Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Solriamfetol (Sunosi®)

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd.

Modul 4 A

Verbesserung der Wachheit und Reduktion der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 15.05.2020

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis 5
Abbildungsverzeichnis 15
Abkürzungsverzeichnis 18
4 Modul 4 – allgemeine Informationen 21
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 A 22
4.2 Methodik 35
4.2.1 Fragestellung 35
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 42
4.2.3 Informationsbeschaffung 49
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 49
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 49
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 50
4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA 52
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 53
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 53
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 55
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 55
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 56
4.2.5.3 Meta-Analysen 66
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 68
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 69
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 70
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 75
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 75
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 78
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 82
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 84
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 86
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 102
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 103
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT 104
4.3.1.3.1.1 ESS-Gesamtscore – RCT 107
4.3.1.3.1.2 Schlaflatenzzeit mittels MWT – RCT 125

4.3.1.3.1.3 Patient Global Impression of change (PGIc) – RCT 137
4.3.1.3.1.4 Clinical Global Impression of change (CGIc) - RCT 149
4.3.1.3.1.5 SF-36v2 – RCT 153
4.3.1.3.1.6 FOSQ-10 – RCT 161
4.3.1.3.1.7 EuroQol (EQ-5D-5L) – RCT 165
4.3.1.3.1.8 Unerwünschte Ereignisse – RCT 172
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 202
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT 207
4.3.2 Weitere Unterlagen 209
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien – Indirekter Vergleich Population Narkolepsie ohne Kataplexie 209
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 209
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 209
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 212
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 216
4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA 218
4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten 219
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 219
4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulation 219
4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotential auf Studienebene 230
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 232
4.3.2.1.3.1 ESS-Gesamtscore – indirekte Vergleiche aus RCT 232
4.3.2.1.3.2 Schlaflatenzzeit mittels 20 min MWT – indirekte Vergleiche aus RCT 240
4.3.2.1.3.3 Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT 248
4.3.2.1.3.4 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 255
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT 255
4.3.2.2 Indirekter Vergleich auf Basis randomsierter kontrollierter Studien– Gesamtpopulation 258
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirektee Vergleiche - Gesamtpopulation 258
4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 258
4.3.2.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 260
4.3.2.2.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 264
4.3.2.2.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA 265
4.3.2.2.1.5 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten 267
4.3.2.2.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen - indirekter Vergleich Gesamtpopulation 268
4.3.2.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulation 268
4.3.2.2.2.2 Verzerrungspotential auf Studienebene 287
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen - Gesamtpopulation 289
4.3.2.2.3.1 ESS-Score– indirekte Vergleiche aus RCT -Gesamtpopulation 290
4.3.2.2.3.2 Schlaflatenzzeit mittels 40 min MWT – indirekte Vergleiche aus RCT - Gesamtpopulation 299

4.3.2.2.3.3 Unerwünschte Ereignisse –indirekte Vergleiche aus RCT - Gesamtpopulation ... 307
4.3.2.2.3.4 Subgruppenanalysen ... 327
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien ... 327
4.3.2.3 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 332
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 332
4.3.2.3.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 332
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 333
4.3.2.3.3.1 Endpunkt <XXX>– nicht randomisierte vergleichende Studien ... 333
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 334
4.3.2.4 Weitere Untersuchungen ... 335
4.3.2.4.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 335
4.3.2.4.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 336
4.3.2.4.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 337
4.3.2.4.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 338
4.3.2.4.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 339
4.3.2.4.1.5 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten ... 339
4.3.2.4.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 340
4.3.2.4.2.1 Studiendesign und Studienpopulation ... 340
4.3.2.4.2.2 Verzerrungspotential auf Studienebene ... 359
4.3.2.4.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 360
4.3.2.4.3.1 ESS-Gesamtscore – weitere Untersuchungen ... 360
4.3.2.4.3.2 Patient Global Impression of Change (PGIc) – weitere Untersuchungen ... 368
4.3.2.4.3.3 Clinical Global Impression of Change (CGIc) – weitere Untersuchungen ... 373
4.3.2.4.3.4 FOSQ10 – weitere Untersuchungen ... 378
4.3.2.4.3.5 EuroQol (EQ-5D-5L) – weitere Untersuchungen ... 384
4.3.2.4.3.6 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen ... 393
4.3.2.4.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 404
4.3.2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 404
4.3.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 406
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 415
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 415
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 419
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 425
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 426
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 426
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 428
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 429
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 429

4.6 Referenzliste 430
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 443
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken 452
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 456
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 460
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 472
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 550

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4.1-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Solriamfetol für einen direkten oder indirekten Vergleich 24

Tabelle 4.1-2 Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich zwischen Solriamfetol und Modafinil über den Brückenkomparator „Placebo“ 25

Tabelle 4.1-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich zwischen Solriamfetol und Pitolisant über den Brückenkomparator „Placebo“ 26

Tabelle 4.1-4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich Solriamfetol vs. Modafinil (Population Patienten ohne Kataplexie) 31

Tabelle 4.1-5: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich Solriamfetol vs. Pitolisant (Gesamtpopulation Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie) 33

Tabelle 4.2-1: Übersicht der randomisiert-kontrollierten Studien zu Modafinil und Pitolisant mit dem Komparator Placebo 40

Tabelle 4.2-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Solriamfetol für einen direkten oder indirekten Vergleich 46

Tabelle 4.2-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich zwischen Solriamfetol und Modafinil über den Brückenkomparator „Placebo“ 47

Tabelle 4.2-4: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich zwischen Solriamfetol und Pitolisant über den Brückenkomparator „Placebo“ 48

Tabelle 4.3-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77

Tabelle 4.3-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78

Tabelle 4.3-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84

Tabelle 4.3-4: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85

Tabelle 4.3-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86

Tabelle 4.3-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87

Tabelle 4.3-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91

Tabelle 4.3-8: Charakterisierung der Studienpopulationen (mITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92
Tabelle 4.3-9: Charakterisierung der Studienpopulationen (mITT-Population; Population der Probanden ohne Kataplexie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 93
Tabelle 4.3-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102
Tabelle 4.3-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103
Tabelle 4.3-12: Operationalisierung von Veränderung des ESS-Gesamtscore 107
Tabelle 4.3-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt ESS Score in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108
Tabelle 4.3-14: Veränderung des ESS-Gesamtscore von Baseline zu Woche 12 aus der Studie 14-002 (Primäre Analyse, mITT-Population). 111
Tabelle 4.3-15: Veränderung des ESS-Gesamtscore von Baseline zu Woche 12 aus der Studie 14-002 (Sensitivitätsanalysen, mITT-Population) 113
Tabelle 4.3-16: Veränderung des ESS-Gesamtscore von Baseline zu Woche 12 aus der Studie 14-002 (Sekundäranalyse, PP-Population) 114
Tabelle 4.3-17: Prozentsatz der Probanden, welche zu den Untersuchungszeitpunkten einen ESS Score ≤10 erreichen konnten (mITT Population) 116
Tabelle 4.3-18: Veränderung des ESS-Gesamtscore von Baseline zu Woche 12 aus der Studie 14-002 (Primäre Analyse, mITT-Population, Population Probanden ohne Kataplexie) 118
Tabelle 4.3-19: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung des ESS-Gesamtscore von Baseline zu Woche 1, 4 und 8 aus RCT 14-002 (Primäre Analyse, mITT-Population Population Probanden ohne Kataplexie). 120
Tabelle 4.3-20: Prozentsatz der Probanden, welche zu den Untersuchungszeitpunkten einen ESS Score ≤ 10 erreichen konnten (mITT Population, Population Probanden ohne Kataplexie) 122
Tabelle 4.3-21: Operationalisierung von Schlaflatenzzeit mittels MWT 125
Tabelle 4.3-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Änderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit mittels MWT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127
Tabelle 4.3-23: Änderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit der ersten vier MWT-Versuche aus der Studie 14-002: Primäranalyse (mITT-Population) 130
Tabelle 4.3-24: Änderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit der ersten vier MWT-Versuche: Sensitivitätsanalysen (mITT-Population). 132
Tabelle 4.3-25 Änderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit der ersten vier MWT-Versuche: Sekundäranalyse (PP-Population) 133
Tabelle 4.3-26: Änderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit der ersten vier MWT-Versuche aus der Studie 14-002: Primäranalyse (mITT-Population, Population Probanden ohne Kataplexie) 135
Tabelle 4.3-27: Operationalisierung des Endpunktes PGIc 137

Tabelle 4.3-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PGIc in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 138
Tabelle 4.3-29: PGIc – Probanden, die eine Verbesserung zu Woche 12 berichten (Primäranalyse: mITT-Population und Sekundäranalyse: PP-Population) 141
Tabelle 4.3-30: PGIc – Probanden, die eine Verbesserung zu Woche 12 berichten (Sensitivitätsanalysen, mITT-Population) 142
Tabelle 4.3-31: PGIc – Probanden, die eine Verbesserung zu Woche 12 berichten (Primäranalyse: mITT-Population, Population Probanden ohne Kataplexie) 143
Tabelle 4.3-32: Prozentsatz der Probanden, welche zu den Untersuchungszeitpunkten eine Verbesserung mittels PGIc angaben (mITT-Population) 145
Tabelle 4.3-33: Prozentsatz der Probanden, welche zu den Untersuchungszeitpunkten eine Verbesserung mittels PGIc angaben - Responderanalyse (mITT Population, Population Probanden ohne Kataplexie) 147
Tabelle 4.3-34: Operationalisierung von CGIc 149
Tabelle 4.3-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt CGIc in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 150
Tabelle 4.3-36: CGIc – Probanden, mit einer Verbesserung zu Woche 12 (Primäranalyse: mITT-Population; Population der Probanden ohne Kataplexie) 152
Tabelle 4.3-37: Operationalisierung des Endpunktes SF-36v2 153
Tabelle 4.3-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SF-36v2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 154
Tabelle 4.3-39: Änderung der 8-Domänen-Scores, der MCS und der PCS des SF-36v2 an Woche 12 (mITT-Population) 155
Tabelle 4.3-40: Änderung der 8-Domänen-Scores, der MCS und der PCS des SF-36v2 an Woche 12 (mITT-Population, Probanden ohne Kataplexie) 158
Tabelle 4.3-41: Operationalisierung des Endpunktes FOSQ-10 161
Tabelle 4.3-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Änderung des FOSQ-10 Gesamtpunktzahl in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 161
Tabelle 4.3-43: Veränderung der FOSQ-10 Gesamtpunktzahl zwischen Woche 12 und Baseline (Primäranalyse, mITT-Population) 163
Tabelle 4.3-44: Veränderung der FOSQ-10 Gesamtpunktzahl zwischen Woche 12 und Baseline (Primäranalyse, mITT-Population, Population Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie) 164
Tabelle 4.3-45: Operationalisierung des Endpunktes EuroQol EQ-5D-5L 165
Tabelle 4.3-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D-5L in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 166
Tabelle 4.3-47: EQ-5D Dimensionen und Anzahl und Prozentsatz der Patienten in den unterschiedlichen Leveln und jeglichen Leveln (2-5) der Dimensionen in den verschiedenen Behandlungsarmen (mITT-Population, Population Probanden ohne Kataplexie) 168

Tabelle 4.3-48: Werte des EQ VAS zu Baseline, Woche 12 und Veränderung nach Woche 12 zu Baseline (mITT-Population, Population Probanden ohne Kataplexie) 170

Tabelle 4.3-49: EQ 5-D5-L Index zu Baseline, Woche 12 und Veränderung zu Baseline und die Primäranalyse (mITT-Population, Population Probanden ohne Kataplexie) 171

Tabelle 4.3-50: Operationalisierung des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse 172

Tabelle 4.3-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 174

Tabelle 4.3-52: Überblick über die TEAEs in den 3 Behandlungsarmen der Studie 14-002 (Safety Population) 177

Tabelle 4.3-53: Häufig auftretende UEs getrennt nach SOKs in der Studie 14-002 (Safety Population) 179

Tabelle 4.3-54: TEAEs getrennt nach Preferred Term (mind. 10 % der Patienten in einem Studienarm) der Studie 14-002 (Safety Population) 180

Tabelle 4.3-55: TEAEs, die zum Abbruch der Studie und der Studienmedikation führten nach SOK und PT (Safety Population) 181

Tabelle 4.3-56: UEs von besonderem Interesse; Kardiale UEs nach SOK und PT und maximalem Schweregrad (Safety Population) 183

Tabelle 4.3-57: UEs von besonderem Interesse; Psychiatrische UEs nach Clustered Term und PT (Safety Population). 185

Tabelle 4.3-58 UEs von besonderem Interesse; Neuromotorische UEs nach Clustered Term und PT (Safety Population) 187

Tabelle 4.3-59 UEs von besonderem Interesse; Hypersensitivitäts- oder Hautreaktionsereignisse nach SOK, PT und maximalem Schweregrad (Safety Population) 188

Tabelle 4.3-60: Überblick über die TEAEs in den drei Behandlungsarmen der Studie 14-002 (Safety Population, Population Probanden ohne Kataplexie) 191

Tabelle 4.3-61: UEs getrennt nach SOKs (mind. 10 % der Patienten in einem Studienarm) der Studie 14-002 (Safety Population, Population der Probanden ohne Kataplexie) 193

Tabelle 4.3-62: TEAEs getrennt nach Preferred Term (mind. 10 % der Patienten in einem Studienarm) der Studie 14-002 (Safety Population, Population der Probanden ohne Kataplexie) 194

Tabelle 4.3-63: TEAEs, die zum Abbruch der Studie und der Studienmedikation führten nach SOK und PT (Safety Population, Population der Probanden ohne Kataplexie) 195

Tabelle 4.3-64: UEs von besonderem Interesse; Kardiale UEs nach SOK, PT und maximalem Schweregrad (Safety Population, Population der Probanden ohne Kataplexie) 197

Tabelle 4.3-65: UEs von besonderem Interesse; Psychiatrische UEs nach PT und maximalem Schweregrad (Safety Population, Population der Probanden ohne Kataplexie) 199

Tabelle 4.3-66: UEs von besonderem Interesse; Neuromotorische UEs nach Clustered Term, PT und maximalem Schweregrad (Safety Population, Population der Probanden ohne Kataplexie) 200

Tabelle 4.3-67: UEs von besonderem Interesse; Hypersensitivitäts- oder Hautreaktionsereignisse nach SOK, PT und maximalem Schweregrad (Safety Population, Population der Probanden ohne Kataplexie) 201
Tabelle 4.3-68 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 203
Tabelle 4.3-69: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt ESS (Änderung Baseline zu Woche 12, mITT-Population) 205
Tabelle 4.3-70: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Schlaflatenzzeit mittels 40 min MWT (Änderung Baseline zu Woche 12, mITT-Population) 206
Tabelle 4.3-71: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für den indirekten Vergleich 210
Tabelle 4.3-72: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche 211
Tabelle 4.3-73: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – Studien für den indirekten Vergleich 217
Tabelle 4.3-74: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien für den indirekten Vergleich 218
Tabelle 4.3-75: Studienpool – Studien für den indirekten Vergleich 219
Tabelle 4.3-76: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien für den indirekten Vergleich 220
Tabelle 4.3-77: Demografische Daten der Studienpopulationen (Population ohne Kataplexie) – RCT für indirekte Vergleiche 221
Tabelle 4.3-78: Verzerrungspotential auf Studienebene – RCT für den indirekten Vergleich 231
Tabelle 4.3-79: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 232
Tabelle 4.3-80: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 233
Tabelle 4.3-81: Operationalisierung von ESS-Gesamtscore – indirekter Vergleich 234
Tabelle 4.3-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ESS-Gesamtscore in RCT für indirekte Vergleiche 235
Tabelle 4.3-83: Ergebnisse für Endpunkt ESS-Score Veränderung Woche 8 zu Baseline aus RCT 14-002 für indirekte Vergleiche 237
Tabelle 4.3-84: Ergebnisse für Endpunkt ESS-Score Woche 8 aus RCT OMC-SXB-22 für indirekte Vergleiche (ITT-Population) 238
Tabelle 4.3-85: Ergebnisse für den Endpunkt ESS-Score zu Studienende - indirekter Vergleich JZP-110 komb vs. Modafinil 239
Tabelle 4.3-86: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 240
Tabelle 4.3-87: Operationalisierung von 20 min MWT – indirekter Vergleich 240
Tabelle 4.3-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 20 min MWT in RCT für indirekte Vergleiche 242

Tabelle 4.3-89: Ergebnisse für Schlaflatenzzeit mittels 20 min MWT aus der Studie 14-002 für indirekte Vergleiche (mITT-Population, Probanden ohne Kataplexie)..... 244
Tabelle 4.3-90: Ergebnisse für Schlaflatenzzeit mittels 20 min MWT aus der Studie OMC-SXB-22 für indirekte Vergleiche (ITT-Population) 246
Tabelle 4.3-91: Ergebnisse für den Endpunkt Schlaflatenzzeit mittels 20 min MWT zu Studienende - indirekter Vergleich JZP-110 komb vs. Modafinil 248
Tabelle 4.3-92: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... 248
Tabelle 4.3-93: Operationalisierung von Unerwünschter Ereignisse – indirekter Vergleich 249
Tabelle 4.3-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche..... 250
Tabelle 4.3-95: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus OMC-SXB-22 (Safety Population, Population Probanden ohne Kataplexie) – Relatives Risiko für Auftreten von UE - RCT für indirekte Vergleiche..... 251
Tabelle 4.3-96: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus 14-002 (Safety Population, Population Probanden ohne Kataplexie) – Relatives Risiko für Auftreten von UE - RCT für indirekte Vergleiche 252
Tabelle 4.3-97: Ergebnisse für den Endpunkte Unerwünschte Ereignisse - indirekter Vergleich 254
Tabelle 4.3-98: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für den indirekten Vergleich - Gesamtpopulation 259
Tabelle 4.3-99: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche Gesamtpopulation..... 260
Tabelle 4.3-100 Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – Studien für den indirekten Vergleich - Gesamtpopulation..... 264
Tabelle 4.3-101: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien für den indirekten Vergleich Gesamtpopulation 266
Tabelle 4.3-102: Studienpool – Studien für den indirekten Vergleich Gesamtpopulation 267
Tabelle 4.3-103: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – indirekter Vergleich Gesamtpopulation..... 269
Tabelle 4.3-104: Demografische Daten der Studienpopulationen – indirekter Vergleich Gesamtpopulation..... 272
Tabelle 4.3-105: Verzerrungspotential auf Studienebene – RCT für den indirekten Vergleich 287
Tabelle 4.3-106: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCTs für indirekte Vergleiche - Gesamtpopulation..... 289
Tabelle 4.3-107: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 290

Tabelle 4.3-108: Operationalisierung von ESS-Score –indirekter Vergleich Gesamtpopulation 291
Tabelle 4.3-109: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ESS in RCT für indirekte Vergleiche - Gesamtpopulation 293
Tabelle 4.3-110: Veränderung des ESS-Gesamtscore von Baseline zu Woche 8 aus der Studie 14-002 (Primäranalyse, mITT-Population) 295
Tabelle 4.3-111: Änderung des ESS-Scores aus Studien zu Pitolisant (ITT-Population) - für indirekte Vergleiche 297
Tabelle 4.3-112: Änderung des ESS-Gesamtscores – indirekter Vergleich JZP-110 vs. Pitolisant 299
Tabelle 4.3-113: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 299
Tabelle 4.3-114: Operationalisierung von Schlaflatenzzeit mittels 40 min MWT – indirekter Vergleich Gesamtpopulation 300
Tabelle 4.3-115: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schlaflatenzzeit mittels 40 min MWT in RCT für indirekte Vergleiche - Gesamtpopulation 301
Tabelle 4.3-116: Änderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit der ersten vier MWT-Versuche aus der Studie 14-002 (mITT-Population) für indirekten Vergleich Gesamtpopulation 303
Tabelle 4.3-117: Änderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit mittels 40 min MWT aus RCTs zu Pitolisant (ITT-Population) - für indirekter Vergleich Gesamtpopulation 305
Tabelle 4.3-118: Änderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit mittels 40 min MWT - indirekter Vergleich JZP-110 vs. Pitolisant 307
Tabelle 4.3-119: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 308
Tabelle 4.3-120: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – indirekter Vergleich Gesamtpopulation 308
Tabelle 4.3-121 Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche - Gesamtpopulation 313
Tabelle 4.3-122: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus 14-002 (Safety Population) – Relatives Risiko für Auftreten von UE - RCT für indirekte Vergleiche 315
Tabelle 4.3-123: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus Harmony I (ITT-Population = Safety Population) – Relatives Risiko für Auftreten von UE - RCT für indirekte Vergleiche Gesamtpopulation 317
Tabelle 4.3-124: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus Harmony Ibis (Safety Population) – Relatives Risiko für Auftreten von UE - RCT für indirekte Vergleiche Gesamtpopulation 318
Tabelle 4.3-125: Meta-Analyse der UEs aus RCTs zu indirekten Vergleichen – Wirkstoff Pitolisant 319
Tabelle 4.3-126: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse - indirekter Vergleich JZP-110 vs. Pitolisant 325

Tabelle 4.3-127: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 333
Tabelle 4.3-128: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 336
Tabelle 4.3-129: Relevante Studien aus Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken mit dem zu untersuchenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen ... 338
Tabelle 4.3-130: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen ... 339
Tabelle 4.3-131: Studienpool – weitere Untersuchungen ... 340
Tabelle 4.3-132: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 341
Tabelle 4.3-133: Charakterisierung der Studienpopulationen (Safety Population bzw. mITT-Population: Population der Probanden ohne Kataplexie) – weitere Untersuchungen ... 348
Tabelle 4.3-134: Verzerrungspotential auf Studienebene – weitere Untersuchungen ... 359
Tabelle 4.3-135: Operationalisierung von ESS-Gesamtscore – weitere Untersuchungen ... 360
Tabelle 4.3-136: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt ESS Score – weitere Untersuchungen ... 361
Tabelle 4.3-137: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung des ESS-Gesamtscore von Baseline zu unterschiedlichen Zeitpunkten aus der Langzeitstudie 14-005 (Safety-Population, Population Narkolepsie ohne Kataplexie) ... 364
Tabelle 4.3-138: Analyse des Endpunkts ESS während des 2-wöchigen Entzugsdesigns der Studie 14-005 (mITT-Population, Population Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie) ... 366
Tabelle 4.3-139: Operationalisierung von PGIc – weitere Untersuchungen ... 368
Tabelle 4.3-140: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt PGIc mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 369
Tabelle 4.3-141: PGIc – Analyse der Open-Label Phase der Studie 14-005 (Safety-Population, Population Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie) ... 370
Tabelle 4.3-142 PGIc: Zusammenfassung der Werte zum Ende des 2-wöchigen Entzugsdesigns der Studie 14-005 (mITT-Population, Population Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie) ... 372
Tabelle 4.3-143: Operationalisierung von CGIc ... 373
Tabelle 4.3-144: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt CGIc Score mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 374
Tabelle 4.3-145: CGIc – Zusammenfassung der Werte zu den Untersuchungszeitpunkten der Open-label Phase der Studie 14-005 (Safety Population; Population Probanden mit Narkolepsie ohne Kataplexie) ... 375
Tabelle 4.3-146: CGIc, Zusammenfassung der Analyse der Werte der 2-wöchigen Entzugsphase (mITT-Population; Probanden mit Narkolepsie ohne Kataplexie) ... 377
Tabelle 4.3-147: Operationalisierung von FOSQ-10 – weitere Untersuchungen ... 378
Tabelle 4.3-148: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt FOSQ-10 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 378

Tabelle 4.3-149: FOSQ-10 Gesamtpunktzahl zu Baseline [1] und [2], zu Woche 14, 27 und 40 und die entsprechende Veränderung zu Baseline [1] und [2] für Gruppe A bzw. zu Baseline [3], Woche 14, 26, 39 und 52 und entsprechende Veränderung zu Baseline [3] für Gruppe B der Open-label Phase der Studie 14-005 (Safety-Population, Population Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie) 380

Tabelle 4.3-150 FOSQ-10 Gesamtpunktzahl zu Beginn und Ende der 2-wöchigen Entzugsphase und die entsprechende Veränderung in der Studie 14-005 (mITT-Population, Population Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie)..... 383

