpunkt V8 beurteilt, wobei die einwöchige Behandlung mit Placebo bewertet wurde. In HARMONY Ibis wurden Entzugserscheinungen bei einem Telefoninterview drei Tage nach dem Ende der Behandlung beurteilt und in einem persönlichen klinischen Interview an Visite 8 (63 Tage nach Randomisierung) bestätigt und aufgezeichnet, wobei ebenfalls die einwöchige Behandlung mit Placebo bewertet wurde.

Tabelle 19: Zusammenfassung der Ergebnisse zu den UE Depressivität und Entzugserscheinungen der Studien HARMONY I und HARMONY Ibis

Studie	Placebo	Pitolisant	Modafinil	p-Wert[1)]
Depressivität mittels BDI-SF				
HARMONY I (IT-Population)	**(n=30)**	**(n=31)**	**(n=33)**	
Visite 1 n Mittelwert (SD)	 10 4,4 (3,1)	 12 4,6 (4,0)	 8 5,9 (4,8)	0,698
Visite 8 n Mittelwert (SD)	 8 2,6 (2,5)	 9 3,3 (3,1)	 5 5,6 (6,5)	0,415
HARMONY Ibis (Sicherheitspopulation)	**(n=33)**	**(n=67)**	**(n=65)**	
Visite 3 n* Mittelwert (SD)	 32 4,5 (4,3)	 5,0 (4,1)	 62 3,7 (3,3)	0,157
Visite 7 n Mittelwert (SD)	 30 3,5 (3,7)	 61 3,1 (3,6)	 61 2,4 (2,9)	0,231

Studie	Placebo	Pitolisant	Modafinil	p-Wert[1)]
Entzugserscheinungen nach DSM-IV zu Visite 8, n (%)				
HARMONY I (IT Population)	**(n=30)**	**(n=31)**	**(n=33)**	
Dysphorie	0 (0)	1 (3,8)	4 (14,3)	0,033
Fatigue	3 (12,0)	10 (38,5)	12 (42,9)	0,018
lebhafte und unangenehme Träume	1 (4,0)	3 (11,5)	4 (14,3)	0,222
Schlaflosigkeit und Schlafsucht	3 (12,0)	10 (38,5)	9 (32,1)	0,115
erhöhter Appetit	0 (0)	0 (0)	2 (7,1)	0,094
psychomotorische Retardierung oder Agitation	0 (0)	1 (3,8)	3 (10,7)	0,076
HARMONY Ibis (Sicherheitspopulation)	**(n=33)**	**(n=67)**	**(n=65)**	
Dysphorie	3 (9,1)	1 (1,5)	3 (4,6)	0,153
Fatigue	4 (12,1)	10 (14,9)	6 (9,2)	0,551
lebhafte und unangenehme Träume	3 (9,1)	3 (4,5)	4 (6,2)	0,639
Schlaflosigkeit und Schlafsucht	3 (9,1)	14 (20,9)	13 (20,0)	0,292
erhöhter Appetit	1 (3,0)	2 (3,0)	5 (7,7)	0,571
psychomotorische Retardierung oder Agitation	1 (3,0)	2 (3,0)	1 (1,5)	0,840

[1)] Cochran-Mantel-Haenszel-Test

* Nur bei Abweichung von originaler Gruppengröße angegeben.

Weitere sicherheitsrelevante Informationen

Hier werden ergänzend Informationen zu den Studien HARMONY CTP und HARMONY III zusammengefasst.

HARMONY CTP

Insgesamt berichteten 35 Patientinnen oder Patienten (33 %) der Sicherheitspopulation (n=105) 66 UE nach Beginn der Behandlungsphase. In der Placebo-Gruppe waren es 16 Personen (31 %) die 30 UE berichteten. In der Pitolisant-Gruppe waren 19 Personen (35 %) betroffen und berichteten 36 UE (p = 0,528). In einem Fall der Pitolisant-Gruppe führte schwere Übelkeit zum Abbruch der Therapie. Alle weiteren UE waren von geringer bis moderater Intensität. Die betroffenen Systemorganklassen waren in beiden Gruppen gleich. Am häufigsten traten psychiatrische und neurologische Beschwerden auf. Als Preferred Terms wurden in der Pitolisant-Gruppe häufig Kopfschmerzen, Reizbarkeit, Angst und Übelkeit berichtet. In dieser Studie wurden keine Todesfälle oder schwerwiegenden Fälle UE berichtet. Die Werte des BDI-SF nehmen in beiden Gruppen im Verlauf der Studie ab. Der Gruppenunterschied ist nicht statistisch signifikant (p = 0,064 aus linearem gemischten Modell). Die Häufigkeiten der berichteten Entzugserscheinungen waren in beiden Gruppen ähnlich.