Tabelle 4.3-151: Operationalisierung von EQ-5D-5L – weitere Untersuchungen 384

Tabelle 4.3-152: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt EQ-5D-5L mit dem zu bewertenden Arzneimittel 384

Tabelle 4.3-153: EQ-5D Dimensionen und Anzahl und Prozentsatz der Patienten in den unterschiedlichen Leveln und jeglichen Leveln (2-5) der Dimensionen in den verschiedenen Behandlungsarmen zu Baseline und Woche 40 für Gruppe A bzw. Woche 52 für Gruppe B (Safety Population, Population Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie)... 386

Tabelle 4.3-154: Werte des EQ VAS zu Baseline, Woche 40 (Gruppe A) bzw. Woche 52 (Gruppe B) und Veränderung nach Woche 40 zu Baseline [1] und [2] für Gruppe A bzw. Veränderung nach Woche 52 zu Baseline [3] für Gruppe B in der Open Label Phase (Safety Population, Population Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie) 389

Tabelle 4.3-155: Werte des EQ-5D-5L Index zu Baseline, Woche 40 (Gruppe A) bzw. Woche 52 (Gruppe B) und Veränderung nach Woche 40 zu Baseline [1] und [2] für Gruppe A bzw. Veränderung nach Woche 52 zu Baseline [3] für Gruppe B in der Open Label Phase (Safety Population, Population Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie)..... 391

Tabelle 4.3-156: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen..... 393

Tabelle 4.3-157: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 394

Tabelle 4.3-158: Überblick über die TEAEs in den 3 Behandlungsarmen der Studie 14-005 (Safety Population; Population Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie)..... 396

Tabelle 4.3-159: UEs getrennt nach SOKs (mind. 10 % der Patienten in einem Studienarm oder 10 Patienten und 1 %) der Studie 14-005 (Safety Population, Population der Probanden ohne Kataplexie). 398

Tabelle 4.3-160: TEAEs, die zum Abbruch der Studie und der Studienmedikation führten nach SOK und PT (Safety Population, Population der Probanden ohne Kataplexie)..... 399

Tabelle 4.3-161: UEs von besonderem Interesse nach Clustered Term, SOK und PT in der Studie 14-005 (Population Probanden ohne Kataplexie) 402

Tabelle 4.3-162: UEs, die während der 2-wöchigen, randomisierten Entzugsphase auftraten, Gesamtrate und UEs nach SOK, PT (mind. 10 % in einem Studienarm) sowie UEs von bes. Interesse nach SOK und PT 403

Tabelle 4.4-1: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich Solriamfetol vs. Modafinil (Population Patienten ohne Kataplexie)..... 422

Tabelle 4.4-2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich Solriamfetol vs. Pitolisant (Gesamtpopulation Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie) 425
Tabelle 4.4-3: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 426
Tabelle 4.6-1: Im Zuge der Registersuche ausgeschlossene Studien zu Solriamfetol 460
Tabelle 4.6-2: Im Zuge der Registersuche ausgeschlossene Studien zu Modafinil 462
Tabelle 4.6-3: Im Zuge der Registersuche ausgeschlossene Studien zu Pitolisant 468
Tabelle 4.6-4 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 14-002 472
Tabelle 4.6-5 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie OMC-SXB-22 493
Tabelle 4.6-6 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Harmony I 501
Tabelle 4.6-7 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Harmony Ibis 512
Tabelle 4.6-8 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 14-005 524
Tabelle 4.6-9 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 14-002 551
Tabelle 4.6-10 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OMC-SXB-22 560
Tabelle 4.6-11 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Harmony I 566
Tabelle 4.6-12 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Harmony Ibis 572
Tabelle 4.6-13 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 14-005 Teil 1 (Open-Label) 578
Tabelle 4.6-14 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 14-005 Teil 2 (2-wöchiges Entzugsdesign) 585

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4.1-1: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für die Teilpopulation Narkolepsie ohne Kataplexie 28

Abbildung 4.1-2: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für die Gesamtpopulation der Narkolepsie-Patienten (mit oder ohne Kataplexie) 29

Abbildung 4.2-1: Struktur des indirekten Vergleichs nach Bucher. 72

Abbildung 4.3-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79

Abbildung 4.3-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Solriamfetol für den direkten Vergleich..... 81

Abbildung 4.3-3 Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Solriamfetol für den indirekten Vergleich 82

Abbildung 4.3-4: Design der Studie 14-002 96

Abbildung.4.3-5: Hierarchische Testsequenz. 98

Abbildung 4.3-6: Veränderung des ESS-Score gegenüber Baseline nach Studienbesuch (Woche) bei Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) aus Studie 14-002. 110

Abbildung 4.3-7: ESS-Gesamtscore an Woche 1, 4, 8 und 12 (mITT-Population, Population ohne Kataplexie) 121

Abbildung 4.3-8: Responder Analyse zur Ermittlung des Prozentsatzes der Probanden ohne Kataplexie, welche einen ESS Score ≤ 10 zu Woche 12 erzielten..... 123

Abbildung 4.3-9: Veränderung des MWT gegenüber Baseline nach Studienbesuch (Woche) bei Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) aus Studie 14-002 129

Abbildung 4.3-10: Prozentsatz an Probanden die eine mindestens minimale Verbesserung des PGIc an Woche 12 angeben (mITT-Population) 139

Abbildung 4.3-11: Prozentsatz der Probanden (mITT-Population, Population ohne Kataplexie), welche an Woche 12 eine klinisch relevante Verbesserung mittels PGIc (starke oder sehr starke Verbesserung) angaben 146

Abbildung 4.3-12: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Solriamfetol für den indirekten Vergleich 214

Abbildung 4.3-13: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Modafinil für den indirekten Vergleich 215

Abbildung 4.3-14: Studiendesign der Studie OMC-SXB-22. 225

Abbildung 4.3-15: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt ESS-Gesamtscore 233

Abbildung 4.3-16: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Solriamfetol für den indirekten Vergleich 262
Abbildung 4.3-17: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zVT Pitolisant für den indirekten Vergleich. 263
Abbildung 4.3-18: Studiendesign der Studie Harmony I 276
Abbildung 4.3-19: Studiendesign der Studie Harmony Ibis 282
Abbildung 4.3-20: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt ESS-Score 290
Abbildung 4.3-21: Forest-Plot zum Endpunkt ESS-Score aus Pitolisant-Studien 296
Abbildung 4.3-22: Forest Plot zum Endpunkt Schlaflatenzzeit mittels 40 min MWT aus RCTs zu Pitolisant. 304
Abbildung 4.3-23: Forest Plot für den Endpunkt Gesamtrate TEAEs aus RCT; Pitolisant vs. Placebo 320
Abbildung 4.3-24 Forest Plot für den Endpunkt Gesamtrate TEAEs, die (wahrscheinlich) in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, aus RCT; Pitolisant vs. Placebo 320
Abbildung 4.3-25: Forest Plot für den Endpunkt Gesamtrate TEAEs, schwer aus RCT; Pitolisant vs. Placebo 320
Abbildung 4.3-26: Forest Plot für den Endpunkt UEs SOK Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes aus RCT; Pitolisant vs. Placebo 320
Abbildung 4.3-27: Forest Plot für den Endpunkt UE nach PT – Übelkeit aus RCT; Pitolisant vs. Placebo 321
Abbildung 4.3-28 Forest Plot für den Endpunkt UEs SOK Erkrankungen des Nervensystems aus RCT; Pitolisant vs. Placebo 321
Abbildung 4.3-29: Forest Plot für den Endpunkt UE nach PT - Kopfschmerzen aus RCT; Pitolisant vs. Placebo 321
Abbildung 4.3-30 Forest Plot für den Endpunkt UEs SOK Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT; Pitolisant vs. Placebo 321
Abbildung 4.3-31: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 337
Abbildung 4.3-32: Darstellung des Studiendesigns der Studie 14-005 352
Abbildung 4.6-1: Multiplizitätsstrategie der Studie 14-002 485
Abbildung 4.6-2: Patientenfluss in der Studie 14-002 nach CONSORT 2010 492
Abbildung 4.6-3: Patientenfluss in der Studie OMC-SXB-22 nach CONSORT 2010 500
Abbildung 4.6-4: Patientenfluss in der Studie Harmony I nach CONSORT 2010 511
Abbildung 4.6-5: Patientenfluss in der Harmony Ibis Studie nach CONSORT 2010 523
Abbildung 4.6-6: Studiendesign der Studie 14-005 531
Abbildung 4.6-7: Patientenfluss in der Open-Label Phase der Studie 14-005 nach Consort 2010 548

Abbildung 4.6-8: Patientenfluss in der randomisierten Entzugsphase der Studie 14-005 nach Consort 2010 549

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AASM	American Academy of Sleep
AE	Adverse Event
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzen-Verordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse
BMI	Body Mass Index
CGIc	Clinical Global Impression of change
CGIs	Clinician Global Impression of Severity
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CSR	Clinical Study Report
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
eCRF	elektronische Case Report Form
EDS	Excessive Daytime Sleepiness (Übermäßige Tagesschläfrigkeit)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EG	Europäische Gemeinschaft
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FOSQ	Functional Outcomes of Sleep Questionnaire
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HRQoL	Health Related Quality of Life
ICSD-3	Dritte Version der internationalen Klassifikation der Schlaferkrankungen
ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive Voice Response System
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last observation carried forward
LS	Least Squares
LSM	Least Squares Mean
MCS	Mental Component Summary

MEdDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
mITT	modified Intention to treat
MMRM	Mixed-Effect Model Repeated Measure
MSLT	Multipler Schlaflatenztest
MTC	Mixed Treatment Comparison
MWT	Maintenance of Wakefulness Test
NREM	Non-Rapid Eye Movement
NT1	Narkolepsie Typ 1 (Narkolepsie mit Kataplexie)
NT2	Narkolepsie Typ 2 (Narkolepsie ohne Kataplexie)
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
PCS	Physical Component Summary
PGIc	Patient Global Impression of change
PP	Per-Protocol
PT	Preferred Term
pU	Pharmaceutics Unternehmer
RCT	Randomized Controlled Trial
REM	Rapid Eye Movement
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SEM	standard error of measurement
SF-36v2	ShortForm-36 Version 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SOK	System Organ Klasse
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SXB	Natriumoxybat
TEAE	treatment emergent adverse events
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u. A.	unter Anderem

UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
zbAM	zu bewertendes Arzneimittel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 A

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

Fragestellung

1. Gibt es einen medizinischen Nutzen bzw. medizinischen Zusatznutzen von Sunosi® (Solriamfetol, JZP-110) für die Behandlung der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie (Narkolepsie Typ 2) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Modafinil hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte?

2. Gibt es einen medizinischen Nutzen bzw. medizinischen Zusatznutzen von Sunosi® für die Behandlung der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pitolisant hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte?

Datenquellen

Es wurden ausschließlich randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs, Evidenzstufe 1b) in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Randomisiert, kontrollierte Studien (RCTs) stellen in der evidenzbasierten Medizin den höchsten Evidenzgrad dar. Nutzen und Zusatznutzen von Solriamfetol werden anhand von Endpunkten aus vorliegenden RCTs des pharmazeutischen Unternehmers (pU) dargestellt. Methodisch adäquate und angemessen durchgeführte RCTs liefern für die Bewertung des Effekts einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie die geringste Ergebnisunsicherheit aufweisen und somit zur höchsten Evidenzstufe gehören [1]. Die Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Solriamfetol erfolgt daher anhand von RCT. Mit der Studie 14-002 liegt eine RCT vor, sodass diese maßgeblich für die Darstellung des Nutzens herangezogen wird. Diese Studie wird zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit herangezogen.

In der doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase 3 Studie 14-002 (TONES2) erhielten Narkolepsie-Patienten (mit oder ohne Kataplexie) mit exzessiver Tagesschläfrigkeit über 12 Wochen eine feste Dosis von entweder 75 mg, 150 mg, 300 mg Solriamfetol oder Placebo [2]. Durchgeführte Interaktionstests bestätigen, dass in den Ergebnissen der ko-primären Endpunkte der Studie (ESS und MWT) keine signifikanten Unterschiede zwischen der Population der Patienten mit oder ohne Kataplexie besteht. Zudem ist Solriamfetol für beide Populationen zugelassen. Daher werden in diesem Dossier zunächst die Ergebnisse der Gesamtpopulation (Patienten mit oder ohne Kataplexie) dargestellt und anschließend erfolgt die Darstellung der Ergebnisse der Teilpopulation der Patienten ohne Kataplexie. Zudem werden zwei indirekte Vergleiche vorgenommen, welche den Nutzen und Zusatznutzen von Solriamfetol untersuchen. Für die Teilpopulation der Patienten ohne Kataplexie wird ein indirekter Vergleich gegenüber der zVT Modafinil durchgeführt. Für die Gesamtpopulation der Narkolepsie-Patienten (mit oder ohne Kataplexie) wird ein indirekter Vergleich gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT Pitolisant, das sowohl für Patienten mit

als auch ohne Kataplexie als zVT festgelegt worden ist, erfolgen, so dass bei diesem Vergleich beide Populationen gemeinsam betrachtet werden.

Zum Nachweis der Langzeitwirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol werden zusätzlich die Ergebnisse der Studie 14-005 in diesem Nutzendossier dargestellt. Die Phase 3 Studie 14-005 umfasst ein offenes, maximal 52-wöchiges, einarmiges Design mit einer 2-wöchigen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Entzugsphase. In dieser Langzeitstudie wurden die Patienten in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen auf 75 mg, 150 mg oder 300 mg Solriamfetol eingestellt. Die Dosis 300 mg Solriamfetol wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) nicht zugelassen und wird in dem Dossier dementsprechend nicht dargestellt und berücksichtigt. Die Ergebnisse für die 300 mg finden sich im jeweiligen clinical study report (CSR) der Studien 14-002 und 14-005. Für die Langzeit-Studie 14-005 wurden ausschließlich Probanden aus den vorherigen Phase 2 und Phase 3 Solriamfetol-Studien (u. A. 14-002, ADX-N05-202) rekrutiert und nach klinischem Ansprechen auf die maximal höchste, tolerierbare Dosis eingestellt. Damit wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol basierend auf der gesamten Studienpopulation nachgewiesen. Anhand der zweiwöchigen, randomisierten Placebo-kontrollierte Entzugsphase wird die Wirksamkeit von Solriamfetol zusätzlich demonstriert [3].

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4.1-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Solriamfetol für einen direkten oder indirekten Vergleich

E/A-Nr.		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit EDS bei Narkolepsie ohne Kataplexie	• Patienten unter 18 Jahre • Schwangere Patienten • Tiermodelle • Abweichende Indikation
2	Intervention	Solriamfetol	Abweichende Intervention
3	Vergleichstherapie	Studien für einen direkten Vergleich: Behandlung zusätzlich im Vergleich mit der festgelegten zVT Studien für einen indirekten Vergleich: Komparator Placebo	zVT in Kombination mit anderen Präparaten nicht zugelassener Wirkstoff

4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien dargestellt:
		• Wirksamkeit:
		  ○ ESS
		  ○ MWT
		  ○ PGIc oder CGIc
		• Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse
		• Weitere Endpunkte im Bereich HRQoL
			Keine Darstellung patientenrelevanter Endpunkte der genannten Kategorien

5	Studientyp	RCT	Abweichender Studientyp
6	Studiendauer	Studiendauer ≥8 Wochen	Studiendauer <8 Wochen
7	Publikationstyp	• Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt • enthaltene relevante Primärdaten für die Beantwortung der Dossierfragestellung	• Conference abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation • Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse

E/A = Einschluss-/Ausschlusskriterium; EDS = übermäßige Tagesschläfrigkeit; HRQoL = Health Related Quality of Life; CGIc = Clinical Global Impression of change; CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials; PGIc = Patient Global Impression of change; RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie

Studien wurden ausgeschlossen, wenn diese mindestens in einem Punkt nicht den oben genannten Einschlusskriterien entsprachen sowie zu denen lediglich Berichte in Form von Abstracts, Kongressbeiträgen, Postern ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der

zugehörigen Vollpublikation oder in unvollständiger Form vorlagen sowie Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse.

Es konnte im Rahmen der systematischen Recherche keine direkt vergleichende Studie für das zu bewertende Arzneimittel Solriamfetol gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Modafinil in der Indikation Behandlung der übermäßigen Schläfrigkeit von Erwachsenen mit Narkolepsie ohne Kataplexie identifiziert werden. Ebenso konnten keine direkt vergleichenden Studien zur zVT Pitolisant für diese Population oder die Gesamtpopulation der Patienten mit oder ohne Kataplexie identifiziert werden.

Daher wurde die Suche nach RCTs für einen möglichen indirekten Vergleich durchgeführt. Da die Zulassungsstudien zu Solriamfetol zur Behandlung der übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie mit Placebo als Vergleichsintervention durchgeführt wurden, erfolgte die systematische Recherche nach Studien zur zVT Modafinil bzw. Pitolisant im genannten Anwendungsgebiet mit der Vergleichsintervention Placebo als Brückenkomparator. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche sind in Tabelle 4.1-2 und Tabelle 4.1-3 zusammengefasst.

Tabelle 4.1-2 Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich zwischen Solriamfetol und Modafinil über den Brückenkomparator „Placebo“

E/A-Nr.		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie	• Patienten unter 18 Jahre • Schwangere Patienten • Tiermodelle • Abweichende Indikation
2	Intervention	Modafinil als Prüfintervention	• Abweichende Intervention • Modafinil in Kombination mit anderen Präparaten
3	Vergleichstherapie	Komparator Placebo	• Komparator in Kombination mit anderen Präparaten • nicht zugelassener Wirkstoff

4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien dargestellt:
		• Wirksamkeit:
		  ○ ESS
		  ○ MWT
		  ○ PGIc oder CGIc
		• Sicherheit: Nebenwirkungen (AEs)
		• Weitere Endpunkte im Bereich HRQoL
			Keine Darstellung patientenrelevanter Endpunkte der genannten Kategorien

5	Studientyp	RCT	Abweichender Studientyp

6	Studiendauer	Studiendauer ≥8 Wochen	Studiendauer <8 Wochen
7	Publikationstyp	• Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt • Für Metaanalysen: Dokument entspricht QUOROM Statement • enthaltene relevante Primärdaten für die Beantwortung der Dossierfragestellung	• Conference abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation • Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
E/A = Einschluss-/Ausschlusskriterium; EDS = übermäßige Tagesschläfrigkeit; HRQoL = Health Related Quality of Life; CGIc = Clinical Global Impression of change; CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials; PGIc = Patient Global Impression of change; QUOROM = Quality of Reporting of Meta-analyses; RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie;			

Tabelle 4.1-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich zwischen Solriamfetol und Pitolisant über den Brückenkomparator „Placebo“

E/A-Nr.		**Einschlusskriterium**	**Ausschlusskriterium**
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie)	• Patienten unter 18 Jahre • Schwangere Patienten • Tiermodelle • Abweichende Indikation
2	Intervention	Pitolisant als Prüfintervention	• Abweichende Intervention • Pitolisant in Kombination mit anderen Präparaten
3	Vergleichstherapie	Komparator Placebo	• Komparator in Kombination mit anderen Präparaten • nicht zugelassener Wirkstoff

4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien dargestellt:
		• Wirksamkeit:
		  ○ ESS
		  ○ MWT
		  ○ PGIc oder CGIc
		• Sicherheit: Nebenwirkungen (AEs)
		• Weitere Endpunkte im Bereich HRQoL
			Keine Darstellung patientenrelevanter Endpunkte der genannten Kategorien

5	Studientyp	RCT	Abweichender Studientyp
6	Studiendauer	Studiendauer ≥8 Wochen	Studiendauer <8 Wochen

7	Publikationstyp	• Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt • Für Metaanalysen: Dokument entspricht QUOROM Statement • enthaltene relevante Primärdaten für die Beantwortung der Dossierfragestellung	• Conference abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation • Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
E/A = Einschluss-/Ausschlusskriterium; EDS = übermäßige Tagesschläfrigkeit; HRQoL = Health Related Quality of Life; CGIc = Clinical Global Impression of change; CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials; PGIc = Patient Global Impression of change; QUOROM = Quality of Reporting of Meta-analyses; RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie;			

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

Im vorliegenden Nutzendossier wurde die Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Modafinil bzw. Pitolisant mittels eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher et al. 1997 über den Brückenkomparator Placebo durchgeführt, da keine direkt vergleichenden Studien zur Verfügung standen. Weitere Brückenkomparatoren standen nicht zur Verfügung.

1. Indirekter Vergleich für die Teilpopulation der Probanden ohne Kataplexie

Die systematische Literaturrecherche identifizierte für die Teilpopulation Narkolepsie ohne Kataplexie keine direkt vergleichenden Studien zwischen dem zbAM Solriamfetol und dem Vergleichswirkstoff Modafinil; es existieren auch keine vergleichenden Studien zu Pitolisant. Die Auswertungen zum Zusatznutzens von Solriamfetol müssen daher auf Basis adjustierter indirekter Vergleiche nach Bucher 1997 vorgenommen werden [4]. Dazu wurden für die Wirksamkeitsendunkte die jeweiligen Effektmaße der Behandlung vs. Placebo der einzelnen Studien herangezogen und über den Brückenkomparator Placebo verglichen (siehe Abbildung 4.1-1). Der Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Modafinil erfolgt mittels der Studie OMC-SXB-22 über den Brückenkomparator Placebo. Da Modafinil in der Studie OMC-SXB-22 in verschiedenen Dosierungen (200-600 mg) eingesetzt werden konnte, wird ein indirekter Vergleich gegenüber Modafinil mit der kombinierten JZP-110 Gruppe (75 mg und 150 mg) gegenüber Placebo vorgenommen.

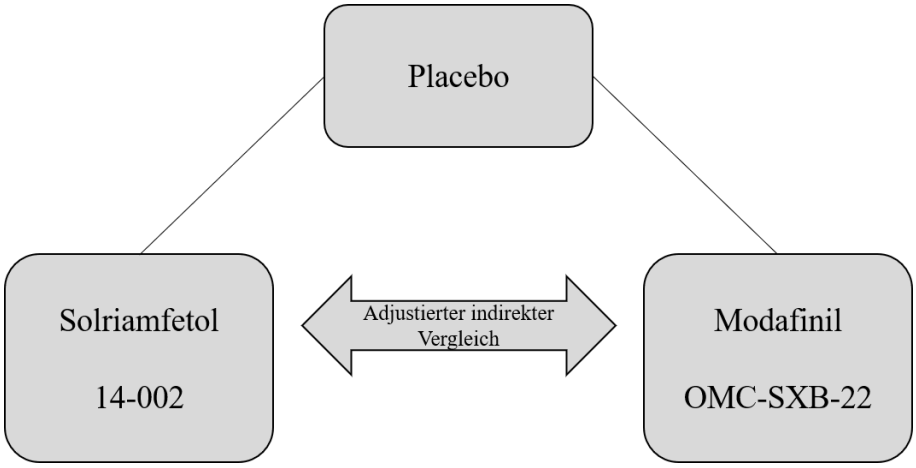


Abbildung 4.1-1: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für die Teilpopulation Narkolepsie ohne Kataplexie

Die im Dossier untersuchten Endpunkte sind den Kategorien Morbidität und Verträglichkeit/Sicherheit zuzuordnen. Das Design und die Methodik der eingeschlossenen RCTs wurde basierend auf den Vorgaben der Dossiervorlage nach den Kriterien der Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) beschrieben. Die Patientenrelevanz, Operationalisierung und die Validität der Endpunkte wurden geprüft und diskutiert. Die Vergleichbarkeit der Studien wurde ebenfalls analysiert und ist in Abschnitt 4.3.2.1.2.1 detailliert beschrieben.

2. Indirekter Vergleich für die Gesamtpopulation Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie)

Die systematische Literaturrecherche identifizierte für die Gesamtpopulation der Narkolepsie-Patienten mit oder ohne Kataplexie keine direkt vergleichenden Studien zwischen dem zbAM Solriamfetol und dem Vergleichswirkstoff Pitolisant. Die Auswertungen müssen daher auf Basis adjustierter indirekter Vergleiche nach Bucher 1997 vorgenommen werden [4]. Dazu wurden für die Wirksamkeitsendunkte anhand der Ergebnisse der Studien die jeweiligen Effektmaße der Behandlung vs. Placebo der einzelnen Studien herangezogen und über den Brückenkomparator Placebo miteinander verglichen (siehe Abbildung 4.1-2). Der Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Pitolisant erfolgt mittels der gepoolten Ergebnisse (Meta-Analyse) aus den Studien zu Pitolisant Harmony I und Harmony Ibis über den Brückenkomparator Placebo. In den Pitolisant-Studien wurden unterschiedliche Dosierungen eingesetzt (Harmony I 10-40 mg Pitolisant; Harmony Ibis 5-20 mg Pitolisant) und jeweils gepoolte Ergebnisse berichtet. Die Probanden wurden individuell je nach klinischem Ansprechen auf eine Dosis titriert. Die meisten Probanden wurden auf die Dosis 20 mg Pitolisant eingestellt [5]. In der Studie 14-002 wurde eine feste Dosis JZP-110 (75 mg und 150 mg JZP-110) verabreicht. Aus Sicht des pU erscheint aufgrund der Titration in den

Pitolisant Studien ein indirekter Vergleich zur festen Dosis 75 mg und 150 mg JZP-110 adäquat.

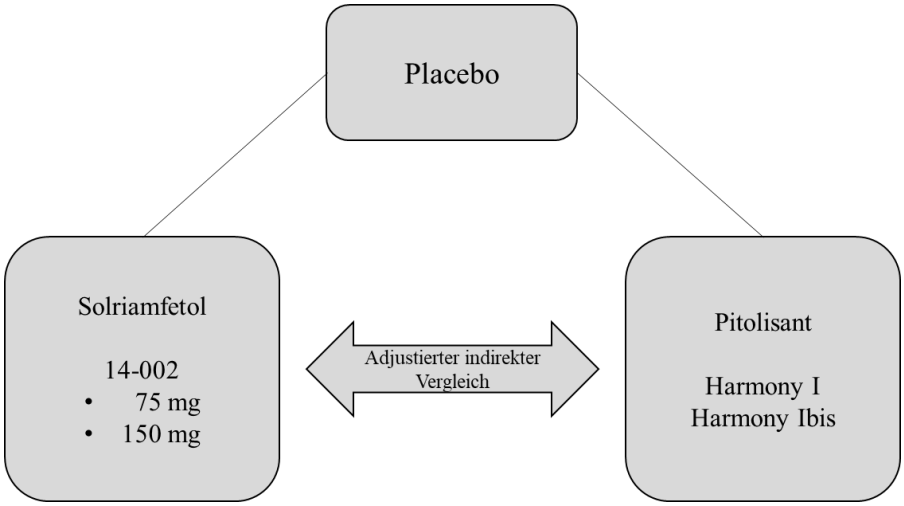


Abbildung 4.1-2: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für die Gesamtpopulation der Narkolepsie-Patienten (mit oder ohne Kataplexie)

Die Studien zu Pitolisant Harmony I und Harmony Ibis sind hinsichtlich medizinischer (Patientengruppen, Indikation) und methodischer Charakteristika (Behandlungsdauer, Operationalisierung der Endpunkte) ausreichend vergleichbar. Daher wurde, wenn Ergebnisse für den untersuchten Endpunkt vorlagen, eine Meta-Analyse durchgeführt, um die Effektschätzer zusammenzufassen. Die statistische Heterogenität wurde mit Hilfe eines statistischen Heterogenitätstests (Q-Statistik, p-Wert) und der Berechnung der I^2 Statistik analysiert.

Die im Dossier untersuchten Endpunkte sind den Kategorien Morbidität und Verträglichkeit/Sicherheit zuzuordnen. Das Design und die Methodik der eingeschlossenen RCTs wurde basierend auf den Vorgaben der Dossiervorlage nach den Kriterien der Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) beschrieben. Die Patientenrelevanz, Operationalisierung und die Validität der Endpunkte wurden geprüft und diskutiert. Die Vergleichbarkeit der Studien wurde ebenfalls analysiert und ist in Abschnitt 4.3.2.4.2.1 detailliert beschrieben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Population der Narkolepsie-Patienten ohne Kataplexie

In Tabelle 4.1-4 ist eine Übersicht der Ergebnisse der Endpunkte aus dem indirekten Vergleich einsehbar.

Morbidität

In der Kategorie Morbidität ergeben sich im patientenrelevanten Endpunkt ESS keine signifikanten Unterschiede im indirekten Vergleich zwischen Solriamfetol und Modafinil. Solriamfetol ist Modafinil numerisch überlegen.

Der klinisch relevante Endpunkt Schlaflatenzzeit mittels 20 min MWT zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im indirekten Vergleich mit einer Differenz von 2,06 (95 KI -0,74, 4,86). Es ist aber zu erkennen, dass Solriamfetol numerisch überlegen ist in der Verlängerung der Schlaflatenzzeit. Zudem erreichen die mit JZP-110 behandelten Probanden zu Studienende nahezu einen Normalwert in der Schlaflatenzzeit mit einem Mittelwert von 11,04 (SD 5,8) Minuten mit JZP-110 75 mg und 13,31 (SD 6,10) Minuten mit 150 mg JZP-110). Der Normalbereich wird beim 20 min MWT ab einer Schlaflatenzzeit von 13,5 Minuten erreicht [6].

Sicherheit

Der Vergleich des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse zeigte eine signifikant höhere Rate bei „jegliche UE“ für Solriamfetol im indirekten Vergleich zu Modafinil. In den häufig auftretenden UEs wie Übelkeit, Kopfschmerzen oder Schwindel ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Wirkstoffen. Hinsichtlich der Bewertung des beobachteten Effekts bei „jeglichen UEs“ muss in die Betrachtung die Vorbehandlung der Patienten in der Studie OMC-SXB-22 mit einbezogen werden. Die eingeschlossenen Patienten, die Modafinil erhielten, waren vor Studienstart auf einer stabilen Dosis Modafinil eingestellt (mind. 1 Monat, insgesamt 3-monatige Einnahme vor Studienstart) [7]. Von Golicki et al. 2010 wird in einem systematischen Review von 9 RCTs zu Modafinil berichtet, dass unter Modafinil-Behandlung ein höheres Risiko für einen Studienabbruch im Vergleich zu Placebo assoziiert war mit einem RR = 2,06 (95 % KI 0,84, 5,10). Außerdem trat signifikant häufiger das UE Übelkeit unter Modafinil-Behandlung vs. Placebo auf (RR 2,84, 95 % KI 1,44, 5,57) [8]. Da die Patienten in der Studie OMC-SXB-22 bereits 1 Monat stabil auf eine Dosis Modafinil eingestellt waren, kann angenommen werden, dass nur solche Patienten, welche die Medikation vertragen und wenige/keine UE erleiden, in die Studie eingeschlossen waren. Daher ist der hier zu berichtende Nachteil von Solriamfetol vs. Modafinil unter diesem Aspekt zu relativieren: zum einen kann nicht beurteilt werden, ob es zuvor zu Studienabbrüchen unter Modafinil gekommen war, zum anderen treten die UEs eher zu Beginn der Behandlung auf. Die UEs der Studie 14-002 sind im Wesentlichen von Grad 1-2. Daher kann der Unterschied zwischen Solriamfetol und Modafinil als nicht patientenrelevant bewertet werden. Es wird aufgrund der

leichten Symptomatik und der potenziell hoch verzerrten Ergebnisse aus der Studie OMC-SXB-22 kein Schaden unter Solriamfetol abgeleitet.

Tabelle 4.1-4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich Solriamfetol vs. Modafinil (Population Patienten ohne Kataplexie)

Endpunkt	**Solriamfetol vs. Modafinil Effektschätzer (95 % KI)**	**Ableitung des Ausmaßes**
Morbidität		
ESS-Gesamtscore	MD -1,80 (-5,83, 2,23)	Nicht quantifizierbar
Schlaflatenzzeit mittels 20 min MWT	MD 2,06 (-0,74, 4,86)	Primärer Endpunkt Nicht belegt
Sicherheit		
UEs	Jegliches UE RR = 0,52 (0,31, 0,87). Für alle weiteren UEs kein signifikanter Unterschied im RR	Kein Schaden
ESS = Epworth Sleepiness Scale; MD = Mittlere Differenz; MWT = Maintenance of Wakefulness Test; RR = Relatives Risiko; UE = Unerwünschtes Ereignis		

<u>Gesamtpopulation der Narkolepsie-Patienten (mit oder ohne Kataplexie)</u>

Im vorliegenden Dossier wurde zusätzlich zur Teilpopulation der Narkolepsie-Patienten ohne Kataplexie auch der Nutzen und Zusatznutzen von Solriamfetol für die Gesamtpopulation der Narkolepsie-Patienten (mit oder ohne Kataplexie) betrachtet. Solriamfetol besitzt eine Zulassung für die Indikation Verbesserung der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie). Interaktionstests der maßgeblich für die Nutzenbewertung herangezogenen RCT 14-002 wiesen nach, dass keine Effektmodifikation der jeweiligen Subgruppen mit oder ohne Kataplexie auf die ko-primären Wirksamkeitsendpunkte ESS und MWT vorliegt.

Der G-BA hat im Beratungsgespräch eine Unterteilung der Gesamtpopulation in die Teilpopulationen Narkolepsie mit Kataplexie und Narkolepsie ohne Kataplexie vorgenommen und jeweils eine zVT bestimmt. Als zVT für beide Teilpopulationen wurde Pitolisant angegeben. Für Pitolisant konnten mittels systematischer Literaturrecherche 2 RCTs identifiziert werden, welche die Gesamtpopulation der Narkolepsie-Patienten (mit oder ohne Kataplexie) untersucht und 1 RCT welche Narkolepsie-Patienten mit Kataplexie untersucht. In den identifizierten Quellen zu den Studien mit der Gesamtpopulation wurden keine vollständigen Analysen zu den Teilpopulationen präsentiert. Daher kann kein Vergleich der jeweiligen Teilpopulationen vorgenommen werden.

Aus Sicht des pU ist es aufgrund der gemeinsamen zVT der beiden Teilpopulationen und aufgrund der Tatsache der nicht vorliegenden Effektmodifikation der Teilpopulationen in der Studie 14-002 adäquat einen indirekten Vergleich zwischen Solriamfetol und Pitolisant basierend auf den Ergebnissen der Gesamtpopulation vorzunehmen.

Für den adjustierten indirekten Vergleich wurden die Studien 14-002, Harmony I und Harmony Ibis herangezogen. Der indirekte Vergleich erfolgte über den Brückenkomparator Placebo nach Bucher et al. 1997. Für die verfügbaren Endpunkte aus den Bereichen Morbidität und Sicherheit wurde ein indirekter Vergleich berechnet und im Dossier präsentiert. Hierzu wurden die Ergebnisse aus den Pitolisant-Studien aufgrund einer ausreichenden Homogenität der Studien in einer Meta-Analyse zusammengefasst und gegenüber der einzelnen Solriamfetol-Dosierungen 75 mg und 150 mg JZP-110 verglichen. Diesem Ansatz wurde gefolgt, da die Patienten in den Pitolisant-Studien individuell in Abhängigkeit von dem Ansprechen auf eine über 3 Wochen auf eine Dosis eingestellt wurden und diese für 5 Wochen beibehielten, während in den Solriamfetol-Studien eine feste Dosis über den gesamten Studienzeitraum verabreicht wurde.

In Tabelle 4.1-5 ist eine Übersicht der Ergebnisse der Endpunkte aus dem indirekten Vergleich einsehbar.

Morbidität

In der Kategorie Morbidität ergeben sich im patientenrelevanten Endpunkt ESS keine signifikanten Unterschiede im indirekten Vergleich zwischen Solriamfetol 150 mg vs. Pitolisant (MD -0,51, 95 % KI -2,84, 1,82) und Solriamfetol 75 mg vs. Pitolisant (MD 1,19, 95 % KI -1,14, 3,52). Die Wirkstoffe zeigen eine vergleichbare Wirksamkeit in der Reduktion der EDS. Basierend auf den Ergebnissen des indirekten Vergleichs kann kein Beleg für einen Zusatznutzen für Solriamfetol abgeleitet werden

Im klinisch relevanten Endpunkt Schlaflatenzzeit mittels 40 min MWT zeigte der indirekte Vergleich von Solriamfetol 150 mg vs. Pitolisant einen signifikanten Vorteil zugunsten von Solriamfetol. Die Operationalisierung der Endpunkte unterschied sich im Zeitpunkt der Endpunkterhebung. Für Solriamfetol lagen Ergebnisse zu Woche 12 und Woche 4 vor, für Pitolsaint Ergebnisse zu Woche 8. Daher wurde als Hauptanalyse die Ergebnisse zu Woche 12 (Solriamfetol) mit den Ergebnissen zu Woche 8 (Pitolisant) vorgenommen und als Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse zu Woche 4 (Solriamfetol) mit den Ergebnissen zu Woche 8 (Pitolisant) verglichen. Die Primäranalyse ergab für den Vergleich 150 mg JZP-110 vs. Pitolisant eine signifikante mittlere Differenz von 4,90 Minuten (95 % KI 0,92, 8,88). Die Sensitivitätsanalyse bestätigte das Ergebnis. Damit verlängert Solriamfetol die Schlaflatenzzeit signifikant länger als Pitolisant. Der MWT ist als Endpunkt für die Fähigkeit Wachzubleiben in der Schlafmedizin anerkannt und wurde in den Solriamfetol-Studien als primärer Endpunkt und den Pitolisant-Studien als sekundärer Endpunkt erhoben. Subjektiv wird die Einschlafneigung unter kontrollierten Bedingungen wiederholt gemessen. Dieser Test wird standardmäßig in der Diagnostik der Narkolepsie und zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Behandlung von Erkrankungen, die mit übermäßiger Schläfrigkeit assoziiert ist, eingesetzt [9,

10]. Die Probanden in der Studie 14-002 erreichten bereits zu Woche 4 eine Schlaflatenzzeit von im Mittel 16,33 Minuten (SD 11,38) mit 150 mg JZP-110 und 12,02 (SD 9,61) mit 75 mg JZP-110 sowie zu Studienende (Woche 12) eine Schlaflatenzzeit von im Mittel 17,67 Minuten (SD 12,78) mit 150 mg JZP-110 und mit 75 mg JZP-110 12,69 Minuten (SD 10,37). Im Bereich von 19,2 Minuten – 40 Minuten liegt der Normalwert der Schlaflatenzzeit, erhoben mittels 40 min MWT [6]. Damit wird mit Solriamfetol 150 mg eine Verbesserung des MWT auf nahezu einen Normalwert erreicht. Die positiven Resultate des indirekten Vergleiches zeigen einen Vorteil von Solriamfetol gegenüber Pitolisant bei dem klinisch relevanten Endpunkt MWT. Daher wird ein geringer Zusatznutzen basierend auf den Ergebnissen des indirekten Vergleichs abgeleitet.

Sicherheit

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurde eine umfassende Analyse der aufgetretenen UEs vorgenommen. Die Betrachtung der Gesamtrate der TEAEs, der schweren UEs und der häufigsten UEs nach SOK und PT ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen Solriamfetol und Pitolisant. Daher kann kein Schaden oder Nutzen für Solriamfetol abgeleitet werden.

Tabelle 4.1-5: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich Solriamfetol vs. Pitolisant (Gesamtpopulation Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie)

Endpunkt	**Solriamfetol 150 mg vs. Pitolisant Effektschätzer (95 % KI)**	**Solriamfetol 75 mg vs. Pitolisant Effektschätzer (95 % KI)**	**Ableitung des Ausmaßes**
Morbidität			
ESS-Gesamtscore	MD -0,51 (-2,84, 1,82)	MD 1,19 (-1,14, 3,52)	Nicht belegt
Schlaflatenzzeit mittels 40 min MWT	MD 4,90 (0,92, 8,88)	MD -0,13 (-4,11, 3,85)	Primärer Endpunkt Gering
Sicherheit			
UEs	Für alle analysierten UEs kein signifikanter Unterschied im RR	Für alle analysierten UEs kein signifikanter Unterschied im RR	Nicht belegt
ESS = Epworth Sleepiness Scale; MD = Mittlere Differenz; MWT = Maintenance of Wakefulness Test; RR = Relatives Risiko; UE = Unerwünschtes Ereignis			

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Zusammenfassung - Population der Narkolepsie-Patienten ohne Kataplexie

Aus Sicht des pU ist die Datenlage zu Modafinil für die Population der Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie zurzeit nicht ausreichend, um eine abschließende Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol gegenüber der zVT Modafinil in adäquater Form vorzunehmen. Die einzig verfügbare Evidenz zu dieser Population stellt die Studie von Black et al. 2016 dar, welche aber Patienten einschloss, die vorbehandelt waren. Dies ist in die Bewertung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs mit einzubeziehen. Solriamfetol zeigt im indirekten Vergleich in den Wirksamkeitsendpunkten ESS und MWT eine numerische Überlegenheit gegenüber Modafinil.

Es ergibt sich aufgrund der Limitationen der Methodik des indirekten Vergleiches kein Zusatznutzen von Solriamfetol im Vergleich zur zVT und nicht aufgrund einer geringeren Wirksamkeit. Im deskriptiven Vergleich wird dies deutlich. Im Vergleich der komb. Dosis JZP- 110 vs. Placebo verbessert sich die ESS zu Woche 8 signifikant um - 2,3 Punkte (95 % KI - 4,5, - 0,2, p = 0,0367), während mit Modafinil im Vergleich zu Placebo eine minimale Reduktion um - 0,5 Punkte (95 % KI -3,91, 2,91; p = 0,775) im gleichen Zeitraum erreicht wurde. Daher wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet.

Die Ergebnisse aus den Wirksamkeitsendpunkten der Langzeitstudie 14-005 sind in die Bewertung mit einzubeziehen. Die Ergebnisse des ESS und PGIc zeigen, dass die positive Wirkung von Solriamfetol auf die Reduktion der EDS über ein Jahr erhalten bleibt und die Patienten nahezu Normalwerte der EDS (gemessen am ESS) erreichen. Dies ist unter Behandlung mit Modafinil nicht der Fall. So betrugen die Baseline-Werte der Probanden der Studie OMC-SXB-22 trotz Behandlung im Durchschnitt 13,7 Punkte (SD 4,9) und veränderten sich bis zum Ende der Studie in den beiden Gruppen Placebo (MD +0,8) und Modafinil (MD +0,3) kaum.

Zudem ist das gute Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Solriamfetol hervorzuheben. Zu Beginn der Therapie (siehe Ergebnisse Studie 14-002) ergeben sich häufig die Nebenwirkungen wie Übelkeit und Kopfschmerzen, die aber nicht signifikant häufiger auftreten als mit Placebo (innerhalb der Studie 14-002) oder im indirekten Vergleich mit Modafinil.

Die Ergebnisse der Langzeitstudie bestätigen die gute Verträglichkeit und Sicherheit, da die zu Beginn häufig auftretenden UEs über diesen längeren Zeitraum nicht in relevanter Inzidenz auftreten. Zudem treten TEAEs von besonderem Interesse, wie psychiatrische Erkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen und Hypersensitivitätsereignisse unter Behandlung mit Solriamfetol nicht signifikant häufiger auf als mit Placebo. Ein gehäuftes Auftreten von psychiatrischen UEs (Nervosität, Insomnie, Angst, Depression, Denkstörungen, Verwirrtheit, Reizbarkeit) und Hypersensitivitätsereignissen wird unter Behandlung mit Armodafinil / Modafinil berichtet [11, 12].

Zusammenfassung – Gesamtpopulation der Narkolepsie-Patienten mit oder ohne Kataplexie

Aus Sicht des pU ist aus dem indirekten Vergleich zu Pitolisant ein geringer Zusatznutzen basierend auf den Ergebnissen aus dem klinisch relevanten Endpunkt Schlaflatenzzeit mittels 40 min MWT abzuleiten. Zudem zeigte Solriamfetol im indirekten Vergleich zu Pitolisant eine vergleichbare Wirksamkeit in der Reduktion des ESS-Scores und keinen Schaden oder Nutzen hinsichtlich der Nebenwirkungen.

Außerdem sind die vorliegenden Daten zur Langzeitwirksamkeit von Solriamfetol für die Gesamtpopulation der Narkolepsie-Patienten (mit oder ohne Kataplexie) aus der Studie 14-005 heranzuziehen (siehe CSR Studie 14-005 und Malhotra et al. 2019 [13]). Die Ergebnisse der Langzeitstudie bestätigen die gute Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Solriamfetol. Der ESS-Score der Narkolepsie-Patienten verbessert sich nahezu in den Normbereich von unter 10 Punkten und bleibt konstant erhalten. Zudem berichtet ein Großteil der Patienten über eine deutliche Verbesserung gemessen am PGIc. Hinsichtlich der Verträglichkeit zeigt sich in der Langzeitstudie, dass die zu Beginn häufig berichteten UEs über diesen längeren Zeitraum nicht in relevanter Inzidenz gemeldet wurden.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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

In diesem Nutzendossier wird der Nutzen und der Zusatznutzen von Sunosi® (Solriamfetol, JZP-110) in der zugelassenen Indikation „Verbesserung der Wachheit und Reduktion der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie)“ in der vom G-BA festgelegten Teilpopulation „Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie“ untersucht und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) dargestellt.

Zusätzlich werden abweichend von der vom G-BA bestimmten Teilpopulation Narkolepsie ohne Kataplexie und Narkolepsie mit Kataplexie zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Solriamfetol in der oben genannten Indikation auch in der Gesamtpopulation der Patienten mit EDS bei Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) untersucht und gegenüber der für beide Teilpopulationen übereinstimmenden zVT Pitolisant dargestellt. Dieser Vergleich ergibt sich u. a. aus der Beobachtung, dass die Interaktionstests für die relevanten Endpunkte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Teilpopulation EDS bei Narkolepsie mit und ohne Kataplexie für Solriamfetol ergeben haben.

Narkolepsie ist eine neurologische Erkrankung und zählt zu den Hypersomnien zentralnervösen Ursprungs ohne Bezug zu schlafbezogenen Atmungsstörungen. Sie gehört zur Gruppe der Schlafsüchte, da ihr eine Störung der Schlaf-Wach-Regulation zu Grunde liegt [9]. Betroffen sind hierbei der Wachzustand, der Non-Rapid Eye Movement (NREM)- und der Rapid Eye Movement (REM)-Schlaf. In der überarbeiteten, dritten Version der internationalen Klassifikation der Schlaferkrankungen (ICSD-3), wird die primäre Narkolepsie unterschieden in Narkolepsie Typ 1 - mit Kataplexie (NT1, „klassische Narkolepsie“) und Narkolepsie Typ 2 - ohne Kataplexie (NT2 „monosymptomatische Narkolepsie“). Außerdem gibt es noch die sekundäre Narkolepsie, die auf eine organische Primärerkrankung zurückzuführen ist (u.a. bei strukturellen Läsionen des Hypothalamus oder oberen Hirnstamms bei Ischämie, Tumor oder Neurosarkoidose) [9, 14, 15]. Im Dossier ist die primäre Narkolepsie von Relevanz, auf die im Folgenden Bezug genommen wird und als „Narkolepsie“ bezeichnet wird.

Die Hauptsymptome bei der „klassischen“ Narkolepsie (NT1) stellen die exzessive Tagesschläfrigkeit und Kataplexien dar. Bei der monosymptomatischen Narkolepsie (NT2) tritt die exzessiven Tagesschläfrigkeit als Hauptsymptom auf; Kataplexien sind nicht festzustellen [14-16]. Etwa 24 % der Fälle von Narkolepsie sind der NT2 zuzuordnen [17]. Die Ursachen für das Auftreten von Narkolepsien sind bislang nicht vollständig geklärt. Nur bei der NT1 sind erniedrigte Hypokretinspiegel im Liquor feststellbar, was auf den Verlust Hypokretin-produzierender Neuronen im Hypothalamus zurückzuführen ist [18, 19]. Für die exzessive Tagesschläfrigkeit (excessive daytime sleepiness, EDS) charakteristisch sind die definierten, unfreiwilligen, nicht kontrollierbaren Einschlafattacken, die für den Betroffenen nicht zu verhindern sind und während der Hauptwachperiode auftreten [15]. Die EDS ist integraler Bestandteil der Diagnose, da dieses Symptom zur Diagnose der Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) mindestens einmal täglich über einen Zeitraum von 3 Monaten bei den Patienten auftreten muss [15]. Narkolepsie geht mit erheblichen medizinischen und sozioökonomischen Belastungen für die betroffenen Patienten einher, die durch die nicht kontrollierbare

Tagesschläfrigkeit bedingt sind. Patienten mit Narkolepsie weisen eine reduzierte Lebensqualität im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen auf [20-22].