HARMONY III

Pitolisant wurde während der 12-monatigen einarmigen Behandlungsphase insgesamt gut vertragen. Die mittlere Expositionsdauer lag für in der Gruppe der therapienaiven Personen bei 248 und in der ATU-Gruppe bei 678 Tagen. Gut die Hälfte der Teilnehmenden (n=56) berichtete insgesamt 150 UE. Die häufigsten Beschwerden waren Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Angst,

Gewichtszunahme und Depression (zwischen 10 und 5 % aller UE). Dabei wurde ein Fall von Kopfschmerzen als schwer bewertet. Ein Fall schwerer Schlaflosigkeit wurde dokumentiert. Fälle von Angst waren mild bis moderat. Die Gewichtszunahmen mit weniger 5 kg wurden als moderat bewertet. Ein Fall schwerer Gewichtszunahme (mehr als 20 kg) ist aufgetreten. Im Vergleich zu Beginn der Studie zeigte sich insgesamt keine Zunahme der Depressivität gemessen mit dem BDI-SF. Weitere als schwer bewertete Beschwerden der Systemorganklasse „psychiatrische Erkrankungen“ waren verminderte Libido und vorzeitiger Samenerguss, bei den „Erkrankungen des Nervensystems“ zusätzlich Migräne. In acht Fällen wurde die Behandlung mit Pitolisant dauerhaft unterbrochen, in neun Fällen zeitweise. Neben den oben genannten Beschwerden führten hier allergische Reaktionen und Halluzinationen zum Abbruch. Elf Menschen berichteten SUE. Es handelte sich um Depression, Schlaganfall, Lungenkarzinom, Schwangerschaft, Fehlgeburt, Trapezektomie, psychotische Störung und Pilonidalzyste. Todesfälle wurden in HARMONY III nicht berichtet.

3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

In diesem Abschnitt werden die oben aufgezeigten Informationen diskutiert. Die vorgelegten Daten und Informationen sollen die Beantwortung folgender Fragestellung unterstützen:

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Pitolisant in der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie, zu bewerten?

3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Pitolisant

In die HARMONY-Studien konnten Erkrankte eingeschlossen werden, die eine diagnostisch gesicherte Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie hatten. Zu den Anteilen der Fälle mit Kataplexien zu Beginn der Studien HARMONY I und HARMONY Ibis konnten keine Informationen identifiziert werden. Dargestellte Subgruppen, die zu Beginn der Studien bereits mindestens einen Kataplexie-Anfall hatten oder bei denen im Verlauf der Behandlung Kataplexien auftraten, waren unterschiedlich groß. In HARMONY I waren es 57 Fälle (60 %) und in HARMONY Ibis nur 31 Fälle (19 %). Im Vergleich dazu hatten 74 % Kataplexie-Anfälle in der Vergangenheit vor Beginn von HARMONY III. Die Studie HARMONY CTP untersuchte die Wirkung von Pitolisant ausschließlich bei Menschen mit Narkolepsie und Kataplexien in der Vergangenheit.

Dass einige der in die Studie eingeschlossenen Personen im Verlauf der Studien gleichzeitig erlaubte Begleitmedikationen zur Behandlung der Narkolepsie oder Kataplexie einnahmen, ist vom zugelassenen Anwendungsgebiet für Pitolisant nicht ausgeschlossen. Infolgedessen gab es in allen HARMONY-Studien Teilnehmende mit stabilen Begleitmedikationen. Dabei handelt es sich nur bei Natriumoxibat, Methylphenidat und Clomipramin um Therapien, die in Deutschland zur Behandlung der Narkolepsie zugelassen sind (siehe auch Tabelle 9 und Tabelle 11). Das betrifft in HARMONY I insgesamt 8 Personen (9 %), die Natriumoxibat eingenommen haben. Für HARMONY Ibis konnten dazu keine Detailinformationen identifiziert werden. In HARMONY CTP gab es einen Fall von gleichzeitiger Natriumoxibat-Einnahme. In HARMONY III kamen Methylphenidat (17 %), Modafinil (17 %) und Natriumoxibat (8 %) in Kombination zum Einsatz.

Vom pU wurde insbesondere die Gabe von Pitolisant zusätzlich zu Natriumoxybat in der Zulassungsstudie HARMONY IV untersucht. Natriumoxybat ist in Deutschland zur Behandlung der Narkolepsie mit Kataplexie bei Erwachsenen zugelassen. Es handelt sich bei HARMONY IV um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie der Phase III. Ziel war, die Überlegenheit von Pitolisant gegenüber Placebo, jeweils als Add-on zu einer während der Studie patienten-individuell stabil gehaltenen Dosis Natriumoxybat, zu belegen. Die Behandlungsdauer in der Studie betrug acht Wochen. Entsprechend der Fallzahlberechnung für den primären Endpunkt der Studie – Veränderung der exzessiven Tagesschläfrigkeit (EDS) – wurden 48 Menschen (26 Pitolisant vs. 22 Placebo) eingeschlossen. Mit Ausnahme eines Falles berichteten alle in die Studie eingeschlossenen Personen von Kataplexien in ihrer Krankheitsgeschichte. Zwei Mitglieder der Placebo-Gruppe beendeten die Studie vorzeitig. Ungefähr 81 % der mit Pitolisant behandelten Patientinnen und Patienten erhielten eine maximale Dosis von 40 mg, 11 % erhielten maximal 20 mg und 8 % maximal 10 mg der Studienmedikation. Die Veränderung der EDS zwischen Baseline und Ende der Behandlung gemessen mittels ESS betrug in der Pitolisant-Gruppe im Durchschnitt -2,6 Punkte (SD: 3,6) und in der Placebo-Gruppe -2,1 Punkte (SD: 3,0). Der Gruppenunterschied mittels nichtparametrischer ANCOVA war statistisch nicht signifikant (p = 0,595). Die Teilnehmenden der Pitolisant-Gruppe hatten schlechtere Werte zu Beginn der Studie (16,0 Punkte) als die der Placebo-Gruppe (14,7 Punkte). Bezüglich der sekundären Endpunkte aus dem Schlaftagebuch

und der EQ-5D-VAS ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die durchschnittliche Dauer starker Müdigkeit verringerte sich unter Gabe von Pitolisant signifikant stärker als unter Gabe von Placebo (Pitolisant: -0,80 Minuten, Placebo: -0,13 Minuten; p = 0,033). In beiden Studienarmen traten keine Todesfälle, SUE oder Studienab-brüche aufgrund von UE auf. Entzugserscheinungen traten in vier Fällen nach Absetzen von Pitolisant und in einem Fall nach Absetzen von Placebo auf. Gemäß der deskriptiv berichteten Daten fiel die Verringerung des BDI-SF im Vergleich zu Baseline in der Pitolisant-Gruppe stärker aus als in der Placebo-Gruppe. Ein Test auf Signifikanz wurde nicht durchgeführt.

Die einzelnen Stichproben unterscheiden sich zusätzlich insofern, dass, im Gegensatz zum erforderlichen ESS-Wert von 14 Punkten in den pivotalen Studien, in den supportiven Studien 12 Punkte ausreichend für einen Einschluss waren.

Insgesamt sind die Ergebnisse aller oben dargestellten HARMONY-Stichproben für die Bewertung des Zusatznutzens verwendbar.

3.2 Design und Methodik der Studien HARMONY I und HARMONY Ibis

Als randomisierte, doppelblinde Studien mit aktivem Komparator haben die Studien HARMONY I und HARMONY Ibis ein geeignetes Design für den Nachweis eines Zusatznutzens. Die ausgewählten statistischen Methoden können ebenfalls als adäquat bewertet werden.

In den Studienberichten gibt es einige Unklarheiten, die Mängel in der Durchführung der Studien vermuten lassen. Diese Ungenauigkeiten betreffen die Festlegung der Nichtunterlegenheitsgrenze (NIM), die Analyse-Populationen und die Berichterstattung der Ergebnisse.

In einem hierarchischen Testablauf wurde in HARMONY I und HARMONY Ibis nach Beleg der Überlegenheit von Pitolisant gegenüber Placebo die Nichtunterlegenheit von Pitolisant gegenüber Modafinil untersucht. Diese Hypothesen bezogen sich jeweils auf den primären Endpunkt Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels ESS. Aufgefallen ist, dass die geplante statistische Analyse von Überlegenheit gegenüber Modafinil erst zum Ende der Studie HARMONY I in eine Nichtunterlegenheits-Analyse geändert wurde (siehe Abschnitt 2.4). Die Angaben der dazu benötigten NIM liegen in den verschiedenen Dokumenten des Herstellerdossiers zwischen -1 und 3. Für die Fallzahlplanung wurde in beiden Studienprotokollen die Grenze 1,5 in den Berechnungen berücksichtigt. Für die Herleitung gibt es nur in HARMONY Ibis einen Literaturverweis. In diesem Aufsatz wurde auf Effektschätzer aus einer offenen, einfach verblindeten, unkontrollierten Studie mit 22 Patientinnen und Patienten und einer placebokontrollierten Studie mit 27 Teilnehmenden zurückgegriffen. In beiden Stichproben kam als Intervention Pitolisant zum Einsatz [6]. Die Analysen dienten der Ableitung eines minimalen relevanten Unterschiedes zur Interpretation der ESS-Ergebnisse (siehe Diskussion zum Endpunkt in Tabelle 6). Hierbei soll eine individuelle Responderschwelle festgelegt werden, die nicht zur Bewertung des Unterschiedes zwischen den Gruppen dient. In der Regel sollte der Punktschätzer des kleinstmöglichen Nutzens der Standardtherapie aus RCTs die Grenzsetzung begründen. Die angegebene Quelle ist für den hier verfolgten Zweck nicht geeignet. In den Studienberichten und Analysen liegen die Angaben zu den zu testenden NIM zwischen -1 und 3. Eine Rationale findet sich nur im Studienbericht zu HARMONY I für die 2 Punkte als NIM. Demnach basiert die Schätzung der Nichtunterlegenheitsgrenze auf Metaanalysen historischer Studien mit Modafinil. Literaturverweise dazu gibt es nicht. Die EMA hat für Ihre Bewertung die 2 Punkte als NIM verwendet. Für die Nutzenbewertung wird

diesem Vorgehen gefolgt, auch wenn diese Grenze aus den Angaben im Herstellerdossier nicht ausreichend beurteilt werden konnte.