Patientenpopulation

Zur Darstellung des Nutzens und zum Nachweis des Zusatznutzens von Solriamfetol werden erwachsene Patienten mit übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei Narkolepsie ohne Kataplexie betrachtet.

Zudem wird die Gesamtpopulation der Narkolepsie-Patienten (Patienten mit oder ohne Kataplexie) betrachtet. Solriamfetol besitzt für die Gesamtpopulation (Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie) eine Zulassung. Interaktionstests konnten zeigen, dass keine Effektmodifikation durch die An- oder Abwesenheit von Kataplexien in den ko-primären Endpunkten ESS und MWT besteht.

Intervention

Die zu bewertenden Interventionen für die Darstellung des Nutzens und des Nachweises des Zusatznutzen umfasst zwei unterschiedliche Dosierungen von Solriamfetol: 75 mg und 150 mg. Solriamfetol steht als Filmtablette zur Verfügung und wird 1x täglich oral eingenommen.

Die Fachinformation von Solriamfetol (Sunosi®) sieht eine feste Dosierung von 75 mg oder 150 mg vor. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt entsprechend der Fachinformation 75 mg, die abhängig vom klinischen Ansprechen im Abstand von drei Tagen durch Verdopplung auf ein höheres Niveau von 150 mg erhöht werden kann. Bei schwerer Tagesschläfrigkeit können 150 mg als Startdosis in Erwägung gezogen werden.

Vergleichstherapie

Für den Nachweis des Zusatznutzens wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen eines Beratungsgespräches, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V iVm. § 8 Arzneimittelnutzen-Verordnung (AM-NutzenV) und § 7 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA, am 29.05.2019, Beratungsanforderung 2019-B-065, die folgende zVT bestimmt [23]:

„Zweckmäßige Vergleichstherapie für: a1) Erwachsene Patienten mit exzessiver Schläfrigkeit, die mit Narkolepsie (ohne Kataplexie) einhergeht:

Modafinil oder Pitolisant“

„Zweckmäßige Vergleichstherapie für: a2) Erwachsene Patienten mit exzessiver Schläfrigkeit, die mit Narkolepsie (mit Kataplexie) einhergeht:

Natriumoxybat oder Pitolisant“ [23].

Jazz Pharmaceuticals stimmt der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu und ergänzt die Analyse um die Darstellung der Gesamtpopulation.

Wahl der zVT für die Population Narkolepsie ohne Kataplexie

Da im klinischen Entwicklungsprogramm die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Solriamfetol durch Placebo-kontrollierte Studien nachgewiesen wurde und im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche und Registersuche keine direkt vergleichenden Studien von Solriamfetol gegenüber Modafinil oder Pitolisant identifiziert wurden, wird der Zusatznutzen durch adjustierte indirekte Vergleiche gegenüber der zVT dargestellt und quantifiziert. Als Brückenkomparator dient Placebo.

Als zVT wird Modafinil gewählt, obgleich die Evidenzlage für die Population der Narkolepsie-Patienten ohne Kataplexie gering ist. Die Zulassungsstudien zu Modafinil wurden hauptsächlich mit Narkolepsie-Patienten mit Kataplexie durchgeführt und es liegt für diese Studien keine Auswertung nach Status mit oder ohne Kataplexie vor (siehe Tabelle 4.2-1) [24, 25]. In der systematischen Literaturrecherche konnte die RCT von Black et al. 2016 identifiziert werden, in der die Patienten mit oder ohne Kataplexie gesondert betrachtet wurden [7]. Diese Studie wurde für die Zusatznutzenbewertung herangezogen, da es sich um die best-verfügbare Evidenz zu dieser Population handelt. Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit dieser Studie zur relevanten Solriamfetol Studie 14-002 werden in Abschnitt 4.3.2.1.2. dargelegt und diskutiert. Pitolisant kommt für die Population der Narkolepsie-Patienten ohne Kataplexie als zVT alternativ nicht in Frage, da über die systematische Literaturrecherche keine Placebo-kontrollierten RCTs mit einer überwiegenden oder ausschließlichen Population der Narkolepsie-Patienten ohne Kataplexie identifiziert werden konnte. Die RCTs zu Pitolisant wurden hauptsächlich mit Narkolepsie-Patienten (mit Kataplexie) durchgeführt (siehe Tabelle 4.2-1) [26-29].

Wahl der zVT für die Gesamtpopulation Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie)

Solriamfetol besitzt eine Zulassung für die Indikation Verbesserung der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie). Interaktionstests der maßgeblich für die Nutzenbewertung herangezogenen RCT 14-002 wiesen nach, dass keine Effektmodifikation der jeweiligen Subgruppen mit oder ohne Kataplexie auf die ko-primären Wirksamkeitsendpunkte ESS und MWT vorliegt.

Der G-BA hat Pitolisant als zVT für die beiden Teilpopulation der Narkolepsie-Patienten, d. h. der Narkolepsie Patienten mit oder ohne Kataplexie bestimmt. In der systematischen Literaturrecherche wurden zwei RCTs (Harmony I und Harmony Ibis) identifiziert, welche die Population der Narkolepsie-Patienten mit oder ohne Kataplexie untersucht und 1 RCT welche Narkolepsie-Patienten mit Kataplexie untersucht [26, 28, 29]. In den identifizierten Quellen zu den Studien mit der Gesamtpopulation wurden keine vollständigen Analysen zu den Teilpopulationen präsentiert. Daher kann kein Vergleich der jeweiligen Teilpopulationen vorgenommen werden.

Aus Sicht des pU ist es aufgrund der übereinstimmenden zVT sinnvoll, zur Darstellung des Nutzens und Zusatznutzens von Solriamfetol für die Gesamtpopulation der Narkolepsie-Patienten zusätzlich zu der Betrachtung der Teilpopulationen einen indirekten Vergleich zu Pitolisant über den Brückenkomparator Placebo zu präsentieren.

Tabelle 4.2-1: Übersicht der randomisiert-kontrollierten Studien zu Modafinil und Pitolisant mit dem Komparator Placebo

Wirkstoff Studie	**Studiendesign**	**Population**	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Quelle(n)**
Modafinil				
US Modafinil 2000	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten mit EDS mit oder ohne Kataplexie NT1: 72 %	Arm A: Placebo n=93 Arm B: Modafnil 200 mg n=89 Arm C: Modafinil 400 mg n=89	[25]
US Modafinil 1998	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten mit EDS mit oder ohne Kataplexie NT1: 85-90 %	Arm A. Placebo n=92 Arm B: Modafinil 100 mg n=96 Arm C: Modafinil 200 mg n=95	[24]
Pitolisant				
Harmony I	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Nicht Unterlegenheitsstudie	Erwachsene Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie und EDS ≥ 14 NT1: 80 %[a]	Arm A: Placebo (n=30) Arm B: Pitolisant (10, 20 oder 40 mg) (n=32) Arm C: Modafinil (200 oder 400 mg) (n=33)	[5, 26]
Harmony Ibis	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Nicht-Unterlegenheitsstudie	Erwachsene Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie und EDS ≥ 14 NT1: 74,6 - 81,3 %	Arm A: Placebo (n=32) Arm B: Pitolisant (5,10 oder 20 mg) (n=67) Arm C: Modafinil (n=65)	[5, 28]
Harmony CTP	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit Narkolepsie mit Kataplexie und EDS ≥ 12 NT1: 100 %	Arm A: Pitolisant (n=54) Arm B: Placebo (n=52)	[27, 29]

[a] 60 % bei denen zu Beginn der Studien bereits mindestens einen Kataplexie-Anfall auftraten oder bei denen im Verlauf der Behandlung Kataplexien auftraten. [30]

[b] 19 % bei denen zu Beginn der Studien bereits mindestens einen Kataplexie-Anfall auftraten oder bei denen im Verlauf der Behandlung Kataplexien auftraten [30]

EDS = Exzessive Tagesschläfrigkeit, NT1 = Narkolepsie Typ 1 (Narkolepsie mit Kataplexie), RCT = randomisiert kontrollierte Studie

Endpunkte

Der Nutzen und Zusatznutzen von Solriamfetol werden anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Bereichen Morbidität, Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen dargestellt. Die Zielgrößenkategorie Mortalität ist für das Indikationsgebiet Narkolepsie nicht von Relevanz.

Folgende patientenrelevante Endpunkte werden in dem Dossier herangezogen:

- Änderung des Epworth Sleepiness Scale (ESS)-Gesamtscores anhand der ESS-Skala
- Patient Global Impression of change (PGIc): Patienten-berichtete Veränderung des Gesundheitszustandes
- EuroQoL (EQ-5D-5L)
- ShortForm-36 Version 2 (SF-36v2)
- Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ)-10
- Verträglichkeit und Sicherheit

In dem Dossier werden zudem die folgenden Endpunkte ergänzend dargestellt, da es sich um klinisch relevante Wirksamkeitsendpunkte handelt. Der Maintenance of Wakefulness Test (MWT) hat für die Patienten eine unmittelbare Bedeutung, da damit die Neigung Wachzubleiben bzw. Einzuschlafen gemessen wird und war einer der primären Endpunkte der pivotalen Studie.

- Veränderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit mittels Maintenance of Wakefulness Test (MWT)
- Clinical Global Impression of change (CGIc): Prüfarzt-berichtete Veränderung des Gesundheitszustandes

Studientypen

Randomisiert, kontrollierte Studien (RCTs) stellen in der evidenzbasierten Medizin den höchsten Evidenzgrad dar. Nutzen und Zusatznutzen von Solriamfetol werden anhand von Endpunkten aus vorliegenden RCTs des pharmazeutischen Unternehmers (pU) dargestellt. Methodisch adäquate und angemessen durchgeführte RCTs liefern für die Bewertung des Effekts einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie die geringste Ergebnisunsicherheit aufweisen und somit zur höchsten Evidenzstufe gehören [1]. Die Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Solriamfetol erfolgt daher anhand von RCT. Mit der Studie 14-002 liegt eine RCT vor, sodass diese maßgeblich für die Darstellung des Nutzens herangezogen wird. Diese Studie wird zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit herangezogen.

In der doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase 3 Studie 14-002 (TONES2) erhielten Narkolepsie-Patienten (mit oder ohne Kataplexie) mit exzessiver Tagesschläfrigkeit über 12 Wochen eine feste Dosis von entweder 75 mg, 150 mg, 300 mg Solriamfetol oder Placebo [2]. Durchgeführte Interaktionstests bestätigen, dass in den Ergebnissen der ko-primären Endpunkte der Studie (ESS und MWT) keine signifikanten Unterschiede zwischen der Population der Patienten mit oder ohne Kataplexie besteht. Zudem ist Solriamfetol für beide Populationen zugelassen. Daher werden in diesem Dossier zunächst die Ergebnisse der Gesamtpopulation (Patienten mit oder ohne Kataplexie) beschrieben und anschließend die vom G-BA bestimmte Population der Patienten ohne Kataplexie dargestellt. Zudem werden zwei indirekte Vergleiche präsentiert, welche den Nutzen und Zusatznutzen von Solriamfetol untersuchen. Für die Teilpopulation der Patienten ohne Kataplexie wird ein indirekter Vergleich gegenüber der zVT Modafinil vorgenommen. Für die Gesamtpopulation der Narkolepsie-Patienten (mit oder ohne Kataplexie) wird ein indirekter Vergleich gegenüber Pitolisant durchgeführt. Pitolisant wurde vom G-BA für beide Teilpopulationen als zVT festgelegt.

Zum Nachweis der Langzeitwirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol werden zusätzlich die Ergebnisse der Studie 14-005 in diesem Nutzendossier dargestellt. Die Phase 3 Studie 14-005 umfasst ein offenes, maximal 52-wöchiges, einarmiges Design mit einer 2-wöchigen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Entzugsphase. In dieser Langzeitstudie wurden die Patienten in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen auf 75 mg, 150 mg oder 300 mg Solriamfetol eingestellt. Die Dosis 300 mg Solriamfetol wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) nicht zugelassen und wird in dem Dossier dementsprechend nicht dargestellt und berücksichtigt. Die Ergebnisse für die 300 mg finden sich im jeweiligen clinical study report (CSR) der Studien 14-002 und 14-005. Für die Langzeit-Studie 14-005 wurden ausschließlich Probanden aus den vorherigen Phase 2 und Phase 3 Solriamfetol-Studien (u. A. 14-002, ADX-N05-202) rekrutiert und nach klinischem Ansprechen auf die maximal höchste, tolerierbare Dosis eingestellt. Damit wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol basierend auf der gesamten Studienpopulation nachgewiesen. Anhand der zweiwöchigen, randomisierten Placebo-kontrollierte Entzugsphase wird die Wirksamkeit von Solriamfetol zusätzlich demonstriert [3].

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur

Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Patientenpopulation

Die betrachtete Patientenpopulation entspricht der Patientenpopulation wie unter 4.2.1 beschrieben:

Zudem werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation (Patienten mit oder ohne Kataplexie) aus der Studie 14-002 präsentiert, da Solriamfetol für beide Populationen eine Zulassung besitzt. Interaktionstests konnten zeigen, dass kein Unterschied zwischen den beiden Populationen in den ko-primären Endpunkten ESS und MWT besteht.

In die Studie 14-002 wurden Narkolepsie Patienten mit und ohne Kataplexie stratifiziert eingeschlossen. Die in diesem Dossier dargestellte Zielpopulation umfasst entsprechend der Vorgaben des G-BA erwachsene Patienten mit exzessiver Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie ohne Kataplexie.

Intervention und Vergleichstherapie

<u>Population Patienten ohne Kataplexie</u>

Der Zusatznutzen von Solriamfetol wird im Vergleich zu einer der vom G-BA bestimmten zVT dargestellt und quantifiziert [23]:

„Zweckmäßige Vergleichstherapie für: a1) Erwachsene Patienten mit exzessiver Schläfrigkeit, die mit Narkolepsie (ohne Kataplexie) einhergeht:

Modafinil oder Pitolisant“ [23].

Jazz Pharmaceuticals stimmt der vom G-BA bestimmten zVT zu. Aus der Liste des G-BA wird als Vergleichswirkstoff Modafinil gewählt. Da im klinischen Entwicklungsprogramm die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Solriamfetol durch Placebo-kontrollierte Studien nachgewiesen wurde, wird der Zusatznutzen durch adjustierte indirekte Vergleiche (nach Bucher 1997 [4]) gegenüber der zVT dargestellt und quantifiziert Als Brückenkomparator dient Placebo.

Um relevante Studien für den indirekten Vergleich zu identifizieren, wurden systematische Literaturrecherchen, Studienregistersuchen und Suchen auf der Website des G-BA nach Placebo-kontrollierten Studien zu Solriamfetol sowie zu Modafinil durchgeführt.

Es wurden Placebo-kontrollierte Studien mit einer zugelassenen Dosierung von Solriamfetol (75 mg, 150 mg) oder Modafinil in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Gesamtpopulation der Narkolepsie-Patienten (mit oder ohne Kataplexie)

Zusätzlich wird für die Gesamtpopulation der Narkolepsie-Patienten (mit oder ohne Kataplexie) die zVT Pitolisant gewählt. Der Wirkstoff Pitolisant wurde für die beiden vom G-BA festgelegten Teilpopulationen als zVT bestimmt:

„Zweckmäßige Vergleichstherapie für:

a1) Erwachsene Patienten mit exzessiver Schläfrigkeit, die mit Narkolepsie (ohne Kataplexie) einhergeht:

Modafinil oder Pitolisant“

a2) Erwachsene Patienten mit exzessiver Schläfrigkeit, die mit Narkolepsie (mit Kataplexie) einhergeht:

„Natriumoxybat oder Pitolisant“ [23]

Da keine direkt vergleichenden Studien zwischen Solriamfetol und Pitolisant vorliegen, wird ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher 1997 vorgenommen. Wie auch beim Vergleich zu Modafinil kommt aufgrund des Komparators Placebo in den Solriamfetol-Studien nur ein Vergleich über diesen Brückenkomparator in Frage.

Um relevante Studien für den indirekten Vergleich zu identifizieren, wurden systematische Literaturrecherchen, Studienregistersuchen und Suchen auf der Website des G-BA nach Placebo-kontrollierten Studien zu Solriamfetol sowie zu Pitolisant durchgeführt.

Es wurden Placebo-kontrollierte Studien mit einer zugelassenen Dosierung von Solriamfetol (75 mg, 150 mg) oder Pitolisant berücksichtigt.

Patientenrelevante Endpunkte

Es musste mindestens einer der wie unter Abschnitt 4.2.1 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte berichtet sein, damit eine Studie in den Studienpool eingeschlossen wurde.

Studientyp

Es wurden ausschließlich RCT für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Studiendauer

Die Studiendauer sollte mindestens 8 Wochen betragen, um aussagekräftige Ergebnisse zu der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Lebensqualität erzielen zu können. Solriamfetol wird eingesetzt in der Indikation „Verbesserung der Wachheit und Reduktion der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie)“. Somit handelt es sich um eine Behandlung der schwerwiegenden begleitenden Symptomatik der Narkolepsie. Für die Entwicklung medizinischer Produkte zur Behandlung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit existieren derzeit keine spezifischen EMA-Richtlinien. Ein Studiendesign mit einer mindestens 8-wöchigen Dauer stellt aus Sicht des pU ein etabliertes Design für einen Wirksamkeitsnachweis in diesem Indikationsgebiet dar, welches auch in einigen Modafinil-Studien eingesetzt wurde [24, 25]. Der G-BA hat im Beratungsgespräch zugestimmt, dass eine Studiendauer von 8-12 Wochen für diese Erkrankung akzeptabel ist [23]. Die Studien zu Pitolisant, die in der frühen Nutzenbewertung bewertet worden sind, wurde eine Studiendauer von 7 Wochen seitens des G-BA zum Nachweis des Zusatznutzens akzeptiert [30].

Die Einschlusskriterien für Studien zur Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Solriamfetol im Vergleich zur zVT sind in Tabelle 4.2-2 dargestellt. Die Einschlusskriterien für einen indirekten Vergleich mit Modafinil (Population ohne Kataplexie) und Pitolisant (Gesamtpopulation Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie) über den Brückenkomparator “Placebo” sind ebenfalls dokumentiert. (Tabelle 4.2-3 und Tabelle 4.2-4)

Zum Nachweis der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol liegen zudem Langzeitdaten (Studie 14-005) über einen Zeitraum von 52 Wochen vor. Somit kann die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol auch über einen langen Zeitraum beobachtet werden. Daher wird im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung die vollständige Evidenz der randomisierten klinischen Studien berücksichtigt.

Tabelle 4.2-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Solriamfetol für einen direkten oder indirekten Vergleich

E/A-Nr.		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit EDS bei Narkolepsie ohne Kataplexie	• Patienten unter 18 Jahre • Schwangere Patienten • Tiermodelle • Abweichende Indikation
2	Intervention	Solriamfetol	Abweichende Intervention
3	Vergleichstherapie	Studien für einen direkten Vergleich: Behandlung zusätzlich im Vergleich mit der festgelegten zVT Studien für einen indirekten Vergleich: Komparator Placebo	zVT in Kombination mit anderen Präparaten nicht zugelassener Wirkstoff

4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien dargestellt:
		• Wirksamkeit:
		  ○ ESS
		  ○ MWT
		  ○ PGIc oder CGIc
		• Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse
		• Weitere Endpunkte im Bereich HRQoL
			Keine Darstellung patientenrelevanter Endpunkte der genannten Kategorien

5	Studientyp	RCT	Abweichender Studientyp
6	Studiendauer	Studiendauer ≥8 Wochen	Studiendauer <8 Wochen
7	Publikationstyp	• Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt • enthaltene relevante Primärdaten für die Beantwortung der Dossierfragestellung	• Conference abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation • Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse

E/A = Einschluss-/Ausschlusskriterium; EDS = übermäßige Tagesschläfrigkeit; HRQoL = Health Related Quality of Life; CGIc = Clinical Global Impression of change; CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials; PGIc = Patient Global Impression of change; RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie

Tabelle 4.2-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich zwischen Solriamfetol und Modafinil über den Brückenkomparator „Placebo“

E/A-Nr.		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie	• Patienten unter 18 Jahre • Schwangere Patienten • Tiermodelle • Abweichende Indikation
2	Intervention	Modafinil als Prüfintervention	• Abweichende Intervention • Modafinil in Kombination mit anderen Präparaten
3	Vergleichstherapie	Komparator Placebo	• Komparator in Kombination mit anderen Präparaten • nicht zugelassener Wirkstoff

4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien dargestellt:
		• Wirksamkeit:
		  ○ ESS
		  ○ MWT
		  ○ PGIc oder CGIc
		• Sicherheit: Nebenwirkungen (AEs)
		• Weitere Endpunkte im Bereich HRQoL
			Keine Darstellung patientenrelevanter Endpunkte der genannten Kategorien

5	Studientyp	RCT	Abweichender Studientyp
6	Studiendauer	Studiendauer ≥8 Wochen	Studiendauer <8 Wochen
7	Publikationstyp	• Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt • Für Metaanalysen: Dokument entspricht QUOROM Statement • enthaltene relevante Primärdaten für die Beantwortung der Dossierfragestellung	• Conference abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation • Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse

E/A = Einschluss-/Ausschlusskriterium; EDS = übermäßige Tagesschläfrigkeit; HRQoL = Health Related Quality of Life; CGIc = Clinical Global Impression of change; CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials; PGIc = Patient Global Impression of change; QUOROM = Quality of Reporting of Meta-analyses; RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie;

Tabelle 4.2-4: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich zwischen Solriamfetol und Pitolisant über den Brückenkomparator „Placebo“

E/A-Nr.		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie)	• Patienten unter 18 Jahre • Schwangere Patienten • Tiermodelle • Abweichende Indikation
2	Intervention	Pitolisant als Prüfintervention	• Abweichende Intervention • Pitolisant in Kombination mit anderen Präparaten
3	Vergleichstherapie	Komparator Placebo	• Komparator in Kombination mit anderen Präparaten • nicht zugelassener Wirkstoff

4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien dargestellt:
		• Wirksamkeit:
		  ○ ESS
		  ○ MWT
		  ○ PGIc oder CGIc
		• Sicherheit: Nebenwirkungen (AEs)
		• Weitere Endpunkte im Bereich HRQoL
			Keine Darstellung patientenrelevanter Endpunkte der genannten Kategorien

5	Studientyp	RCT	Abweichender Studientyp
6	Studiendauer	Studiendauer ≥8 Wochen	Studiendauer <8 Wochen
7	Publikationstyp	• Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt • Für Metaanalysen: Dokument entspricht QUOROM Statement • enthaltene relevante Primärdaten für die Beantwortung der Dossierfragestellung	• Conference abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation • Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse

E/A = Einschluss-/Ausschlusskriterium; EDS = übermäßige Tagesschläfrigkeit; HRQoL = Health Related Quality of Life; CGIc = Clinical Global Impression of change; CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials; PGIc = Patient Global Impression of change; QUOROM = Quality of Reporting of Meta-analyses; RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie;

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.4) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in 4.6 zu dokumentieren.

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

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE und in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ durchgeführt.

Zuerst wurde eine systematische Literaturrecherche nach direkt vergleichenden Studien zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel (zbAM) und der zVT durchgeführt. Diese Suche ergab keine Treffer. Im Anschluss wurde eine weitere systematische Literaturrecherche für einen indirekten Vergleich zwischen dem zbAM und dem Vergleichswirkstoff Modafinil (Population ohne Kataplexie) bzw. Pitolisant (Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie) mit Placebo als Brückenkomparator durchgeführt.

Das letzte Update der Recherche wurde am 02.04.2020 für RCT mit dem zbAM Solriamfetol. am 17.04.2020 für den indirekten Vergleich mit der zVT Pitolisant und am 23.04.2020 für den indirekten Vergleich mit der zVT Modafinil durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine jeweils adaptierte Suchstrategie verwendet. Es wurden ausschließlich validierte Suchfilter für RCT verwendet. Die vollständigen Suchstrategien sind inklusive der Trefferzahl in Anhang 4A dargestellt.

Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherchen sind in den Abschnitten 4.3.1.1.2, 4.3.2.1.1 und 4.3.2.2.1 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.4) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

(ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Alle Registersuchen wurden in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, ICTRP Search Portal (Suchportal der WHO), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) am 19.02.2020 für das zbAM Solriamfetol und am 18.02.2020 für die zVT Pitolisant sowie am 20.02.2020 für die zVT Modafinil durchgeführt. Die Suchstrategien wurden individuell an die jeweiligen Register angepasst und sind inklusive der Anzahl der resultierenden Treffer in Anhang 4-B dokumentiert. Die Suche im Portal der EMA erfolgte basierend auf den Ergebnissen der anderen Recherchen und es ist keine Dokumentation erforderlich.

Anhand einer Suche nach direkt vergleichenden Studien zwischen Solriamfetol und der zVT konnten keine relevanten Studien identifiziert werden. Die in der Recherche identifizierten Studien wurden daher weiter selektiert. Es wurde nach Studien dem zbAM und dem Vergleichswirkstoff jeweils gegenüber Placebo gesucht, um relevante Studien für einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator “Placebo” zu identifizieren.

4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA

Die Website des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Website des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Website des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.4) muss eine Suche auf der G-BA Website immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Website des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche(n) auf der Website des G-BA wurde am 19.02.2020 mittels des Suchfelds nach dem zbAM und der zVT durchgeführt. Da keine direkt vergleichenden Studien in den vorherigen Suchschritten (Abschnitt 4.2.3.1- 4.2.3.3) identifiziert werden konnten, wurde ausschließlich nach Studien mit dem zbAM und der zVT mit dem Komparator Placebo gesucht.

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

Die Suche nach Studien mit dem zbAM wurde mit den Stichwörtern Solriamfetol, Sunosi, JZP-110 und ADX-N05 durchgeführt.

Die Suche nach Studien für den indirekten Vergleich mit der zVT Modafinil vs. Placebo wurde mit den Stichwörtern „Modafinil, Placebo, Narkolepsie“ durchgeführt.

Die Suche nach Studien für den indirekten Vergleich mit der zVT Pitolisant vs. Placebo wurde mit den Stichwörtern „Pitolisant, Placebo, Narkolepsie“ durchgeführt.

Die in der Recherche gefundenen Treffer wurden auf Relevanz geprüft und gegebenenfalls im Volltext gesichtet.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Alle Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche, der Ergebnisse der Studienregistersuche und der Suche in Studiendatenbanken, sowie auf der Website des G-BA, wurden anhand der vordefinierten Kriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) ausgehend vom Titel und/oder Abstract von zwei Prüfern unabhängig voneinander selektiert. Alle Publikationen, die den Einschlusskriterien nicht entsprachen, wurden ausgeschlossen. Aus dieser Selektion resultierende, potenziell relevante Publikationen wurden im Volltext erneut von zwei Prüfern begutachtet und bei erfüllten Einschlusskriterien dem Studienpool hinzugefügt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Das Verzerrungspotential der Endpunkte der zur Darstellung und Quantifizierung herangezogenen Studien wurde sowohl endpunktübergreifend als auch endpunktspezifisch analysiert.

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- zeitliche Parallelität der Gruppen
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Das Design und die Methodik der in der Nutzenbewertung eingeschlossenen RCTs wurde entsprechend den Anforderungen des CONSORT-Statements vorgenommen. Es wurden die Items 2b bis 14 und das CONSORT-Flussdiagramm zur Darstellung verwendet. Die Items 2b- 6 beschreiben das Ziel der Studie und deren Hypothesen, die Methodik inklusive Studiendesign, relevanten Änderungen des Protokolls, Studienpopulation, Intervention und die erhobenen Zielgrößen, die klar definiert sind. Die Bewertung der Aussagekraft der Studien erfolgte durch

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Beschreibung der Items 7-12. Hierbei wurde detailliert die Bestimmung der Fallzahl, die Randomisierungsmethode, die Verblindung und die Anwendung der statistischen Methoden zur Bewertung der Zielkriterien beschrieben. Darüber hinaus wurde in den Items 13 und 14 der Patientenfluss (inklusive des CONSORT Flow-Charts), sowie die randomisierte und analysierte Patientenpopulation, die Gründe für einen Studienabbruch und den Zeitraum der Rekrutierung und Behandlung der Patienten zur Veranschaulichung detailliert beschrieben.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen RCTs entsprechend CONSORT ist in Anhang 4-E separat für jede Studie dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

Folgende Patientencharakteristika werden in den relevanten Studien zu Solriamfetol berichtet:

- Alter (Jahre)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Ethnische Herkunft (Indianer/Alaska Ureinwohner, Asiatisch, Afroamerikanisch, Pazifikinsulaner, Weiß, Mehrere)

- Region (Nordamerika oder Europa)
- Body Mass Index (BMI in kg/m^2)
- Krankheitscharakteristika wie folgt:
    - Diagnose: An- oder Abwesenheit von Kataplexie
    - Krankheitsschwere mit Clinician Global Impression of Severity (CGIs)

Für die berücksichtige Studie(n) der zVT wurden diese Patientencharakteristika – wenn berichtet - ebenso dargestellt.

Wirksamkeitsendpunkte aus der Kategorie Morbidität

Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Patientenrelevanz

Die exzessive Tagesschläfrigkeit stellt eines der Hauptsymptome der Narkolepsie dar und belastet die betroffenen Patienten stark in ihrem Alltag [31]. Die EDS ist charakterisiert durch wiederholte, unfreiwillige und unkontrollierbare Einschlaf-Episoden von kurzer Dauer (meist weniger als eine Stunde), die meist während der Hauptwachperiode auftreten. Der narkoleptische Patient schläft typischerweise 10 bis 20 Minuten und erwacht erfrischt, beginnt sich aber innerhalb der nächsten zwei bis drei Stunden wieder schläfrig zu fühlen, und das Muster wiederholt sich [32]. Die Lebensqualität von Narkolepsie-Patienten ist vor allem durch die EDS deutlich verringert [32-34]. Die Erkrankung kann schulische Leistungen, das Erlangen und Erhalten von Erwerbstätigkeit, die Bildung von Beziehungen, das Familienleben und die Teilnahme an gesellschaftlichen Aktivitäten negativ beeinflussen [33]. Da die Narkolepsie derzeit nicht ursächlich behandelbar ist, ist die Behandlung der Symptomatik, vor allem die Reduktion der EDS das Ziel einer Therapie.

Operationalisierung

Die EDS wird mittels der Epworth Sleepiness Scale erfasst. Die ESS basiert auf einem Fragebogen mit acht Fragen, mit dem die Wahrscheinlichkeit gemessen wird, in verschiedenen Alltagssituationen unfreiwillig einzunicken oder einzuschlafen [35]. Dies wird auf einer ordinalen 4-Punkte Skala von keiner (0 Punkte), einer geringen (1 Punkt), einer mittleren (2 Punkte) und einer hohen (3 Punkte) Wahrscheinlichkeit gemessen. Der Score wird als Summe der Einzelantworten des Fragebogens berechnet, so dass der Gesamtwert zwischen 0 und 24 liegen kann. Ein Gesamtwert von > 10 Punkten wird als erhöhte Tagesschläfrigkeit und somit als abnormal bewertet [36, 37]. 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.

Validierung

Im Jahr 1991 entwickelte Johns den ESS Fragebogen und testete dessen Verlässlichkeit an 180 Personen. Mit 55 Patienten stellten Obstruktive Schlafapnoe (OSA)-Erkrankte die größte untersuchte Patientengruppe in dieser Population dar, während ebenfalls 13 Patienten mit Narkolepsie eingeschlossen waren. Johns konnte zeigen, dass der ESS ein verlässliches Instrument ist, um die Tagesschläfrigkeit bei diesen Patientengruppen zu bewerten. Er untersuchte die Test-Retest Verlässlichkeit mit gesunden Probanden und einem Zeitabstand von 5 Monaten. Der ursprünglich ermittelte ESS Wert betrug 7,4 und nach 5 Monaten 7,6. Mit 0,82 war der Pearson Korrelationskoeffizient hoch signifikant und die Verlässlichkeit der ESS Skala für gesunde Probanden konnte dargelegt werden [38]. Kendzerska et al. 2013 betrachten das Messinstrument ESS in einem systematischen Review. Die interne Konsistenz der ESS wurde anhand von vier Studien belegt, bei denen Cronbach's alpha zwischen 0,73 und 0,88 lag [39].

Der G-BA hat eine Validierung des ESS in der Nutzenbewertung zu Pitolisant vorgenommen, welche im Folgenden zusammengefasst wird:

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. Johns und Hocking konnten 1997 anhand 72 gesunder Probanden zeigen, dass die Schwelle für die Feststellung pathologischer Tagesschläfrigkeit bei einem Wert von 10 Punkten auf der ESS liegt [36]. Eine weitere Studie konnte dies mit einer größeren Population von n = 188 bestätigen [37]. Als diagnostisches Instrument ist die ESS im Vergleich zu apparativen Alternativen wie Multipler Schlaflatenztest (MSLT) und Maintenance of Wakefulness Test (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 basierend auf den RCTs mit Modafinil, dass die ESS in der Lage ist, Änderungen der Tagesschläfrigkeit über die Zeit zu erfassen (Änderungssensitivität) [40].

Die Patientenrelevanz wird in dem G-BA Beschluss zu Pitolisant wie folgt beschrieben: 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."

Der G-BA hat den Endpunkt ESS als patientenrelevanten Endpunkt in der Bewertung von Pitolisant akzeptiert [30].

Zur Bewertung der der exzessiven Tagesschläfrigkeit bei Erwachsenen Patienten mit Narkolepsie wurde in den Solriamfetol-Studien die Epworth Sleepiness Scale (ESS) eingesetzt. Die ESS ist, wie bereits dargelegt, ein validiertes Maß mit hoher Spezifität und Sensitivität zur Beurteilung der subjektiven Schläfrigkeit und stellt ein Maß für das allgemeine Niveau der Tagesschläfrigkeit einer Person oder deren durchschnittliche Schlafneigung im täglichen Leben dar [7, 41, 42]. Die Einschätzung als validiertes Messinstrument wird auch seitens der EMA geteilt [5]. In der vorliegenden Studie zu Solriamfetol (14-002) wurde zur Beurteilung der Ergebnisse die adjustierte Behandlungsdifferenz betrachtet und zusätzlich eine Responder-Analyse durchgeführt. Als Response-Kriterium wurde der Grenzwert von 10 Punkten ausgewählt, da mit ESS > 10 die Schläfrigkeit als pathologisch eingeschätzt wird [32]. Alle Patienten, die nach Behandlung einen ESS ≤ 10 aufwiesen, wurden als Responder betrachtet.

Neben der Dokumentation von Therapieerfolgen ist der ESS in der Diagnostik ein etabliertes Messinstrument. In der deutschen S3-Leitlinie wird die ESS als Instrument der nichtapparativen Diagnostik zur Bestimmung von Tagesschläfrigkeit und Hypersomnie aufgeführt und gilt als umfassend validiert [9]. Auch die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) empfiehlt in der S1-Leitlinie die Bestimmung der Schläfrigkeit mittels ESS als notwendige Untersuchung bei Erstdiagnostik [16].

Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels Maintenance of Wakefulness Test (MWT)

Zur Erfassung der Tagesschläfrigkeit existiert als weiteres Messinstrument der MWT, welcher die individuelle Fähigkeit einer Person misst, während einer definierten Zeit wach zu bleiben [10]. Dieser Test wird standardmäßig in der Diagnostik der Narkolepsie und von Insomnien eingesetzt [9].

Patientenrelevanz

Der MWT ist das standardmäßige Maß für die Fähigkeit einer Person, während der Tageszeit in einer abgedunkelten, ruhigen Umgebung wachzubleiben und wird häufig zur Beurteilung der Wirksamkeit von Arzneimitteln zur Behandlung der Narkolepsie herangezogen [6, 15, 43]. Beim MWT wird grundsätzlich angenommen, dass bei Hypersomnien nicht die Einschlaffähigkeit sondern die Wachbleibefähigkeit für den Patienten bedeutungsvoll ist [9]. Die klinische Relevanz der MWT basiert auf der Annahme, dass die willentliche Fähigkeit, im Wachzustand zu bleiben, wichtige Informationen über die Fähigkeit, wach zu bleiben, und die Reaktion auf eine Behandlung bei einer mit übermäßiger Schläfrigkeit verbundenen Erkrankung liefert [10]. Höhere Latenzen deuten auf eine bessere Fähigkeit hin, wach zu bleiben, und eine positive Veränderung gegenüber dem Ausgangswert stellt eine Verbesserung der Schlaf-Latenz dar. Es erscheint sinnvoll, neben dem ESS auch den MWT als Outcome Parameter bei Narkolepsie zu betrachten, da der MWT eine Bewertung der individuellen Fähigkeit wach zu bleiben ermöglicht, die der Patient auch selbst wahrnimmt. Die Objektivierung der Fähigkeit wach zu bleiben im MWT ergibt sich aus den experimentellen Bedingungen, wobei die Einschlafneigung individuell wahrgenommen werden kann. Damit

stellt der MWT einen der wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte zur Bewertung der Wachheit dar [39, 44].

Validierung

In mehreren Studien konnten signifikante Unterschiede in der mittleren Schlaflatenzzeit zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Narkolepsie nachgewiesen werden. Dies bestätigte sich auch im Vergleich von Narkolepsie Patienten vor und nach einer Behandlung. Die Messwerte eines MWT werden durch physiologische, psychologische und Protokoll Variablen beeinflusst. Valide Ergebnisse werden nur erreicht, wenn der Patient zuvor eine adäquate Qualität und Quantität der Nachtruhe hatte, der MWT möglichst unter standardisierten Bedingungen durchgeführt wurde und in der Gesamtschau mit klinischen Informationen bewertet wird [10, 45].Üblicherweise wird ein MWT über einen Zeitraum von 20 bis 40 Minuten durchgeführt. Als Protokoll Standard wird von der American Academy of Sleep (AASM) ein 40-minütiges Protokoll mit 2-stündigen Intervallen empfohlen, um aussagekräftige Daten zu generieren. In diesem Verfahren wird ein möglicher Höchstwerteffekt („ceiling effect“) abgeschwächt, der im Rahmen eines 20-minütigen Tests auftreten kann [10].

Operationalisierung

In den Studien des pU zu Solriamfetol wurden die Änderungen der mittleren Schlaf-Latenzzeit (in Minuten) ermittelt, so wie sie aus den ersten 4 Versuchen mit einem 40-minütigen MWT von der Baseline bis zur Woche 12 bestimmt wurden. Die Messungen der MWT-Schlaflatenzzeit lagen im Bereich von 0 bis 40 Minuten.

Patient Global Impression of Change (PGIc)

Patientenrelevanz & Validierung

Der PGIc ist ein subjektives, Patienten-bewertetes Messinstrument, welches eingesetzt wird, um klinisch relevante Veränderungen zu erfassen. Subjektive Einschätzungen werden als „Goldstandard“ für klinisch relevante Veränderungen herangezogen. Um klinisch relevante intraindividuelle Veränderungen subjektiver Endpunkte zu identifizieren, werden im Allgemeinen Anker–basierte Methoden oder verteilungsbasierte Methoden verwendet. Bei den Anker-basierten Methoden wird die Bewertung für eine klinisch relevante Veränderung durch die Patienten selbst oder durch klinische Experten vorgenommen. Die Einschätzung durch die Patienten selbst kann als patientenrelevante Bewertung interpretiert werden. Interne Anker, die zur subjektiven Bewertung klinisch relevanter Veränderungen herangezogen werden, sind bspw. die hier genannte PGIc Skala oder die Frage 2 des Short Form-36 [46]. Der PGIc wurde in den Solriamfetol-Studien als Messinstrument eingesetzt, um eine subjektive Bewertung der Lebensqualität zu erhalten. Bei einer subjektiv empfundenen Verbesserung, gemessen mit dem PGIc, handelt es sich somit um eine patientenrelevante Verbesserung der Lebensqualität im Sinne des § 35a SGBV.

Scrima et al. 2017 haben in der randomisiert kontrollierten Phase 2b Studie zu Solriamfetol in der Indikation Narkolepsie eine enge Korrelation zwischen ESS und PGIc gezeigt und einen Vorschlag für eine MID der ESS auf Basis der subjektiven Bewertung durch die Patienten daraus abgeleitet. Dabei werden die Kategorien 6 und 7 zusammengefasst, um klinisch relevante Änderungen zu zeigen [47].

Operationalisierung

Der PGIc stellt eine Likert-Skala von 1 – 7 dar, auf der der Patient zwei Gesundheitszustände (vor und nach Therapie) bewertet:

1. no change (or condition has got worse)
2. almost the same, hardly any change
3. a little better, but no noticeable change
4. somewhat better, but the change has not made any real difference
5. moderately better, and a slight but noticeable change
6. better, and a definite improvement that has made a real and worthwhile difference
7. a great deal better, and a considerable improvement that has made all the difference

In der vorliegenden Studie 14-002 wurde in einer Responder-Analyse der prozentuale Anteil der Patienten erhoben, die im Vergleich zu Baseline eine mindestens minimale Verbesserung (Kategorie 5-7) im PGIc aufwiesen. Um klinisch relevante Änderungen aufzuzeigen werden in der Nutzenbewertung zusätzlich Post-hoc Responder-Analysen mit den Kategorien 6-7 präsentiert, da mit diesen beiden Kategorien für den Patienten bedeutsame Veränderungen abgebildet werden, die über eine moderate Verbesserung hinausgehen. hier klinisch relevante Änderungen gezeigt werden können [47].

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

FOSQ-10

Patientenrelevanz & Validierung

Der Functional Outcome of Sleep Questionäre (FOSQ) wurde ursprünglich als Fragebogen mit 30 Fragen in 5 Dimensionen (general productivity, activity level, vigilance, social outcome und sexual relationships) entwickelt, um den Einfluss der Tagesschläfrigkeit auf funktionale Zielkriterien, die für das tägliche Leben relevant sind, und um die schlafbezogene Lebensqualität zu untersuchen [48, 49]. Im Jahr 2009 wurde eine kürzere Version des FOSQ

mit nur 10 Fragen (FOSQ-10) entwickelt und validiert. Der FOSQ-10 weist eine hohe interne Konsistenz auf (Cronbach α = 0.87), und seine Effektgrößen sowie die Unterschiede vor und nach der Behandlung sind stark mit der längeren Version korreliert [50].

Der Endpunkt FOSQ-10 stellt somit ein validiertes Instrument zur Messung der schlafbezogenen Lebensqualität dar. Der FOSQ-10 wurde zumeist in den Indikationen Schlafstörungen, Schlafapnoe oder Narkolepsie eingesetzt [48]. Billings 2014 zeigt, dass der FOSQ-10 in der Behandlung der OSA mit Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) eng mit dem SF-36 korreliert. Die Korrelation mit der ESS ist ebenso signifikant, aber weniger stark ausgeprägt. Als Minimal Important Difference (MID) wird 1 SEM (standard error of measurement) vorgeschlagen [51, 52].

Weaver et al. 2018 haben auf Basis der pivotalen Phase 3 Studien zu Solriamfetol (14-002 und 14-003) zur Behandlung der Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie und OSA mittels Anker-basierter Methoden und verteilungsbasierter Methoden klinisch relevante Veränderungen des FOSQ-10 bestimmt [53]. Als MID wird eine Veränderung des FOSQ-10 zwischen 1,7 und 2,0 Punkten vorgeschlagen. Dabei wurden als Anker der PGIc und der CGIc verwendet [53].

Operationalisierung

Der FOSQ-10 Fragebogen besteht aus 10 Fragen, die mittels einer 4-Punkte Likert Skala von 1 = extreme Schwierigkeiten bis 4 = keine Schwierigkeit beantwortet werden.

Der FOSQ-10 wurde in der Studie 14-002 eingesetzt und die Änderung der Gesamtpunktzahl von Baseline bis Woche 1, Woche 4, Woche 8 und Woche 12 dokumentiert.

SF-36v2

In den Studien zu Solriamfetol wurde der Short Form (SF) 36 Version 2 zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet. Der SF-36 ist ein krankheitsunspezifisches Messinstrument und kann krankheitsbedingte Belastungen im Verlauf dokumentieren, messen und vergleichen [54]. Er ist als Messinstrument insgesamt weltweit etabliert und findet in den unterschiedlichsten Fachbereichen der Medizin Anwendung [55]. In mehreren Studien zur Bewertung der Lebensqualität von Narkolepsie-Patienten wurde dieses Messinstrument bereits eingesetzt [56-61]. Entsprechend § 2 Satz 3AM-NutzenV ist der SF-36v2 als patientenrelevant zu bewerten.

Der SF-36 besteht aus 36 Fragen aus insgesamt 8 Dimensionen.

1. Allgemeine Gesundheitswahrnehmung
2. Physische Gesundheit
3. Körperliche Rollenfunktion

4. Körperliche Schmerzen
5. Vitalität
6. Mentale Gesundheit
7. Emotionale Rollenfunktion
8. Soziale Funktionsfähigkeit

In der Studie 14-002 wurden die Änderungen der 8-Domänen-Scores, der körperlichen Summenskala (PCS, Physical Component Summary) und der mentalen Summenskala (MCS, Mental Component Summary) von Baseline bis Woche 4, Woche 8 und Woche 12 dokumentiert. In die PCS gehen die vier Dimensionen-Skalen allgemeine Gesundheitswahrnehmung, physische Gesundheit, körperliche Rollenfunktion und körperliche Schmerzen ein. Die MCS beinhaltet die Domänen-Skalen Vitalität, mentale Gesundheit, emotionale Rollenfunktion und soziale Funktionsfähigkeit.

EQ-5D-5L

Patientenrelevanz, Validierung

Der EQ-5D ist ein generisches Instrument zur Selbsteinschätzung von gesundheitsbezogener Lebensqualität, entwickelt von der EuroQol-Gruppe. Der EQ-5D ist auf ein breites Spektrum von Gesundheitszuständen und Behandlungen anwendbar und es existieren insgesamt 3 Versionen des Instruments: EQ-5D-5L mit 5 Leveln, EQ-5D-3L mit 3 Leveln und EQ-5D-Y für Kinder und Jugendliche [62]. Der EQ-5D-5L weist im Vergleich zum EQ-5D-3L eine erhöhte Reliabilität und Sensitivität bei gleicher Machbarkeit und Reduktion von potenziellen „ceiling-Effekten“ auf [63, 64].

Jedes EQ-5D Instrument besteht aus zwei Komponenten, die einfach und innerhalb weniger Minuten vervollständigt werden können:

1. visuelle Analogskala (VAS)
2. Index zur Bewertung der Lebensqualität in den 5 Domänen: Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerz/körperliche Beschwerden, Angst/Depression [62].

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 [65].

Die Validierung des EQ-5D wurde in verschiedenen Patientengruppen vorgenommen [62]. Eine deutsche Studie mit Narkolepsie-Patienten (n = 75) zeigte, dass 48 % der Patienten in mindestens einer Domäne ein moderates oder extremes Problem berichteten. Die am Stärksten betroffenen Dimensionen waren gewöhnliche Aktivität (63,8 %), Schmerzzustände (61,7 %) und Angst/Depressionen (41,1 %). Nur 6,8 % der Patienten berichteten von einem Problem in der Dimension "Self-Care" [66].

Operationalisierung

In der Studie 14-002 wurde der Endpunkt wie folgt operationalisiert:

- Anzahl und Prozentsatz der Patienten in jedem der 5 Level (kein, leichtes, moderates, schwerwiegendes Problem oder nicht in der Lage) und jeder Dimension (z. B. Mobilität, Selbstversorgung) der EQ-5D Dimensionen über die gesamte Studiendauer

- Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die im Laufe der Zeit Probleme (Level 2-5) für jede Dimension (z.B. Mobilität, Selbstversorgung) melden

- EQ-Visuelle Analogskala (EQ VAS): Mittelwert und Standardabweichung (SD) oder Median mit 25. und 75. Perzentil für die visuelle Analogskala (VAS) zu Studienbeginn, Woche 1, Woche 4, Woche 8 und Woche 12. Änderung der durchschnittlichen VAS-Werte von Basislinie bis Woche 1, Woche 4, Woche 8 und Woche 12

- EQ-5D-5L Index: Indexwert zu Baseline, bis Woche 1, Woche 4, Woche 8 und Woche 12

Sicherheits-/Verträglichkeitsendpunkte

Unerwünschte Ereignisse

Patientenrelevanz

Für die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit eines Arzneimittels bzw. Therapie stellt die Erfassung von unerwünschten Ereignissen (UEs) einen der essenziellen Aspekte in einer klinischen Studie dar. Gemäß § 3 (1) der VerfO des G-BA sind solche Endpunkte patientenrelevant, die den Gesundheitszustand verbessern, die Krankheitsdauer verkürzen, das Überleben verlängern, die Nebenwirkungen verringern oder eine Verbesserung der Lebensqualität zur Folge haben. Insofern kommt der Darstellung von unerwünschten Ereignissen zur Bewertung der Sicherheit des Arzneimittels eine besondere Bedeutung in der Nutzenbewertung zu. Im Nutzendossier werden aufgrund dessen unerwünschte Ereignisse wie folgend beschrieben aufgeführt:

- Gesamtrate aller Unerwünschten Ereignisse (UEs; treatment emergent adverse events, TEAEs), schwerwiegende UEs (SUEs), UEs, die in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, Gesamtrate der Abbrüche wegen UE
- TEAEs nach System Organ Klasse (SOK)
- TEAEs die zum Abbruch führten mit Abbruchgrund
- UEs differenziert nach Schweregrad (mild, moderat, schwer),
- TEAEs nach SOK und Preferred Term (PT), die bei mind. 10% der Patienten oder bei mind. 10 Patienten und 1% aufgetreten sind
- TEAEs von besonderem Interesse

Validierung/Operationalisierung

Unerwünschte Ereignisse wurden in der Studie 14-002 unter Verwendung des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) System (Version 18) klassifiziert nach primären SOK und preferred term erhoben und berichtet. Außerdem erfolgten deskriptive Darstellungen für TEAEs von Interesse nach Clustered Term (kardiovaskuläre und potenziell kardiovaskuläre TEAEs; psychiatrische Ereignisse; neuromotorische Ereignisse und Hypersensitivitäts- oder Hautreaktionsereignisse), welche definierte SOK und PT enthielt.

Statistische Analysen in der Studie 14-002

Die Analysen aus der Studie 14-002 zur Population der Patienten ohne Kataplexie beschränken sich auf die im Studienbericht prädefinierte Teilpopulation der Patienten ohne Kataplexie.

Für die Analyse der Endpunkte, die nicht im statistischen Analyseplan prädefiniert wurden, wurden folgende Populationen herangezogen.

mITT	Probanden, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten sowie mindestens 1 post-Baseline-Wirksamkeitsbewertung hatten. Diese Population wurde zur Bewertung der Wirksamkeitsendpunkte (wenn nicht anders beschrieben) verwendet.
Safety-Population	alle Probanden, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

Für das vorliegende Dossier ist die Population der Probanden mit Narkolepsie ohne Kataplexie die Zielpopulation. Zusätzlich wird die Gesamtpopulation der Narkolepsie-Patienten betrachtet. In der für die Nutzenbewertung herangezogenen RCT 14-002 wurden die Patienten nach An-

oder Abwesenheit von Kataplexien in die Behandlungsgruppen stratifiziert randomisiert. Für diese Population wurden Subgruppenanalysen präspezifiziert. Die für das vorliegende Dossier notwendigen zusätzlichen Analysen der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte, die für die Teilpopulation der Probanden ohne Kataplexie durchgeführt wurden, basieren, wenn nicht anders angegeben, auf dem stratifizierten Teil der Probanden ohne Kataplexie der mITT-Population. Die Ergebnisse wurden durch adäquate Effektschätzer, korrespondierende Konfidenzintervalle (KI) und p-Werte dargestellt. Wenn nicht anders angegeben, wurden 95 %-KI und p-Werte zweiseitiger statistischer Tests mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 5$ % dargestellt. Für kontinuierliche Variablen wurden die Mittelwertdifferenz mit Standardfehler und das dazugehörige Konfidenzintervall basierend auf einem Mixed-Effect Model Repeated Measure (MMRM) berechnet. Dieses Modell beinhaltet fixe Effekte für die Behandlung (z. B. Dosisgruppe), die Visite, die Interaktion zwischen den Behandlungen und Basiswert des Wirksamkeitsendpunkts. Alle verfügbaren Daten wurden in das Modell aufgenommen. Die kleinsten Quadrate (Least Squares, LS) schätzen die Behandlungsdifferenz von Solriamfetol gegenüber Placebo und ihre 95 % Konfidenzintervalle wurden dargestellt. Der p-Wert wurde zum Test auf einen Unterschied zur Beschreibung der Signifikanz angegeben. Sofern nicht anders angegeben, entstammen alle dargestellten Ergebnisse den Zusatzanalysen zur 14-002 Studie, d. h. der stratifizierten Population der Patienten ohne Kataplexie (siehe Modul 5).

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung erfolgen[5]. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach

[5]. *Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.*

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von von Heterogenität[7] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol stand eine RCT zu Verfügung. Damit war keine Voraussetzung für die Durchführung einer Meta-Analyse gegeben. Dies gilt ebenso für die Studie zu Modafinil, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurde.

Für den indirekten Vergleich von Solriamfetol gegenüber Pitolisant wurden zwei Studien zu Pitolisant herangezogen. Die Studien Harmony I und Harmony Ibis sind aus medizinischen (Patientengruppen, Indikation) und methodischen Gründen (Behandlungsdauer, Operationalisierung der Endpunkte) ausreichend vergleichbar. Die verwendete Dosis von Pitolisant in den Studien unterscheidet sich. In der Studie Harmony I wurden die Probanden im Pitolisant-Studienarm in den ersten drei Wochen abhängig vom Ansprechen auf eine Pitolisant-Dosis zwischen 10-40 mg/Tag titriert, welche sie anschließend bis zu Studienende beibehielten.

[6] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[7] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

In der Studie Harmony Ibis wurden die Patienten im Pitolisant-Studienarm individuell auf eine Pitolisant-Dosis zwischen 5-20 mg/Tag im gleichen Schema wie in der Studie Harmony I titriert und behielten die Dosis anschließend bei.

Bei der Analyse der ESS-Ergebnisse aus der Studie Harmony I in den Gruppen mit mittlerer und hoher stabiler Dosis in der Pitolisant-Population zeigte die mittlere stabile Dosis (20 mg/Tag) numerisch bessere Ergebnisse bei den ESS-Scores (mittlerer finaler ESS-Score = 8,1; Reduktion um 9,1 Punkte gegenüber dem Ausgangswert) als die hohe stabile Dosis (40 mg/Tag; mittlerer finaler ESS-Score = 12,9; Reduktion um 5,3 Punkte gegenüber dem Ausgangswert). Der gleiche Trend zeigte sich auch bei der Ansprechrate, bei der 62,5 % der Patienten aus der Subgruppe mit mittlerer stabiler Dosis im Vergleich zu 36,8 % der Patienten aus der Subgruppe mit hoher stabiler Dosis beim letzten Besuch als Responder betrachtet wurden (ESS ≤ 10) [5]. Da die 40 mg Dosis keinen zusätzlichen Effekt in der Wirksamkeit auf die EDS zeigte, wurde in der Studie Harmony Ibis nur bis auf die 20 mg Dosis hoch titriert [5].

Da die Patienten abhängig vom klinischen Ansprechen auf die Pitolisant-Dosis titriert wurden, und damit jeweils unterschiedliche Schweregrade der EDS berücksichtigt wurden, ist es aus Sicht des pU adäquat die Ergebnisse aus den Studien Harmony I und Harmony Ibis in einer Meta-Analyse zusammenzufassen.

Für die statistische Auswertung der Wirksamkeitsparameter wurde die ITT-Population verwendet. Für die statistische Auswertung der Sicherheitsendpunkte wurde die Safety-Population verwendet. Die Meta-Analysen basieren auf einem Modell mit zufälligen Effekten [67] und der Inverse-Varianz Methode für kontinuierliche Endpunkte. Für dichotome Endpunkte wurde der aggregierte Therapieeffekt mittels des Relativen Risikos ermittelt. Bei Vierfeldertafeln mit einer Nullzelle wurde dem empfohlenen Vorgehen gefolgt, jeder Zelle 0,5 zu addieren. Die p-Werte basieren auf einem Fisher‘s Exact Test und wurden bei Vierfeldertafeln mit einer Nullzelle basierend auf den Daten ohne Addition von 0,5 berechnet, da der Test ganzzahlige Zellzahlen voraussetzt. Zur Durchführung der Meta-Analyse wurde Revman Version 5.3 verwendet.

Die statistische Heterogenität wurde mit Hilfe eines statistischen Heterogenitätstests (Q-Statistik, p-Wert) und der Berechnung der I^2 Statistik analysiert.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

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

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

Nicht zutreffend. Für die Population der Patienten ohne Kataplexie wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie

die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Im SAP wurden Subgruppenanalysen wie folgt präspezifiziert:

- Probanden mit oder ohne Kataplexie
- Probanden nach Region (Nordamerika und Europa)
- Probanden nach Land (z. B. USA, Kanada, Finnland, Frankreich, Deutschland, Italien)

Um potenzielle Effektmodifikatoren zu identifizieren wurden Interaktionstests für die Gesamtpopulation der Studie 14-002 durchgeführt. Dazu wurden für die Wirksamkeitsendpunkte ESS-Score und MWT der Einfluss der Diagnose (mit oder ohne Kataplexie) untersucht.

In der Studie 14-002 wurden hauptsächlich Probanden aus Nordamerika eingeschlossen, daher erschien eine Analyse für Zentrums-Ländereffekte nicht adäquat.

Da im vorliegenden Dossier die Population der Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie die Zielpopulation darstellt, entfällt die Darstellung dieser Subgruppenanalyse in diesem Abschnitt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

[8] *Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.*
[9] *Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.*
[10] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[11] *Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.*

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). [68-71]Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13] [14] [15].

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

- *Benennung aller potenziellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*

[12] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[13] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

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

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

1. Indirekter Vergleich für die Teilpopulation der Probanden ohne Kataplexie

Die systematische Literaturrecherche identifizierte für die Teilpopulation Narkolepsie ohne Kataplexie keine direkt vergleichenden Studien zwischen dem zbAM Solriamfetol und dem Vergleichswirkstoff Modafinil; es existieren auch keine direkt vergleichenden Studien zwischen dem zbAM und Pitolisant für diese Teilpopulation. Die Auswertungen zum Zusatznutzens von Solriamfetol werden daher auf Basis adjustierter indirekter Vergleiche nach Bucher 1997 vorgenommen [4]. Dazu wurden für die Wirksamkeitsendunkte anhand der Ergebnisse der Studien die jeweiligen Effektmaße der Behandlung vs. Placebo der einzelnen Studien herangezogen und über den Brückenkomparator Placebo verglichen (siehe Abbildung 4.2-1). Für die Analyse der Nebenwirkungen (safety) wurde basierend auf den absoluten Patientenzahlen das Relative Risiko (RR) und die jeweiligen 95 %-KI auf der gleichen Grundlage berechnet.

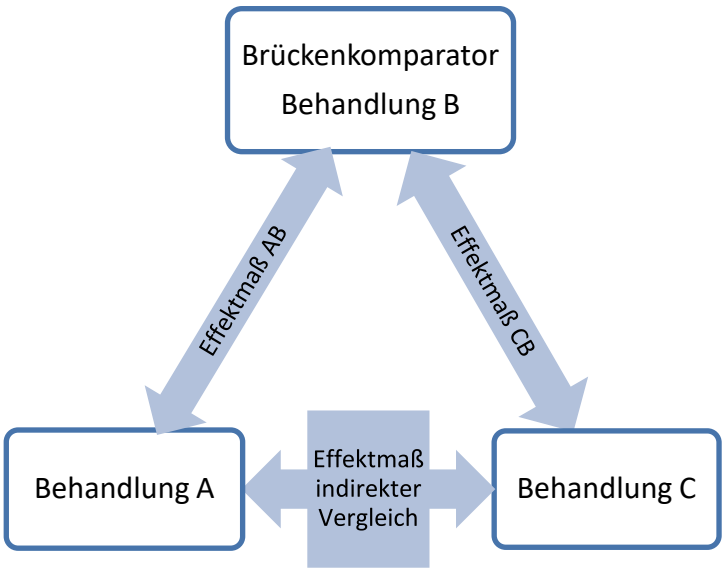


Abbildung 4.2-1: Struktur des indirekten Vergleichs nach Bucher.

Der indirekte Vergleich wurde mit dem hierbei geeigneten Effektmaß Relatives Risiko (RR) wie folgt berechnet:

(1) $\ln RR_{ind} = \ln RR_{AB} - \ln RR_{CB}$

(2) $Var(\ln RR_{ind}) = Var(\ln RR_{AB}) + Var(\ln RR_{BC})$

(3) $KI_{95\%}(\ln RR_{ind}) = \ln RR_{ind} \pm 1{,}96 * (Var[\ln RR_{ind}])^{0,5}$

Für kontinuierliche, normalverteilte Variablen entfällt die Log-Transformation vor Berechnung des indirekten Effektschätzers und seiner Streuung.

Es wurde ein indirekter Vergleich zwischen Solriamfetol (JZP-110) und Modafinil durchgeführt. Dabei wurde folgender Vergleiche der Wirkstoffe durchgeführt:

Kombiniertes JZP-110 (75 mg JZP-110 und 150 mg JZP-110) vs. Modafinil (200-600 mg)

Der Brückenkomparator ist Placebo.

Voraussetzung für die Gültigkeit dieser Zusammenhänge ist die Abwesenheit bedeutsamer Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien. Die Vergleiche basieren auf der Studie 14-002 und der Studie von Black et al. 2016, welche in der Dauer, den Ein- und Ausschlusskriterien und der Studienpopulation als auch der wichtigsten Endpunkte ESS und Sicherheit sehr ähnlich sind. Auf Basis dieser Kriterien wird eine für den indirekten Vergleich hinreichende klinische Homogenität der Studien als gegeben erachtet. Die Homogenität der Studien erlaubt eine valide Darstellung der Ergebnisse der indirekten Vergleiche für die patientenrelevanten Endpunkte ESS-Score und Nebenwirkungen.

Die Analysen wurden mit dem Programm MS Office Excel Version 16 berechnet.

2. Indirekter Vergleich für die Gesamtpopulation Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie)

Die systematische Literaturrecherche identifizierte für die Gesamtpopulation der Narkolepsie-Patienten mit oder ohne Kataplexie keine direkt vergleichenden Studien zwischen dem zbAM Solriamfetol und dem Vergleichswirkstoff Pitolisant. Die Auswertungen werden daher auf Basis adjustierter indirekter Vergleiche nach Bucher 1997 vorgenommen [4]. Dazu wurden für die Wirksamkeitsendunkte anhand der Ergebnisse der Studien die jeweiligen Effektmaße der Behandlung vs. Placebo der einzelnen Studien herangezogen und über den Brückenkomparator Placebo miteinander verglichen (siehe Abbildung 4.2-1), wobei die Studien zu Pitolisant meta-analytisch zusammengefasst wurden. Für die Analyse der Nebenwirkungen (safety) wurde, basierend auf den absoluten Patientenzahlen, das Relative Risiko (RR) und die jeweiligen 95 %-KI auf der gleichen Grundlage berechnet.

In dem indirekten Vergleich wurden folgender Vergleiche der Wirkstoffe durchgeführt:

75 mg JZP-110 vs. Pitolisant (5-40 mg)

und

150 mg JZP-110 vs. Pitolisant (5-40 mg)

Der Brückenkomparator ist Placebo.

Voraussetzung für die Gültigkeit dieser Zusammenhänge ist die Abwesenheit bedeutsamer Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien. Die Vergleiche basieren auf der Studie 14-002 und den Pitolisant-Studien Harmony I und Harmony Ibis, welche in der Dauer, den Ein- und Ausschlusskriterien und der Studienpopulation als auch der wichtigsten Endpunkte ESS, MWT und Sicherheit sehr ähnlich sind. Auf Basis dieser Kriterien wird eine für den indirekten Vergleich hinreichende klinische Homogenität der Studien als gegeben erachtet. Die Homogenität der Studien erlaubt eine valide Darstellung der Ergebnisse der indirekten Vergleiche für die Endpunkte ESS-Score, Schlaflatenzzeit mittels MWT und Nebenwirkungen.

Die Analysen wurden mit dem Programm MS Office Excel Version 16 berechnet.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.4)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4.3-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
ADX-N05 201	nein	ja	abgeschlossen	4 Wochen	A: ADX-N05 (Solriamfetol): Woche 1-2: 150 mg; Woche 2-3: 300 mg B: Placebo: 4 Wochen
ADX-N05 202	Ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	A: ADX-N05 (Solriamfetol): Woche 1 – 4: 150 mg/Tag Woche 5 – 12: 300 mg/Tag B: Placebo: Woche 1-12
14-002	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	A: JZP-110 (Solriamfetol) 75 mg/Tag) B: JZP-110 (Solriamfetol) 150 mg/Tag C: JZP-110 (Solriamfetol) 300 mg/Tag D: Placebo Dauer: 12 Wochen
14-005 (randomisierte Entzugsphase)	ja	ja	abgeschlossen	2 Wochen	A: JZP-110 (Solriamfetol) 75 mg/Tag B: JZP-110 (Solriamfetol) 150 mg/Tag, C: JZP-110 (Solriamfetol) 300 mg/Tag, D: Placebo Dauer: 2 Wochen
15-005	nein	ja	abgeschlossen	8 Wochen	A: Solriamfetol, B: Placebo

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

Der Stand der Informationen ist der 28.02.2020.

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

Tabelle 4.3-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
ADX-N05 201	Zu kurze Studiendauer (Grund A6)
ADX-N05 202	Zu kurze Studiendauer mit zugelassener Dosierung von Solriamfetol (Grund A2)
15-005	Endpunkte nicht relevant für die Nutzenbewertung (Grund A4)
14-005 (randomisierte Entzugsphase)	Zu kurze Studiendauer (Grund A6)

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

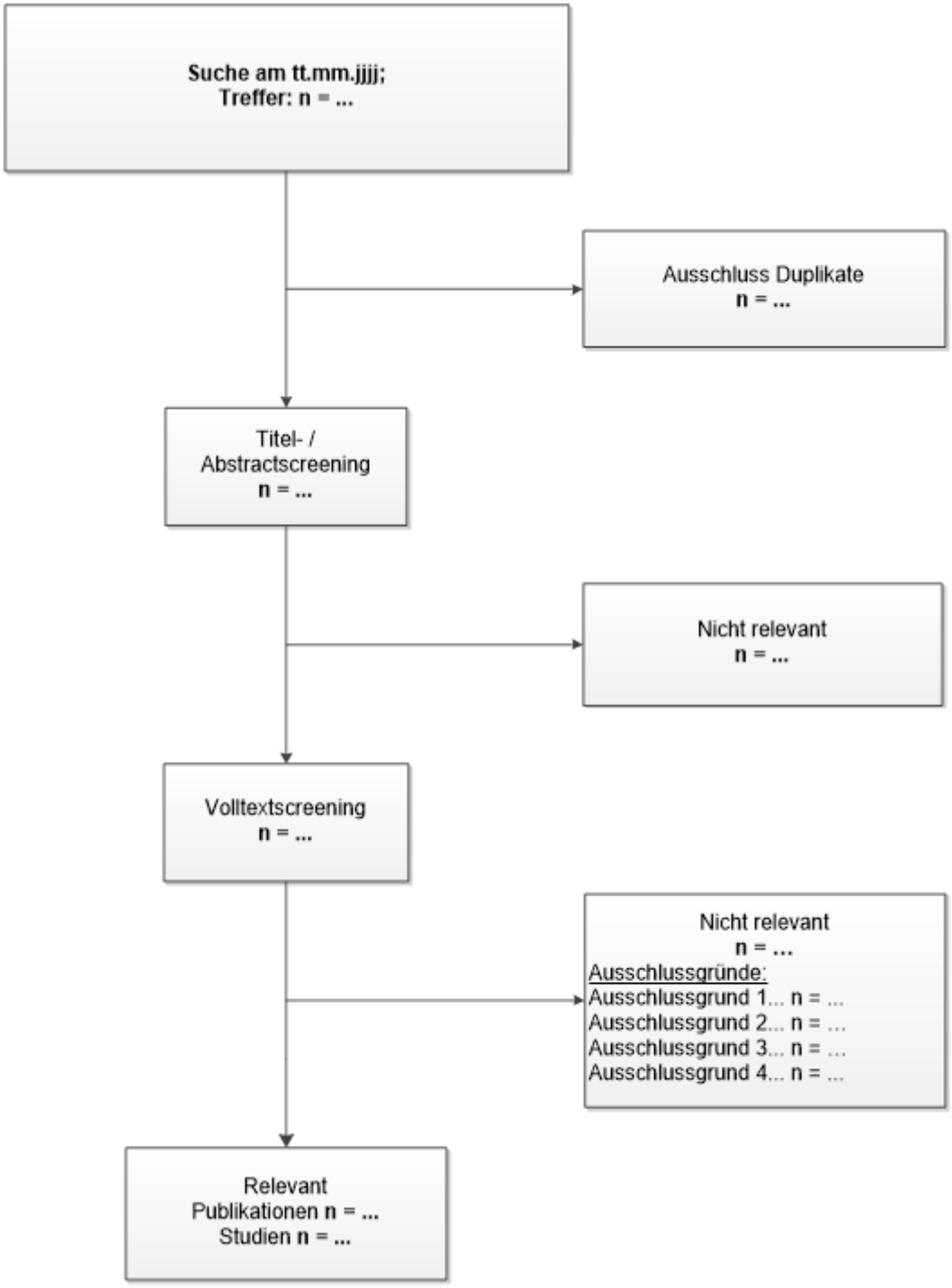


Abbildung 4.3-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suche nach RCTs für den direkten Vergleich

Die systematische Suche nach RCTs mit dem zbAM Solraimfetol in bibliografischen Datenbanken wurde am 02.04.2020 entsprechend Abschnitt 4.2.3 durchgeführt und ergab insgesamt 130 Zitationen (10 in MEDLINE/Pubmed, 60 in EMBASE und 60 in der Cochrane-Datenbank). Es wurden 63 Treffer ausgeschlossen, da es sich um Duplikate handelte. Nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion entsprechend der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract konnten keine direkt vergleichenden Studien mit dem zbAM und der festgelegten zVT Modafinil und Pitolisant identifiziert werden (Flussdiagramm siehe Abbildung 4.3-2). Die Studien zu Solriamfetol wurden mit dem Komparator Placebo durchgeführt, daher wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche nach Studien selektiert, die für einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo relevant sind.

Suche nach RCTs für den indirekten Vergleich

Die nach Deduplikation verbliebenen 63 Publikationen wurden auf Basis der Informationen aus Titel und, soweit vorhanden, Abstract von 2 Personen unabhängig voneinander nochmals nach Relevanz für den indirekten Vergleich selektiert. Die Selektionskriterien sind in Abschnitt 4.2.2 beschrieben. Alle Publikationen, die den Einschlusskriterien nicht entsprachen, wurden ausgeschlossen (n = 49).

Die weiteren möglichen relevanten Publikationen wurden im Volltext analysiert und mit den definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Relevanz selektiert. Insgesamt ergab die bibliografische Literaturrecherche 2 relevante Volltextpublikationen und 2 Registereinträge in CENTRAL mit dem zbAM Solriamfetol für einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator „Placebo“ (Abbildung 4.3-3) [72-75]. Alle hier genannten Publikationen und Registereinträge sind der Studie 14-002 zuzuordnen, die aufgrund der Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien maßgeblich für die Nutzenbewertung herangezogen wird.