In der Studie Harmony Ibis wurden Zentren als zufälliger Effekt im präspezifizierten linearen gemischten Modell berücksichtigt. Da die drei Behandlungsarme innerhalb einiger originärer Zentren ungleich verteilt waren, wurde im statistischen Analyseplan nach Kenntnis der Daten festgelegt, dass die 36 originären Zentren 5 zufällig erstellten Zentrums-Clustern zugewiesen werden. Eine Rationale für die Beschränkung auf 5 Cluster – im Vergleich zu einer anderen Anzahl – wird nicht gegeben. Daher ist nicht nachvollziehbar, ob und wie sich die Ergebnisse mit der Wahl einer anderen Anzahl verändert hätten. Mit Berücksichtigung der originären Zentren konnte kein signifikanter Vorteil von Pitolisant gegenüber Placebo bezüglich des primären Endpunkts ESS im präspezifizierten statistischen Modell gezeigt werden. Die Abweichung des Punktschätzers betrug 18 % im Vergleich zum Modell unter Berücksichtigung der zufällig erstellten Zentrums-Cluster. Dies hätte zur Folge, dass gemäß hierarchischem Testen kein Test auf Nichtunterlegenheit von Pitolisant gegenüber Modafinil hätte folgen dürfen. Im Studienbericht wurde sich allerdings primär auf die Ergebnisse bezogen, die unter Berücksichtigung der neu erstellten Zentrums-Cluster zustande kamen. Es ist fraglich, ob durch die Berücksichtigung der 5 neu erstellten Zentrums-Cluster die ursprüngliche Rationale einer Berücksichtigung von Zentrumseffekten umgesetzt wurde.

In der Studie Harmony I sollten Zentren ebenfalls im präspezifizierten linearen gemischten Modell als zufälliger Effekt berücksichtigt werden. Es wurden allerdings keine Ergebnisse bezüglich des primären Endpunkts ESS für dieses Modell unter Berücksichtigung der Anzahl an originären Zentren berichtet. Die dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf 4 erstellte Zentrums-Cluster. Die Verteilung der drei Behandlungsarme auf diese erstellten Zentrums-Cluster wird nicht dargestellt. Die Rationale der Wahl dieser Anzahl an Zentrums-Cluster wird nicht genannt und es ist unklar, wie die Zuteilung der originären Zentren auf die erstellten Zentrums-Cluster erfolgte (zufallsbasiert oder nach Kriterien, wie z. B. demographischen Variablen). Wie in Studie Harmony Ibis ist auch in Studie Harmony I fraglich, ob durch die Berücksichtigung der neu erstellten Zentrums-Cluster die ursprüngliche Rationale einer Berücksichtigung von Zentrumseffekten umgesetzt wurde.

Wie im Studienprotokoll geplant, wurden die Analysen zu UE im Studienbericht von HARMONY I für die IT-Population dargestellt. Hier fehlen jedoch die Effektschätzer für die Gruppenvergleiche. Diese wurden post hoc mit Daten der EIT-Population durchgeführt. Diese enthält eine zusätzliche Person in der Pitolisant-Gruppe, die aber nie eine Dosis des Wirkstoffes eingenommen hat. Im Studienbericht von HARMONY Ibis gibt es Analyse-Populationen, die zuvor nicht geplant waren oder eine andere Definition hatten. Neu ist eine Sicherheitspopulation, da für eine Person die Diagnose Narkolepsie nicht bestätigt wurde. Die Daten zur Bewertung der Sicherheit wurden aber herangezogen, da sie/er die Studienmedikation erhalten hat. Verändert ist die IT-Population, da eine Person ausgeschlossen wurde, obwohl sie eine Dosis des Wirkstoffes erhalten und mindestens einen Wert nach Beginn der Studie angegeben hatte.

Die Berichterstattung der Ergebnisse fällt durch nicht plausible Angaben und durch das Fehlen erhobener Daten auf. So entspricht die Angabe einer mittleren Dauer von 0,35 bis 0,38 Stunden Nachtschlaf in der Studie HARMONY I wahrscheinlich nicht der Realität (siehe Endpunkt Tabelle 14). Die Änderung Baseline zu Final des Gesundheitszustandes (EQ-5D-VAS) in der Placebo-Gruppe von HARMONY I scheint ebenfalls wenig plausibel (siehe Tabelle 16). Bei der Bewertung der Angaben zur Sicherheit sind insbesondere in HARMONY Ibis mögliche Tippfehler aufgefallen. Diese Betrafen die Größe der Placebo-Gruppe (n=30 oder 32 statt korrekt 33) oder die Angaben

zur Häufigkeit von Infektionen und parasitären Erkrankungen (siehe Tabelle 18). Im Verlauf der Studie HARMONY Ibis erfolgte eine Änderung des Studienprotokolls insofern, dass aus den erhobenen Daten der Schlaftagebücher zu Narkolepsie-Symptomen nur die Informationen zu Kataplexie-Raten analysiert wurden. Über die Hintergründe der Entscheidung oder auch den Zeitpunkt konnten keine Informationen identifiziert werden. In beiden Studien wurden Teile der vorab geplanten Analysen post hoc durchgeführt und liegen als ergänzende Dokumente zum Studienbericht vor. Insgesamt ist die Möglichkeit einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung nicht vollständig auszuschließen.

Das vergleichbare Studiendesign und die vergleichbaren Einschlusskriterien für die Studie legen die Möglichkeit einer Metaanalyse der patientenindividuellen Daten nahe. Im Herstellerdossier konnten lediglich im EPAR Hinweise auf eine durchgeführte Metaanalyse identifiziert werden. Hier konnte die Überlegenheit von Pitolisant gegenüber Placebo erneut dargestellt werden. Angaben zum Vergleich Pitolisant mit Modafinil gibt es nicht [3]. Von einer Metaanalyse aus den aggregierten Daten wurde abgesehen, da die Patientinnen und Patienten unterschiedliche Dosierungen des Wirkstoffes erhalten haben. Weiterhin gibt es Hinweise auf Verschiedenheiten zwischen den Stichproben, die sich anhand der Häufigkeit der Kataplexien und der Nebenwirkungen sowie unterschiedlicher Anteile von Fällen mit stabiler Kombinationstherapie zeigen.