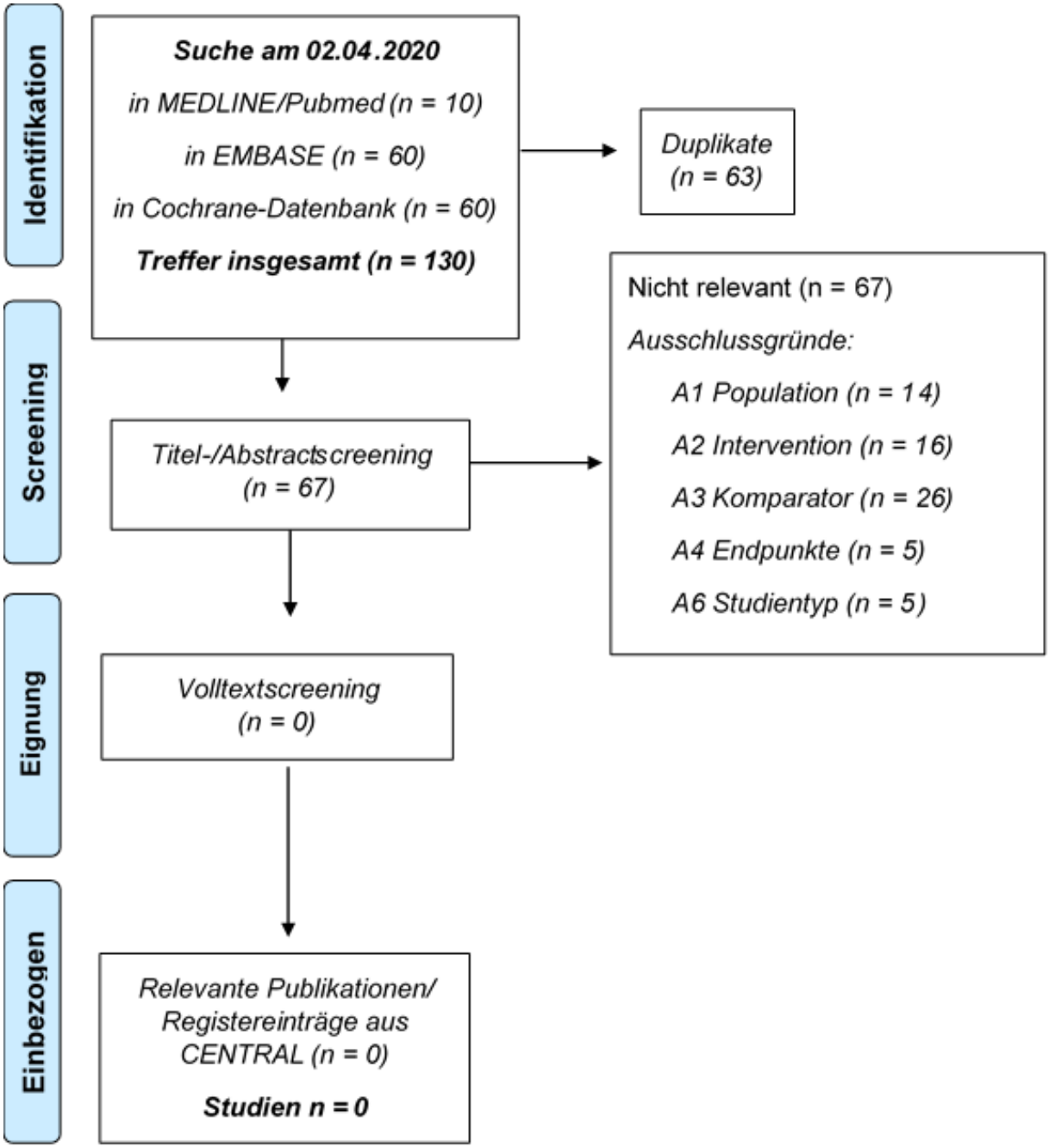


Abbildung 4.3-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Solriamfetol für den direkten Vergleich

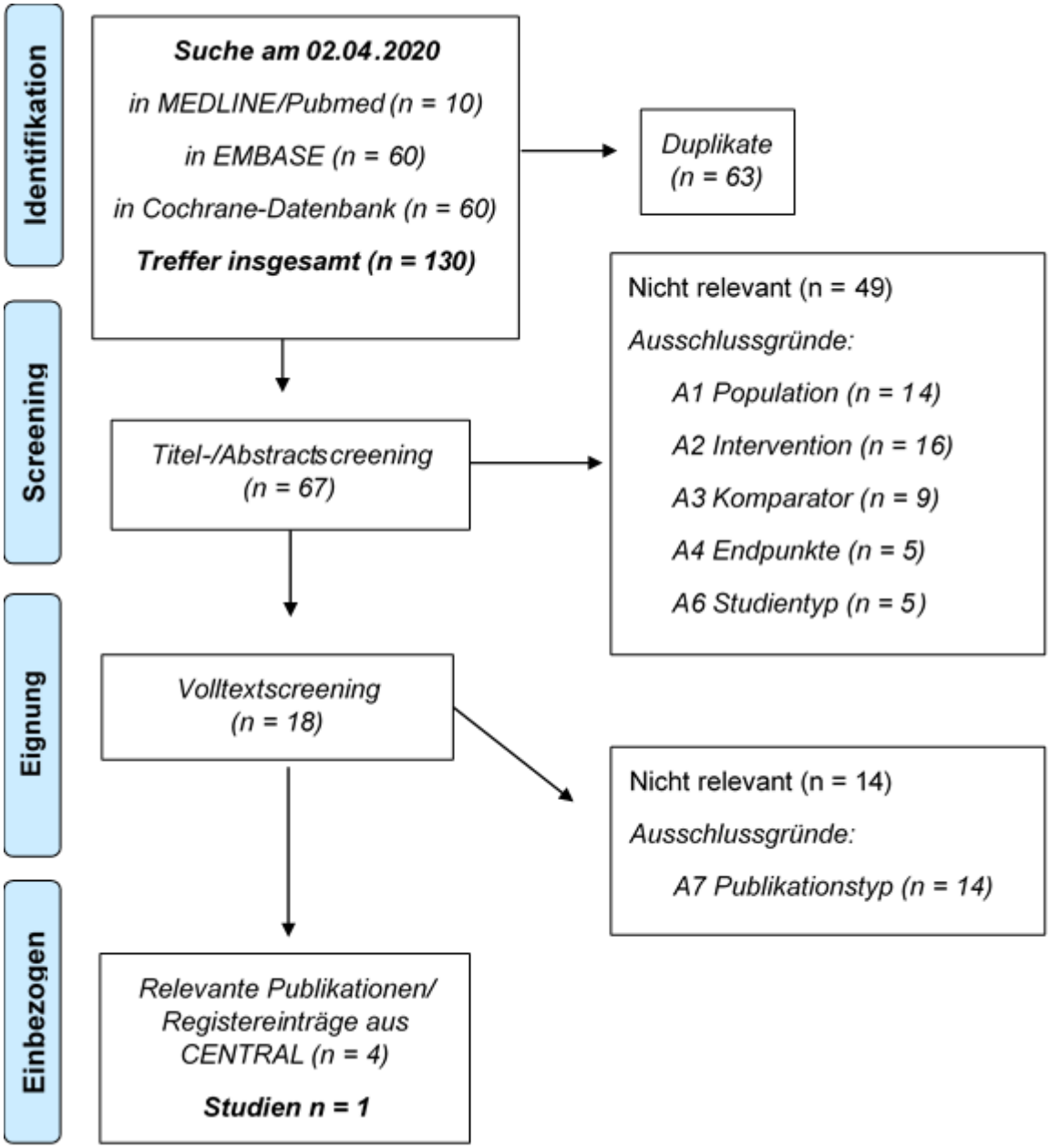


Abbildung 4.3-3 Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Solriamfetol für den indirekten Vergleich

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister/ Studienergebnisdatenbanken die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle) und ob die Studie auch durch

die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Um eine umfassende Suche nach allen verfügbaren Studiendaten für das zbAM gegenüber der zVT sicherzustellen, wurde entsprechend den Vorgaben eine Recherche nach Studien mit dem zbAM durchgeführt. Dazu wurden die Studienregister clinicaltrials.gov, WHO-ICTRP, EU-CTR und PharmNet.Bund sowie das Datenprotal der EMA durchsucht.

Es wurden keine Studien für einen indirekten Vergleich von Solriamfetol mit der zVT Modafinil oder Pitolisant identifiziert. Da die Studien zu Solriamfetol mit dem Komparator Placebo durchgeführt wurden, wurden die Ergebnisse der Recherchen mit dem zbAM nach Studien mit dem Komparator Placebo selektiert, mit dem Ziel einen adjustierten indirekten Vergleich mit dem Brückenkomparator Placebo durchzuführen. Die Ergebnisse zu den Recherchen zur zVT sind in Abschnitt 4.3.2.1.1.3 und Abschnitt 4.3.2.2.1.3 dokumentiert.

Tabelle 4.3-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregister/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
14-002	clinicaltrials.gov [NCT02348593] [76] WHO ICTRP [NCT02348593] [77] [EUCTR2014-005487-15] [78] EU-CTR [EUCTR2014-005487-15] [79] PharmNet.Bund [2014-005487-15] [80]	Ja	Ja [72-75]	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: EU Clinical Trials Register, WHO-ICTRP: World Health Organization-International Clinical Trials Registry Platform				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4.3-3 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Informationen in Tabelle 4.3-3 ist der 19.02.2020.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4.3-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4.3-4: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4.3-4 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche nach Studien mit dem zbAM mit den Stichwörtern Solriamfetol, Sunosi, JZP-110, ADX-N05 ergab keine Treffer.

Die Recherche wurde am 19.02.2020 durchgeführt.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4.3-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
14-002	Ja	Ja	Nein	Ja [2]	Ja [73, 74, 76-80]	Ja [72, 75]

: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4.3-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
14-002	RCT, doppelblind, parallel, Phase III, verschiedene Dosierungen	Erwachsene Narkolepsie-Patienten (mit oder ohne Kataplexie) mit exzessiver Tages-schläfrigkeit	Arm A: 75 mg JZP-110/Tag (n=59) Arm B: 150 mg JZP-110/Tag (n=60) Arm C: 300 mg JZP-110/Tag (n=60), Arm D: Placebo (n=60)	Run-in (Screening und Baseline): 28 Tage Behandlung: 12 Wochen Arm B: Tag 1-3 Anfangsdosis 75 mg JZP-110/Tag, anschließend Dosiseinstellung auf 150 mg Arm C: Tag 1-3 Anfangsdosis 150 mg/Tag, anschließend Dosiseinstellung auf 300 mg JZP-110/Tag Arm A, D: keine Dosiseinstellung Nachbeobachtung: 2 Wochen	Nordamerika (Kanada, USA) Europa (Deutschland, Finnland, Frankreich, Niederlande) 19.05.2015 – 14.02.2017	<u>Primäre Zielkriterien:</u> • ESS: Veränderung des ESS Scores von Baseline zu Woche 12 • MWT: Veränderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit (in Minuten), wie sie aus den ersten 4 Trials mit einem 40-minütigen MWT von Baseline bis Woche 12 bestimmt wurde <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> • PGIc: Prozentsatz der Probanden, die in Woche 12 in der PGIc als verbessert (minimal, viel oder sehr stark) gemeldet wurden und Prozentsatz der Probanden, die in Woche 1, Woche 4 und Woche 8 als verbessert gemeldet wurden • Clinical Global Impression of change (CGIc): Prozentsatz der Probanden, die in Woche 12 als verbessert (minimal, viel oder sehr stark) gemeldet wurden • Zeitlicher Verlauf der Wirksamkeit mittels MWT: Änderung der Schlaf-Latenzzeit (in Minuten) bei jeder der 5 MWT-Studien in Woche 4 und Woche 12 • MWT: Änderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit (in Minuten), wie sie aus den ersten 4 Versuchen eines 40-minütigen MWT von Baseline bis Woche 4 bestimmt wurde

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						• ESS: Änderung des ESS-Scores von Baseline zu Woche 1, Woche 4 und Woche 8 • PGIc: Prozentsatz der Probanden, die in Woche 1, Woche 4 und Woche 8 als verbessert gemeldet wurden • CGIc: Prozentsatz der Probanden, die in Woche 1, Woche 4 und Woche 8 als verbessert gemeldet wurden <u>Sicherheit/Verträglichkeit</u> während der gesamten Studie: • Therapieassoziierte Nebenwirkungen (treatment-emergent adverse events, TEAEs) • Veränderungen in klinischen Labortests (Chemie, Hämatologie und Urinanalyse) • Vitalparameter • 24-stündige ambulante Blutdruckmessung • 12-Kanal-EKGs • körperliche Untersuchungen • Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) Bewertungen <u>Weitere Zielkriterien:</u> • Gesundheitszustand mit EuroQoL (EQ-5D-5L):

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						• Anzahl und Prozentsatz der Patienten in jedem der 5 Level (kein, leichtes, moderates, schwerwiegendes Problem oder nicht in der Lage) und jeder Dimension (z. B. Mobilität, Selbstversorgung) der EQ-5D Dimensionen über die gesamte Studiendauer • Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die im Laufe der Zeit Probleme (Level 2-5) für jede Dimension (z.B. Mobilität, Selbstversorgung) melden • EQ-Visuelle Analogskala (EQ VAS): Mittelwert und Standardabweichung (SD) oder Median mit 25. und 75. Perzentil für die visuelle Analogskala (VAS) zu Studienbeginn, Woche 1, Woche 4, Woche 8 und Woche 12. Änderung der durchschnittlichen VAS-Werte von Basislinie bis Woche 1, Woche 4, Woche 8 und Woche 12 • EQ-5D-5L Index: Indexwert zu Baseline, bis Woche 1, Woche 4, Woche 8 und Woche 12 • SF-36v2: Änderung der 8-Domänen-Scores, der PCS-Scores (Physical Component Summary) und der Mental Component Summary Scores (MCS) von der Baseline bis Woche 4, Woche 8 und Woche 12

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						• Funktionelle Ergebnisse des Schlaf-Fragebogens Kurzversion (FOSQ-10): Änderung der Gesamtpunktzahl von Basislinie bis Woche 1, Woche 4, Woche 8 und Woche 12 • Fragebogen zur Arbeitsproduktivität und Beeinträchtigung der Aktivität; Spezifische Gesundheitsprobleme (WPAI:SHP): Prozentuale versäumte Arbeitszeit aufgrund von Problemen, prozentuale Beeinträchtigung der Arbeit durch Probleme, prozentuale Gesamtbeeinträchtigung der Arbeit durch Probleme und Anteil an Aktivitätsbeeinträchtigung durch Probleme, jeweils über die gesamte Studiendauer <u>Explorative Endpunkte:</u> • Änderung der PSG-Parameter, einschließlich der Gesamtschlafzeit (TST), der Zeit in den Phasen N1, N2, N3, des Wake after Sleep Onset (WASO), der Anzahl an Erwachen, des Apnoe-Index, des Apnoe-Hypopnoe-Index, der Anzahl der zentralen Apnoen, des Sauerstoffsättigungs-Nadirs (SaO2) und des SaO2-Mittelwerts von Baseline bis Woche 4 und Woche 12

Tabelle 4.3-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Gruppen**				**Behandlung in der Run-in-Phase**
	JZP-110 75 mg	**JZP-110 150 mg**	**JZP-110 300 mg**	**Placebo**	
14-002	Woche 1-12: JZP-110 75 mg, oral, QD	Tag 1-3: Anfangsdosis: 75 mg JZP-110, oral, QD Tag 4-Woche 12: Dosiseinstellung und Erhaltung: JZP-110 150 mg, oral, QD	Tag 1-3: Anfangsdosis: 150 mg JZP-110, oral, QD Tag 4-Woche 12: Dosiseinstellung und Erhaltung: JZP-110 300 mg, oral, QD	Woche 1-12: Placebo, oral, QD	Wash-out von nicht erlaubten Medikamenten wie OTC-Schlafmittel oder Stimulanzien (z.B. Pseudoephedrin), Methylphenidat, Amphetamine, Modafinil, Armodafinil, Natriumoxybat, Pemolin, Trazodon, Hypnotika, Benzodiazepinen, Barbituraten und Opioiden. (bis Erreichen des Basislevels der Tagesschläfrigkeit mind. 7 Tage vor Studienstart)
OTC = Over the counter (Rezeptfrei); QD = einmal täglich					

Tabelle 4.3-8: Charakterisierung der Studienpopulationen (mITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Baseline Charakteristikum	**14-002**		
	Placebo	**75 mg JZP-110**	**150 mg JZP-110**
N	58	59	55
Mittleres Alter (SD) in Jahren	36,2 (15,21)	36,5 (12,78)	38,0 (12,96)
Geschlecht, n (%)			
Männlich	24 (41,4)	22 (37,3)	16 (29,1)
Weiblich	34 (58,6)	37 (62,7)	39 (70,9)
Abstammung, n (%)			
Indianer/Alaska Ureinwohner	0	0	1 (1,8)
Asiatisch	0	0	3 (5,5)
Afroamerikanisch	10 (17,2)	12 (20,3)	6 (10,9)
Pazifikinsulaner	0	0	0
Weiß	46 (79,3)	46 (78,0)	44 (80,0)
Mehrere	2 (3,4)	1 (1,7)	1 (1,8)
Ethnische Herkunft, n (%)			
Hispanisch oder Latino	1 (1,7)	4 (6,8)	4 (7,3)
Nicht hispanisch oder Latino	57 (98,3)	55 (93,2)	51 (92,7)
Region, n (%)			
Nordamerika	51 (87,9)	43 (72,9)	45 (81,8)
Europa	7 (12,1)	16 (27,1)	10 (18,2)
Mittlerer BMI in kg/m^2 (SD)	29,29 (5,846)	27,94 (5,355)	27,83 (5,771)
Mittlere Schlaf-Latenzzeit in min, n			
n	57	58	53
Mittelwert (SD)	6,15 (5,677)	7,50 (5,386)	7,85 (5,740)
Median (min, max)	4,50 (0,3, 25,4)	6,13 (0,3, 21,9)	6,63 (0,0, 22,4)
ESS-Gesamtscore, n			
n	58	59	55
Mittelwert (SD)	17,3 (2,86)	17,3 (3,53)	17,0 (3,55)
Median (min, max)	17,0 (11, 24)	18,0 (10, 24)	17,0 (10, 24)
Stratifizierungsfaktor, n (%)	58	59	55
Mit Kataplexie	29 (50,0)	31 (52,5)	27 (49,1)
Ohne Kataplexie	29 (50,0)	28 (47,5)	28 (50,9)
Baseline CGIs, n (%)			
1=Normal, not at all ill	0	0	0
2=Borderline ill	0	0	0
3=Mildly ill	1 (1,7)	3 (5,1)	3 (5,5)
4=Moderately ill	14 (24,1)	14 (23,7)	15 (27,3)
5=Markedly ill	25 (43,1)	20 (33,9)	23 (41,8)
6=Severely ill	13 (22,4)	17 (28,8)	12 (21,8)
7=Among the most extremely ill patients	4 (6,9)	5 (8,5)	2 (3,6)
Fehlend	1 (1,7)	0	0

BMI = Body-Mass-Index, CGIs = Clinician Global Impression of severity, ESS = Epworth Sleepiness Scale, n = Anzahl, mITT = modified Intention to treat

Quellen: CSR 14-002 Tabelle 14.1.5.2; CSR 14-002 Tabelle 14.1.6.2

Tabelle 4.3-9: Charakterisierung der Studienpopulationen (mITT-Population; Population der Probanden ohne Kataplexie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Baseline Charakteristikum	**14-002**		
	Placebo	**75 mg JZP-110**	**150 mg JZP-110**
N	29	28	28
Mittleres Alter (SD) in Jahren	33,1 (12,74)	37,0 (14,37)	38,0 (13,45)
Geschlecht, n (%)			
Männlich	14 (48,3)	11 (39,3)	7 (25,0)
Weiblich	15 (51,7)	17 (60,7)	21 (75,0)
Abstammung, n (%)			
Indianer/Alaska Ureinwohner	0	0	1 (3,6)
Asiatisch		0	2 (7,1)
Afroamerikanisch	6 (20,7)	6 (21,4)	5 (17,9)
Pazifikinsulaner	0	0	0
Weiß	21 (72,4)	21 (75,0)	20 (71,4)
Mehrere	2 (6,9)	1 (3,6)	0
Ethnische Herkunft, n (%)			
Hispanisch oder Latino	0	2 (7,1)	3 (10,7)
Nicht hispanisch oder Latino	29 (100)	26 (92,9)	25 (89,3)
Region, n (%)			
Nordamerika	29 (100)	24 (85,7)	27 (96,4)
Europa	0	4 (14,3)	1 (3,6)
Mittlerer BMI in kg/m^2 (SD)	29,39 (5,523)	27,44 (6,014)	27,48 (4,888)
Mittlere Schlaf-Latenzzeit in min, n			
n	29	28	27
Mittelwert (SD)	7,88 (5,79)	8,65 (4,76)	7,90 (5,42)
Median (min, max)	5,75 (0,6, 25,4)	9,44 (0,6, 19,8)	6,63 (0,9, 22,0)
ESS-Gesamtscore, n			
n	29	28	28
Mittelwert (SD)	16,3 (2,41)	16,4 (3,73)	16,5 (3,05)
Median (min, max)	16,0 (11, 20)	16,5 (10, 23)	17,0 (11, 22)
Stratifizierungsfaktor, n (%)			
Mit Kataplexie	0	0	0
Ohne Kataplexie	29 (100)	28 (100)	28 (100)
Baseline CGIs, n (%)	29	28	28
1=Normal, not at all ill	0	0	0
2=Borderline ill	0	0	0
3=Mildly ill	0	3 (10,7)	1 (3,6)
4=Moderately ill	10 (34,5)	10 (35,7)	8 (28,6)
5=Markedly ill	14 (48,3)	8 (28,6)	13 (46,4)
6=Severely ill	3 (10,3)	4 (14,3)	4 (14,3)
7=Among the most extremely ill patients	1 (3,4)	3 (10,7)	2 (7,1)
Fehlend	1 (3,4)	0	0

BMI = Body-Mass-Index, CGIs = Clinical Global Impression of severity, ESS = Epworth Sleepiness Scale, n = Anzahl, ITT = intention-to-treat, mITT = modified Intention to treat
Quellen: 14-002 zusätzliche Analyse: Tabelle 14.1.5.2.a und 14.1.6.2.a

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Studie 14-002

Das Design der Studie wird in Tabelle 4.6-4 gemäß CONSORT-Kriterien detailliert beschrieben.

Studiendesign

Bei der Studie 14-002 handelt es sich um eine 12-wöchige, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, internationale, multizentrische, randomisierte, Phase-3-Studie in 4 parallelen Gruppen mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1 (75 mg, 150 mg, 300 mg JZP-110 (Solriamfetol), Placebo). Die Studie wurde zur Beurteilung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Solriamfetol, welches einmal täglich (QD) in Dosen von 75 mg, 150 mg und 300 mg im Vergleich zu Placebo für bis zu 12 Wochen zur Behandlung von exzessiver Schläfrigkeit bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) verabreicht wurde, durchgeführt.

Ein- und Ausschlusskriterien

An der Studie 14-002 nahmen Patienten im Alter zwischen 18 und 75 Jahren teil, die unter übermäßiger Tagesschläfrigkeit leiden (ESS ≥ 10) und eine diagnostizierte Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) nach ICSD-3 Kriterien hatten. Zum Einschluss in die Studie musste außerdem eine Schlaf-Latenzzeit von ≤ 25 Minuten, dokumentiert durch den Durchschnitt der ersten vier Studien des Maintenance of Wakefulness Test (MWT), vorliegen. Die Einnahme von Medikamenten zur Behandlung der Kataplexie oder exzessiver Tagesschläfrigkeit, einschließlich rezeptfreier Schlafmittel oder Stimulanzien, (z. B. Natriumoxybat, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs), Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahme-

hemmer (SNRIs) und trizyklische Antidepressiva (TCAs) war innerhalb eines Zeitraums vor den Baseline-Bewertungen, der mindestens fünf Halbwertszeiten der betreffenden Substanz entspricht, und auch während der Studie nicht erlaubt. Falls eines dieser Medikamente eingenommen wurde, so sollte mindestens 7 Tage vor dem Baseline-Besuch ein ausreichendes Wash-Out durchgeführt werden, bis der Patient zu seinem Ausgangsniveau der übermäßigen Tagesschläfrigkeit bzw. zum Kataplexie-Basiswert zurückgekehrt war (Prüfarzt-bewertet). Patienten, die bereits an einer Studie zu Solriamfetol teilgenommen hatten, wurden ausgeschlossen.