Insgesamt fehlt es für die Bewertung des Zusatznutzens vor allen Dingen an Daten zur Lebensqualität der Betroffenen. Insbesondere deshalb, da die Therapie beim Krankheitsbild Narkolepsie an der Störungswahrnehmung der Betroffenen orientiert ist.

Die beschriebenen Unklarheiten in den Studienberichten haben insgesamt keinen wesentlichen Einfluss auf die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens.

Die supportive Studie HARMONY CTP ist wegen des fehlenden aktiven Komparators weniger für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet. Der Eindruck der ergebnisgesteuerten Berichterstattung entsteht auch hier durch ungeplante Subgruppenanalysen oder teilweise nicht dargestellten Ergebnissen (Schlaftagebücher und EQ-5D). Aus HARMONY III können keine unverzerrten Schlüsse in Bezug auf die Wirksamkeit gezogen werden: offenes Design, fehlender Vergleichsarm, gleichzeitige Gabe von Psychostimulanzien, Einschluss von therapienaiven und vortherapierten Patientinnen und Patienten. Dennoch zeigen sich ähnliche Effekte und Sicherheitsergebnisse unter Alltagsbedingungen, in längerer routinemäßiger Anwendung im Vergleich zu den kontrollierten Studien.

3.3 Wirksamkeit

In diesem Abschnitt werden die oben dargestellten Ergebnisse unter Berücksichtigung der oben formulierten Anmerkungen zu Design und Methodik der Studien bewertet.

Mortalität

Mortalität wurde im Rahmen der Sicherheit als Anzahl der Todesfälle während der Studien erhoben. Todesfälle wurden in den HARMONY-Studien nicht berichtet.

Morbidität

Als patientenrelevante Endpunkte der Kategorie Morbidität wurden Tagesschläfrigkeit, Häufigkeit und Schwere der Narkolepsie-Symptome und der Gesundheitszustand berücksichtigt.

Primärer Endpunkt (HARMONY I, Ibis und IV) –Tagesschläfrigkeit mittels ESS

In den pivotalen Studien HARMONY I und HARMONY Ibis konnte jeweils die Überlegenheit von Pitolisant im Vergleich zu Placebo gezeigt werden, welches die Untersuchung der Nichtunterlegenheit im Vergleich zu Modafinil erlaubte. In beiden Studien konnte die Nichtunterlegenheit nicht belegt werden. Die Modafinil-Gruppen erreichten sogar höhere Verbesserungen als die Pitolisant-Gruppen (siehe Tabelle 12).

In den supportiven Studien HARMONY CTP und HARMONY III werden in den Pitolisant-Armen ähnlich hohe Veränderungen erreicht. In HARMONY IV werden im Pitolisant-Arm geringere Verbesserungen erzielt. In HARMONY CTP ließ sich auch die statistisch signifikante Überlegenheit von Pitolisant gegenüber Placebo abbilden. In HARMONY IV wurde dieses Ergebnis nicht erreicht.

Die Ergebnisse der ergänzenden Responderanalyse (weniger als 10 Punkte nach Abschluss der Behandlung) verhalten sich wie die primären Analysen zum Endpunkt (siehe Tabelle 13).

Primärer Endpunkt (HARMONY CTP) – tägliche Kataplexie-Raten

Häufigkeit und Schwere von Kataplexie-Anfällen (partiell oder total) wurden über die Angaben in Schlaftagebüchern erfasst. In der supportiven Studie HARMONY CTP war Pitolisant dem Placebo in Bezug auf die Reduktion der täglichen Kataplexie-Raten signifikant überlegen.

In den pivotalen und weiteren supportiven Studien waren die Ergebnisse in gemischten Populationen (mit und ohne Kataplexie) nur in HARMONY I zugunsten von Pitolisant im Vergleich zu Placebo ausgefallen (siehe Tabelle 15). Aus allen anderen Vergleichen (auch gegen Placebo) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Weitere Endpunkte – Häufigkeit und Schwere der Narkolepsie-Symptome

In den Schlaftagebüchern wurden zudem die durchschnittliche Anzahl an und Dauer von am Tage vorkommenden unbeabsichtigten Schlafanfällen und Episoden starker Müdigkeit, die Häufigkeit von Halluzinationen, die Häufigkeit der Schlafparalysen sowie die Anzahl und Dauer des nächtlichen Erwachens und die Gesamtdauer der nächtlichen Schlafzeit erfasst.

In den pivotalen Studien wurden keine Analysen zum Gruppenvergleich durchgeführt (siehe Tabelle 14). Zu beobachten ist eine deskriptive Reduktion der Häufigkeit von Tagesschlafanfällen und Schlafparalysen in allen Gruppen. Die Dauer der Tagesschlafanfälle nimmt ab. Die Daten zu den Raten an Halluzinationen zu Beginn der Studie sind sehr unterschiedlich. In der Placebo-Gruppe gibt es hier sogar eine Zunahme.

In den supportiven Studien konnten ähnliche Veränderungen der Symptome beobachtet werden. Die Vergleichbarkeit ist teilweise eingeschränkt durch unterschiedliche Maßeinheiten (Minuten und Stunden), durch Zusammenfassung und Trennung von partiellen und totalen Kataplexien und durch das Fehlen der Angaben zu bestimmten Endpunkten.

Insgesamt ist abgesehen von der Kritik an der Validität der Daten die Einschätzung der klinischen Relevanz der Ergebnisse schwierig.

Weitere Endpunkte – Gesundheitszustand anhand der visuellen Analogskala des EQ-5D

In keiner der Studien zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede bei den untersuchten Gruppenunterschieden der Selbsteinschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes.

3.3.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Im Vergleich zu Placebo ist der Wirkstoff in Bezug auf die Tagesschläfrigkeit überlegen. Im Vergleich mit dem aktiven Komparator Modafinil verschwindet der Effekt. Die Nichtunterlegenheit im Vergleich zu Modafinil in Bezug auf die Tagesschläfrigkeit konnte nicht belegt werden. In Bezug auf die Kataplexie-Raten zeigen die Ergebnisse von Pitolisant im Vergleich zu Placebo nicht über alle Studien hinweg Überlegenheit. Soweit eine Einschätzung möglich ist, verändern sich die Narkolepsie-Symptome numerisch in eine positive Richtung. Diese Veränderungen tragen aber nicht zu einer unterschiedlichen und/oder verbesserten Einschätzung des Gesundheitszustandes der Betroffenen bei.

3.4 Lebensqualität

Daten zu Endpunkten, die der Kategorie Lebensqualität zuzuordnen wären, wurden in den Pitolisant-Studien nicht erhoben.

3.5 Sicherheit

Die Anteile der Menschen, die unter der Therapie mit Pitolisant UE berichten, liegen in den kontrollierten HARMONY-Studien zwischen 35 und 61 %. In der unkontrollierten Langzeitbeobachtung HARMONY III liegt der Anteil bei 55 %. Die Anteile schwerer UE liegen zwischen 3 und 16 % in den kontrollierten Studien. In HARMONY III waren 15 Menschen (15 %) von schweren UE betroffen. SUE waren insgesamt selten. Von zwei Fällen (7 %) in HARMONY I wurde berichtet und von elf Fällen (11 %) in HARMONY III. Therapieabbrüche wegen UE gab es in HARMONY Ibis (5 Fälle, 8 %), in HARMONY CTP (1 Fall, 2 %) und in HARMONY III (8 Fälle, 8 %). Es gab in allen Studien keine Todesfälle.

Am häufigsten traten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen auf. Es gab Berichte von Kataplexien, Schlafstörungen, Schläfrigkeit, Halluzinationen, depressive Symptome, Angst oder Fatigue. Hier ist die Abgrenzung zwischen Symptom oder UE erschwert. Informationen darüber, wie die Bewertung jeweils erfolgte und/oder wie Doppelzählungen vermieden werden sollten, konnten in den Unterlagen des Herstellerdossier nicht identifiziert werden.

3.5.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Da die berichteten UE häufig auch als Symptome der Erkrankung auftreten oder als Komorbiditäten bekannt sind, ist die Bewertung insgesamt schwierig. Die Fallzahlen sind insgesamt gering, aber die Anteile unterscheiden sich zwischen den einzelnen Studien nicht unerheblich. Die EMA kommt in der Bewertung der Sicherheitsergebnisse zu dem Schluss, dass das Sicherheitsprofil von Pitolisant zum Wirkstoffmechanismus passt und akzeptabel für Menschen mit Nakolepsie ist. Dem Bericht zufolge wurde keines der Ereignisse als großes Sicherheitsproblem bewertet und die einzelnen Ereignisse waren durch Anpassungen der Dosis gut zu bewerten. Für die verbleibenden Unsicherheiten wird die EMA die Ergebnisse einer Studie zur Langzeitüberwachung nach Zulassung berücksichtigen. [3]

4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pitolisant sollte durch eine Ärztin oder einen Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Schlafstörungen durchgeführt werden.

5. Zusammenfassung der Bewertung

Pitolisant ist zugelassen für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie. Die Nutzenbewertung von Pitolisant basiert sowohl auf den zulassungsbegründenden Studien HARMONY I und HARMONY Ibis als auch auf ergänzenden Informationen weiterer Zulassungsstudien. Es handelt sich bei den pivotalen Studien HARMONY I und HARMONY Ibis um randomisierte, doppelblinde placebo- und aktivkontrollierte Studien. Die supportive Studie HARMONY CTP war randomisiert, doppelblind und placebokontrolliert. HARMONY III ist eine einarmige Langzeitbeobachtungsstudie.

Die Ergebnisse der Studien HARMONY I und HARMONY Ibis werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Pitolisant ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 20: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse

Endpunkt		Effekt
Morbidität		
Tagesschläfrigkeit mittels ESS		
HARMONY I	Adjustierte Differenz [95%-KI]1):	
vs. Placebo	-3,0 [-5,6 ;-0,4]; p = 0,024	↑
vs. Modafinil	0,12 [-2,5;2,7]	↔*
HARMONY Ibis	Adjustierte Differenz [95%-KI][1)]:	
vs. Placebo	-2,12 [-4,10;-0,14]; p = 0,036	↑
vs. Modafinil	-2,83 [-4,55;-1,10]	↓
Responderanalyse (ESS)		
HARMONY I	Relatives Risiko [95%-KI][2)]:	
vs. Placebo	3,0 [1,1;7,7]; p = 0,026	↑↑
vs. Modafinil	1,1 [0,94;1,4]; p = 0,908	↔
HARMONY Ibis	Relatives Risiko [95%-KI][2)]:	
vs. Placebo	1,67 [1,15;2,44]; p = 0,007	↑↑
vs. Modafinil	1,10 [0,91;1,33]; p =0,331	↔
Kataplexie-Rate		
HARMONY I	Relatives Risiko [95%-KI][3)]:	
vs. Placebo	0,38 [0,16;0,93]; p = 0,034	↑↑
vs. Modafinil	0,54 [0,24;1,23]; p = 0,138	↔
HARMONY Ibis	Adjustierte Differenz [95%-KI][4)]:	
vs. Placebo	-1,00 [-2,12;0,128]; p = 0,077	↔
vs. Modafinil	0,05 [-0,55;0,65]; p = 0,865	↔

Endpunkt		Effekt

Häufigkeit und Dauer der Narkolepsie-Symptome[5)]

HARMONY I	Placebo (n=30)	Pitolisant (n=31)	Modafinil (n=33)	
Unvermeidbare Tagesschlafanfälle und schwere Schläfrigkeit (pro Tag)				-
Baseline				
Mittelwert (SD)	1,52 (1,04)	1,83 (1,29)	1,71 (1,67)	
Median (Q1;Q3)	1,33 (0,75;2,00)	1,67 (0,75;2,92)	1,29 (0,38;2,29)	
Final				
n[6)]	28	30	31	
Mittelwert (SD)	1,46 (1,37)	1,32 (1,34)	1,35 (1,54)	
Median (Q1;Q3)	1,00 (0,43;2,29)	0,93 (0,33;1,83)	0,71 (0,33;2,14)	
Dauer unvermeidbarer Tagesschlafanfälle und schwerer Schläfrigkeit (Stunden pro Tag)				-
Baseline				
Mittelwert (SD)	0,05 (0,04)	0,07 (0,04)	0,06 (0,05)	
Median (Q1;Q3)	0,04 (0,01;0,07)	0,07 (0,04;0,11)	0,04 (0,02;0,10)	
Final				
n[6)]	28	30	31	
Mittelwert (SD)	0,04 (0,03)	0,04 (0,04)	0,04 (0,05)	
Median (Q1;Q3)	0,04 (0,01;0,06)	0,02 (0,01;0,08)	0,03 (0,01;0,06)	
Dauer des Nachtschlafs (Stunden pro Tag)				-
Baseline				
Mittelwert (SD)	0,36 (0,05)	0,38 (0,06)	0,35 (0,05)	
Median (Q1;Q3)	0,34 (0,32;0,40)	0,36 (0,33;0,40)	0,36 (0,33;0,38)	
Final				
n[6)]	28	30	31	
Mittelwert (SD)	0,36 (0,03)	0,36 (0,05)	0,36 (0,08)	
Median (Q1;Q3)	0,36 (0,34;0,38)	0,36 (0,34;0,38)	0,35 (0,32;0,41)	
Tägliche Kataplexie-Raten (komplett und partiell)[7)]				-
Baseline				
Mittelwert (SD)	0,43 (0,74)	0,79 (1,53)	0,76 (1,68)	
Median (Q1;Q3)	0 (0;0,29)	0,13 (0;0,75)	0,09 (0;0,78)	
Final				
n[6)]	28	30	31	
Mittelwert (SD)	0,68 (1,66)	0,28 (1,11)	0,65 (1,62)	
Median (Q1;Q3)	0 (0;0,43)	0 (0;0)	0 (0;0,25)	
Tägliche Schlafparalyse-Raten				-
Baseline				
Mittelwert (SD)	0,1 (0,24)	0,07 (0,24)	0,21 (0,22)	
Median (Q1;Q3)	0 (0;0,07)	0 (0;0)	0 (0;0,14)	
Final				
n[6)]	28	30	31	
Mittelwert (SD)	0,03 (0,11)	0,01 (0,05)	0,08 (0,34)	
Median (Q1;Q3)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	
Tägliche Halluzinationen-Rate				-
Baseline				
Mittelwert (SD)	0,32 (1,17)	0,05 (0,14)	0,15 (0,37)	
Median (Q1;Q3)	0 (0;0,11)	0 (0;0)	0 (0;0,05)	
Final				
n[6)]	28	30	31	
Mittelwert (SD)	0,36 (1,86)	0,01 (0,06)	0,07 (0,22)	
Median (Q1;Q3)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	

Endpunkt		Effekt
EQ-5D-VAS		
HARMONY I	Adjustierte Differenz [95%-KI][8]:	
vs. Placebo	5,0 [-2,4;12,3]; p = 0,1817	↔
vs. Modafinil	1,7 [-6,4;9,7]; p = 0,6774	↔
HARMONY Ibis	Adjustierte Differenz [95%-KI][8]:	
vs. Placebo	3,5 [-3,0;10,1]; p = 0,2853	↔
vs. Modafinil	-1,0 [-5,8;3,9]; p = 0,6953	↔
Sicherheit		

Harmony I[9]	**Placebo (n=30)** *n (%)*	**Pitolisant (n=31)** *n (%)*	**Modafinil (n=33)** *n (%)*	
UE	18 (60,0)	19 (61,3)	23 (69,7)	-
Schwere UE[10]	1 (3,3)	2 (6,5)	6 (18,2)	-
SUE[10]	1 (3,3)	2 (6,5)	2 (6,1)	-
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte[10]	4 (13,3)	0	4 (12,1)	-
UE, das zum Tod führte	0	0	0	-

Harmony Ibis	**Placebo (n=33)** *n (%)*	**Pitolisant (n=67)** *n (%)*	**Modafinil (n=65)** *n (%)*	
UE	13 (39,4)	34 (50,7)	31 (47,7)	-
Schwere UE	0	11 (16,4)	5 (7,7)	
		Pitolisant vs. Modafinil: RR [95%-KI][11]: 2,13 [1,10;4,12]; p = 0,024		↓↓
SUE	0	0	0	-
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	1 (3,0)	5 (7,5)	2 (3,1)	
	Pitolisant vs. Placebo: RR [95%-KI]11): 2,46 [0,44;13,8]; p = 0,305			↔
		Pitolisant vs. Modafinil: RR [95%-KI][11]: 2,43 [0,88;6,71]; p = 0,088		↔
UE, das zum Tod führte	0	0	0	-

* Eine Nichtunterlegenheit von Pitolisant gegenüber Modafinil konnte nicht gezeigt werden.

[1] Lineares gemischtes Modell (für ESS-Baseline, Behandlung und Zentrum adjustiert).
[2] Poisson-Regression (für ESS-Baseline, Behandlung und Zentrum adjustiert).
[3] Quasi-Poisson-Regressionsmodell (adjustiert für Werte zu Beginn der Studie und Behandlung).
[4] Lineares gemischtes Modell (für Kataplexien zu Beginn der Studie, Behandlung und Zentrum adjustiert).
[5] Es wurden nur desktiptive Daten dargestellt. Ein Test auf Signifikanz wurde nicht durchgeführt.
[6] Nur bei Abweichung von Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Personen angegeben.
[7] Die tägliche Kataplexie-Rate wurde aus dem Quotienten der Anzahl der Kataplexie-Attacken in einer bestimmten Periode und der Anzahl der Tage dieser Periode berechnet.
[8] Lineares gemischtes Modell (für ESS-Baseline und Zentrum adjustiert).
[9] Ein Test auf Signifikanz wurde für die IT-Population nicht durchgeführt.
[10] Wie im Studienprotokoll geplant, wurden die Analysen zu UE im Studienbericht für die IT-Population dargestellt. Hier fehlen jedoch die Effektschätzer für die Gruppenvergleiche. Diese wurden post hoc mit Daten der EIT-Population durchgeführt. Diese enthält eine zusätzliche Person in der Pitolisant-Gruppe, die aber nie eine Dosis des Wirkstoffes eingenommen hat.
[11] Poisson-Regression (Zentrum adjustiert).

Abkürzungen: EIT: extended Intent-to-Treat; EQ-5D: EuroQuol-5 Dimension; ESS: Epworth Sleepiness Scale; IT: Intent-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Patientenzahl; SD: Standardabweichung; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se; VAS: visuelle Analogskala

Referenzen

1. **Daniels E, King MA, Smith IE, Shneerson JM.** Health-related quality of life in narcolepsy. J Sleep Res 2001;10:75-81.
2. **Dologiet.** Anafranil 10 mg, Anafranil 25 mg, Anafranil 75 mg retard [online]. 02.2015. [Zugriff: 14.10.2016]. URL: http://www.fachinfo.de/pdf/000124.
3. **European Medicines Agency (EMA).** Assessment report - Wakix (International non-proprietary name: pitolisant) Procedure No. EMEA/H/C/002616/0000 [online]. EMA: London (GBR); 2015. [Zugriff: 17.05.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002616/WC500204749.pdf.
4. **European Medicines Agency (EMA).** Produktinformation - Wakix - EMEA/H/C/002616 [online]. 13.04.2016. London (GBR): EMA; 2016. [Zugriff: 24.06.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002616/WC500204746.pdf.
5. **Johns MW.** 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. J Sleep Res 2000;9:5-11.
6. **Lehert P.** 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 [unveröffentlicht]. 2010.
7. **Neuraxpharm Arzneimittel.** Modafinil-neuraxpharm 100 mg, Modafinil-neuraxpharm 200 mg [online]. 06.2014. [Zugriff: 12.10.2016]. URL: https://imedikament.de/modafinil-neuraxpharm-100-mg-tabletten#fachinformation.
8. **Nishino S, Sakurai E, Nevsimalova S, Yoshida Y, Watanabe T, Yanai K, et al.** Decreased CSF histamine in narcolepsy with and without low CSF hypocretin-1 in comparison to healthy controls. Sleep 2009;32(2):175-180.
9. **Novartis Pharma.** Ritalin 10 mg Tabletten [online]. Oktober 2014. [Zugriff: 12.10.2016]. URL: http://www.fachinfo.de/pdf/002958.
10. **Schwartz JC.** The histamine H3 receptor: from discovery to clinical trials with pitolisant. Br J Pharmacol 2011;163(4):713-721.
11. **Thorpy MJ.** Update on therapy for narcolepsy. Curr Treat Options Neurol 2015;17(5):347.
12. **UCB Pharma.** Xyrem 500 mg/ml Lösung zum Einnehmen [online]. September 2015. [Zugriff: 12.10.2016]. URL: http://www.fachinfo.de/pdf/013032.