Intervention und Randomisierung

Es wurden 293 erwachsene Patienten mit exzessiver Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) eingeschlossen. Die Patienten wurden in einem Verhältnis 1:1:1:1 in die 4 Behandlungsarme über ein Interactive Voice Response System oder ein Interactive Web Response System randomisiert.

- Arm A: 75 mg JZP-110
- Arm B: 150 mg JZP-110
- Arm C: 300 mg JZP-110
- Arm D: Placebo

In Abbildung 2 ist das Design der Studie 14-002 zusammenfassend dargestellt. Die Studie bestand aus einer maximal 28-tägigen Run-In Phase, in der das Baseline-Screening und ggf. das Auswaschen von Narkolepsie-Medikamenten durchgeführt wurde. Folgend dem Screening wurden die Patienten zu den vier Behandlungsarmen randomisiert. Die Probanden, die zufällig auf die 150 mg Dosis randomisiert wurden, erhielten zunächst 75 mg von Tag 1 bis Tag 3 der Behandlungsphase und 150 mg ab Tag 4. Personen, die zu der 300 mg Dosis randomisiert wurden, erhielten zunächst 150 mg von Tag 1 bis Tag 3 und ab Tag 4 300 mg. Bei Probanden, die auf die 75 mg Dosis randomisiert wurden, wurde keine Dosiseinstellung durchgeführt. Anschließend wurde die Einnahme des Studienmedikamentes für 12 Wochen fortgesetzt. Die Patienten wurden für 2 Wochen nach Studienabschluss weiter beobachtet.

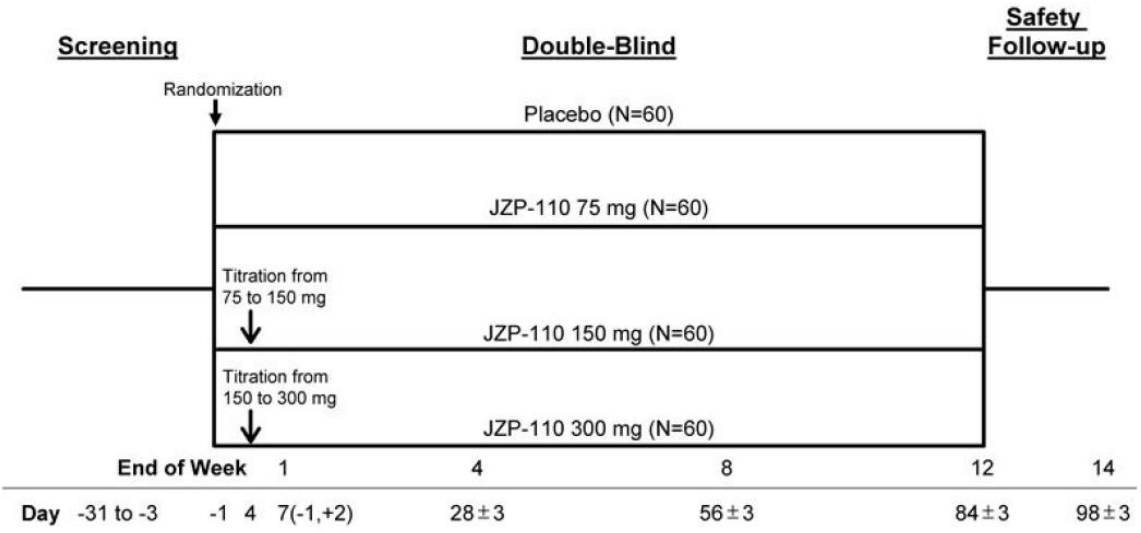


Abbildung 4.3-4: Design der Studie 14-002
Quelle: CSR 14-002 Abbildung 1

Ziele der Studie und Endpunkte

Das Ziel der Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Solriamfetol, welches einmal täglich (QD) in Dosen von 75 mg, 150 mg oder 300 mg im Vergleich zu Placebo für bis zu 12 Wochen zur Behandlung von exzessiver Schläfrigkeit bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) verabreicht wurde.

Zur Bewertung der Wirksamkeit wurden als primäre Endpunkte die Veränderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit (in Minuten), wie sie aus den ersten 4 Versuchen eines 40-minütigen MWT von Baseline bis Woche 12 bestimmt wurde, und die Veränderung des ESS Scores von Baseline bis hin zu Woche 12 formuliert. Sekundäre Zielkriterien waren der PGIc und CGIc: jeweils Prozentsatz der Probanden, die in Woche 1, 4, 8 und 12 als verbessert gemeldet wurden, und der zeitliche Verlauf der Wirksamkeit mittels MWT (Änderung der Schlaf-Latenzzeit in Minuten) bei jeder der 5 MWT-Versuche in Woche 4 und Woche 12 und Änderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit (in Minuten), wie sie aus den ersten 4 Versuchen eines 40-minütigen MWT von Baseline bis Woche 4 bestimmt wurde. Weiterhin wurde die Änderung des ESS-Scores von Baseline zu Woche 1, Woche 4 und Woche 8 als Zielkriterium formuliert.

Zur Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit wurden therapieassoziierte Nebenwirkungen (treatment-emergent adverse events, TEAEs), Veränderungen in klinischen Labortests (Chemie, Hämatologie und Urinanalyse), Vitalparameter, 24-stündige ambulante Blutdruckmessung, 12-Kanal-EKGs, körperliche Untersuchungen und Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) Bewertungen vorgenommen.

Weitere Zielkriterien waren:

- Funktionelle Ergebnisse des Schlaf-Fragebogens Kurzversion (FOSQ-10): Änderung der Gesamtpunktzahl von Basislinie bis Woche 1, Woche 4, Woche 8 und Woche 12

- 36-Item Kurzform Gesundheitserhebung Version 2 (SF-36v2): Änderung der 8-Domänen-Scores, der Physical Component Summary (PCS)-Scores und der Mental Component Summary (MCS)-Scores von der Baseline bis Woche 4, Woche 8 und Woche 12

- Gesundheitszustand mit EuroQoL (EQ-5D-5L):

    - Anzahl und Prozentsatz der Patienten in jedem der 5 Level (kein, leichtes, moderates, schwerwiegendes Problem oder nicht in der Lage) und jeder Dimension (z. B. Mobilität, Selbstversorgung) der EQ-5D Dimensionen über die gesamte Studiendauer

    - Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die im Laufe der Zeit Probleme (Level 2-5) für jede Dimension (z.B. Mobilität, Selbstversorgung) melden

    - EQ-Visuelle Analogskala (EQ VAS): Mittelwert und Standardabweichung (SD) oder Median mit 25. und 75. Perzentil für die visuelle Analogskala (VAS) zu Studienbeginn, Woche 1, Woche 4, Woche 8 und Woche 12. Änderung der durchschnittlichen LZL-Werte von Basislinie bis Woche 1, Woche 4, Woche 8 und Woche 12

    - EQ-5D-5L Index: Indexwert zu Baseline, bis Woche 1, Woche 4, Woche 8 und Woche 12

- Fragebogen zur Arbeitsproduktivität und Beeinträchtigung der Aktivität; Spezifische Gesundheitsprobleme (WPAI:SHP): Prozentuale versäumte Arbeitszeit aufgrund von Problemen, prozentuale Beeinträchtigung der Arbeit durch Probleme, prozentuale Gesamtbeeinträchtigung der Arbeit durch Probleme und Anteil an Aktivitätsbeeinträchtigung durch Probleme, jeweils über die gesamte Studiendauer

- Anzahl der Kataplexie-Attacken: Veränderung der mittleren und mittleren wöchentlichen Anzahl von Kataplexie-Attacken in der Population der Kataplexie-Probanden, von Baseline bis Woche 1, Wochen 2 - 4, Wochen 5 - 8 und Wochen 9 - 12

- Änderung der PSG-Parameter, einschließlich der Gesamtschlafzeit (TST), der Zeit in den Phasen N1, N2, N3, des Wake after Sleep Onset (WASO), der Anzahl an Erwachen, des Apnoe-Index, des Apnoe-Hypopnoe-Index, der Anzahl der zentralen Apnoen, des Sauerstoffsättigungs-Nadirs (SaO_2) und des SaO_2-Mittelwerts von Baseline bis Woche 4 und Woche 12

Statistische Analysen

Gemäß SAP wurden zur Bewertung der primären Zielkriterien paarweise Vergleiche (treatment differences) zwischen jeder der drei Dosen Solriamfetol und Placebo getestet. Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte bezog sich auf die mITT-Population, d. h. Probanden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten und Baseline-Bewertungen sowie mindestens 1 post-Baseline-Bewertung des MWT oder ESS hatten.

Zur Adressierung der Multiplizität, welche durch die beiden Wirksamkeitsendpunkte und Dosierungsgruppen entsteht, wurde eine feste hierarchische Testsequenz (siehe Abbildung.4.3-5) verwendet. Die Testsequenz begann mit dem Vergleich der 300 mg Dosis vs. Placebo für die ko-primären Wirksamkeitsendpunkte MWT und ESS. Zur Fortführung der Testsequenz musste ein Signifikanzniveau von 0,05 für beide Endpunkte erreicht werden. Dieser Ansatz kontrollierte die Family-Wise-Error-Rate bei 0,05 für die Vergleiche der drei JZP-110 Dosen gegen Placebo für den MWT, ESS und PGIc. Die Tests wurden auf die in Abbildung.4.3-5 dargestellten Werte fortgesetzt. Die Dosis(en), die einen signifikanten Unterschied gegenüber Placebo sowohl bei MWT als auch bei ESS aufwiesen, wurden als wirksame Dosen angesehen, und es wurden zusätzliche Tests zur Charakterisierung des zeitlichen Verlaufs der Wirksamkeit durchgeführt.

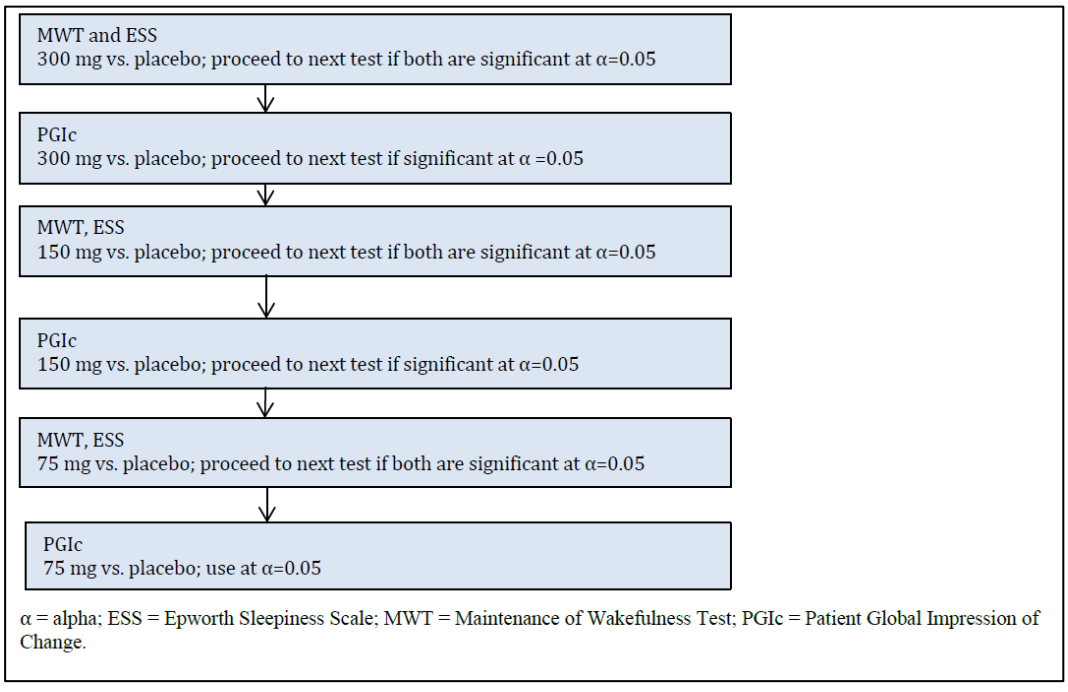


Abbildung.4.3-5: Hierarchische Testsequenz.

Quelle: CSR 14-002 Abbildung 2

Für die Analyse der ko-primären Wirksamkeitsendpunkte wurde das Mixed-Effect Model with Repeat Measures (MMRM) als primäre Analysemethode verwendet. Die kleinsten Quadrate (Least Squares, LS) schätzen die Behandlungsdifferenz gegenüber Placebo und ihre 95 % Konfidenzintervalle wurden dargestellt.

Um die potenziellen Auswirkungen fehlender Daten zu testen und die Robustheit der primären Analysemethode qualitativ zu bewerten, wurden Sensitivitätsanalysen mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) eingesetzt, dabei erfolgte die Imputation fehlender Daten über 2 Einzel-Imputations-(SI)-Ansätze (last observation carried forward (LOCF) und durchschnittliche Imputation) und 2 multiple Imputations (MI)-Ansätze (Markov-Kette Monte Carlo (MCMC) und Regressionsmethode und Pattern Mixture Model mit Fehlwertmuster (Dropouts Pattern) Imputation).

Für die primäre Analyse des sekundären Endpunkts Prozent der Probanden, die in Woche 12 einen verbesserte PGIc erreichten, wurden paarweise Vergleiche (treatment differnces) für die mITT-Population zwischen jeder Solriamfetol-Gruppe und Placebo unter Verwendung eines Chi-Quadrat-Tests durchgeführt; 95 % Konfidenzintervalle wurden für die Differenz in Prozent berechnet und fehlende Daten in Woche 12 wurden mit LOCF imputiert.

Die Analyse der weiteren sekundären Endpunkte erfolgte auf ähnliche Weise wie die primäre Analyse mit dem MMRM und ist in Tabelle 4.6-4 im Anhang detailliert beschrieben.

Die Sicherheitsanalysen erfolgten basierend auf der Safety-Population, welche alle Probanden umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Es wurden keine formalen statistischen Tests im SAP formuliert.

Im SAP wurden Subgruppen-Analysen wie folgt formuliert:

- Probanden mit oder ohne Kataplexie
- Probanden nach Region (Nordamerika und Europa)
- Probanden nach Land (z. B. USA, Kanada, Finnland, Frankreich, Deutschland, Italien)

Subgruppen-Analysen wurden für die wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte und die Sicherheits-Endpunkte vorgenommen. Die Subgruppenanalysen der Wirksamkeitsendpunkte basierten auf der mITT-Population und wurden mit der MMRM-Methode für die primäre Endpunktanalyse und dem Chi-Quadrat-Test für die sekundäre Endpunktanalysen durchgeführt. Die Subgruppenanalyse der Sicherheitsendpunkte basierte auf der Safety-Population. Für diese Analysen wurden keine formalen statistischen Tests durchgeführt.

Analysezeitraum

Der erste Patient wurde am 19. Mai 2015 in die Studie eingeschlossen und der letzte Patient am 14. Februar 2017 untersucht. Der Sponsor hat die Studie planmäßig beendet und die dargestellten Ergebnisse zeigen den finalen Datenschnitt.

Studienpopulation

Insgesamt wurden 239 Patienten in die Studie randomisiert. Davon wurden 3 Probanden fälschlicherweise randomisiert, da sie die Einschluss-/Ausschlusskriterien nicht erfüllten; diese wurden aus der Safety-Population ausgeschlossen. Insgesamt erhielten 236 Patienten das Studienmedikament, wovon 5 Probanden aus der mITT-Population ausgeschlossen wurden, da keine Baseline-Bewertungen und mindestens eine Post-Baseline-Bewertung des MWT oder ESS vorlagen (1 Proband in der Placebo-Gruppe, 4 Probanden in der 150 mg JZP-110 Gruppe).

Demographische Daten und Patientencharakteristika

Gesamtpopulation Studie 14-002

Die demographischen Charakteristika und Patientencharakteristika der Gesamtpopulation der Studie 14-002 sind in Tabelle 4.3-8 dargestellt. Es wird zunächst auf die Gesamtpopulation eingegangen, ehe die spezifischen Charakteristika der Population der Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie dargestellt werden. Die demographischen Daten der Patienten der mITT-Population zeigen, dass die Probanden in den verschiedenen Gruppen etwa gleich alt, im Durchschnitt zwischen 36 und 38 Jahre alt, waren. Das Geschlechterverhältnis war in allen Gruppen zugunsten des weiblichen Geschlechts verschoben. Bei einem mittleren BMI (SD) von 29,3±5,9 (Placebo) bzw. 27,9±5,4 (JZP-110 75 mg), 27,8±5,8 (JZP-110 150 mg), waren die meisten Patienten übergewichtig. Die überwiegende Mehrzahl der Studienteilnehmer war weiß (JZP-110 kombiniert: 79,8 %, Placebo: 79,3 %; CSR 14-002 Tabelle 14.1.5.2).

Die Patientencharakteristika stellen sich in den verschiedenen Behandlungsgruppen zu Baseline wie folgt dar: Entsprechend den Einschlusskriterien weisen die Probanden im Durchschnitt eine mittlere Schlaf-Latenzzeit von < 25 Minuten und einen ESS-Gesamtscore ≥ 10 auf. In den Solriamfetol-Behandlungsgruppen lag die durchschnittliche Schlaf-Latenzzeit (SD) mit 7,5±5,4 Minuten für 75 mg JZP-110 bzw. 7,9±5,7 Minuten für 150 mg JZP-110 im Vergleich zu Placebo (6.2±5.7 Minuten) leicht höher. Der ESS-Gesamtscore ist in den verschiedenen Behandlungsgruppen mit einem durchschnittlichen Wert von 17.3 (Placebo), 17.3 (JZP-110 75 mg) und 17.0 (JZP-110 150 mg) vergleichbar. Der Patienten-bewertete ESS-Score dient zusammen mit der Bewertung der Schlaflatenzzeit mittels MWT der Bewertung der Tagesschläfrigkeit. Entsprechend den diagnostischen Kriterien im ICSD-3 ist ab einem ESS-Score von > 10 von einer übermäßigen Tagessschläfrigkeit auszugehen [15]. Die

schwerwiegende Symptomatik der EDS weisen die Probanden der Studie mit einem durchschnittlichen Score von ESS ≥ 17 eindeutig auf.

Population ohne Kataplexie

Die demographischen Daten und Patientencharakteristika der Population der Patienten ohne Kataplexie der Studie 14-002 sind in Tabelle 4.3-9 dargestellt. Die demographischen Daten der mITT-Population sind mit denen der Gesamtpopulation insgesamt vergleichbar. Die Daten zeigen, dass die Probanden in den verschiedenen Gruppen etwa gleich alt waren, im Durchschnitt zwischen 32 und 38 Jahre alt. Das Geschlechterverhältnis war in den JZP-110 Dosis Gruppen zugunsten des weiblichen Geschlechts verschoben; in der Placebo-Gruppe war das Verhältnis ausgeglichen. Bei einem mittleren BMI (SD) von 29.4±5.5 (Placebo) bzw. 27,4±6,0 (JZP-110 75 mg), 27,5±4,9 (JZP-110 150 mg) waren die meisten Patienten übergewichtig. Die überwiegende Mehrzahl der Studienteilnehmer war weiß (Placebo: 72,4 %; 75 % (75 mg JZP-110) bzw. 71,4% (150 mg JZP-110).

Die Patientencharakteristika der Probanden ohne Kataplexie stellen sich im Vergleich zur Gesamtpopulation in etwa vergleichbar dar. In den Solriamfetol-Behandlungsgruppen 75 mg und 150 mg lag die durchschnittliche Schlaf-Latenzzeit (SD) mit 8,65 ± 4,7 Minuten und 7,90 ± 5,42 Minuten im Vergleich zu Placebo (7,88 ± 5,79 Minuten) leicht höher. Der ESS-Gesamtscore ist in den verschiedenen Behandlungsgruppen mit einem durchschnittlichen Wert von 16,3 (Placebo), 16,4 (JZP-110 75 mg) und 16,5 (JZP-110 150 mg) Punkten im Durchschnitt um einen Punkt niedriger als in der Gesamtpopulation. Die EDS weisen die Probanden der Studie mit einem durchschnittlichen ESS von dennoch eindeutig auf.

Eine Bewertung der Krankheitsschwere zu Baseline erfolgte durch den Prüfarzt mittels Clinician Global Impression of Severity (CGIs). Die Bewertung ergab, dass die meisten Probanden in den verschiedenen Behandlungsgruppen mit "markedly ill" (28,6 – 48,3 %) und „moderately ill" (28,6-35,7 %) bewertet wurden. In der 75 mg Dosisgruppe waren insgesamt weniger Probanden vom Prüfarzt mit „markedly ill" bewertet worden (23,7 %), als in der Placebo-Gruppe (43,1 %) und der Dosisgruppe 150 mg JZP-110 (41,8 %).

Insgesamt ergibt sich für die krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation in den vier Behandlungsarmen eine hohe Ähnlichkeit. Daher kann von einer Vergleichbarkeit der Patienten in den verschiedenen Behandlungsarmen ausgegangen werden.

<u>Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext</u>

Die Studie 14-002 wurde in Nordamerika und Europa durchgeführt. Der Großanteil der Patienten (mITT-Population) kam aus Nordamerika (72,9-81,8 % in der Gesamtpopulation; 85,7-100 % in der Teilpopulation ohne Kataplexie). Da in dieser Studie hauptsächlich weiße Probanden eingeschlossen waren, ist das Patientenkollektiv für Patienten europäischer

Abstammung repräsentativ. Somit kann von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4.3-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
14-002	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Die Studie 14-002 wurde als randomisierte doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie durchgeführt. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat, durch Verwendung einer zentralen Randomisierung über ein Interactive Voice Response System (IVRS) oder ein Interactive Web Response System, erzeugt. Zur Gewährleistung der Verblindung wurden die verschiedenen Wirkstoffe (Solriamfetol, Placebo) als blickdichte Kapseln bereitgestellt, die in ihrem Aussehen absolut identisch waren. Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren somit in der Studie verblindet.

Gesamtpopulation:

Die Patientenpopulationen der verschiedenen Behandlungsarme waren hinsichtlich wichtiger Faktoren wie Alter, Geschlecht und krankheitsspezifische Charakteristika vergleichbar. Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte basierte auf der mITT-Population. Diese Population schloss Probanden ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten und Baseline-Bewertungen sowie mindestens 1 post-Baseline-Bewertung des MWT oder ESS hatten. Das

ITT-Prinzip wurde bei der Auswertung adäquat umgesetzt. Es wurden weniger als 5 % der Patienten aus der mITT-Population ausgeschlossen, welche nur eine Dosis des Studienmedikamentes erhielten und die Auswertung der Patienten erfolgte entsprechend ihrer Gruppenzuteilung. Fehlende Daten von ausgeschiedenen Patienten wurden mit dem Mixed-Effect Model with Repeat Measures (MMRM) ausgewertet. Als Sensitivitätsanalyse diente eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) und fehlende Daten wurden mit der Methode Last observation carried forward (LOCF) imputiert. Der Patientenfluss der Studie ist transparent und nachvollziehbar. Daher wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Population der Narkolepsie-Patienten ohne Kataplexie:

Die Patientenpopulationen der verschiedenen Behandlungsarme waren hinsichtlich wichtiger Faktoren wie Alter, Geschlecht und krankheitsspezifische Charakteristika ausreichend vergleichbar. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach An- oder Abwesenheit von Kataplexie, insofern ist die Randomisierungssequenz durch die Betrachtung der Population ohne Kataplexie nicht aufgehoben.

Die statistischen Analysen für diese Teilpopulation wurden im SAP als Subgruppenanalyse für die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte präspezifiziert. Die Subgruppenanalysen basierten auf der stratifizierten Teilpopulation der Probanden ohne Kataplexie der mITT-Population und wurden mit der für die primäre Endpunktanalyse verwendeten MMRM-Methode und dem für die sekundäre Endpunktanalyse verwendeten Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde bei der Auswertung adäquat umgesetzt. Es wurden weniger als 5 % der Patienten aus der mITT-Population ausgeschlossen, welche nur eine Dosis des Studienmedikamentes erhielten und die Auswertung der Patienten erfolgte entsprechend ihrer Gruppenzuteilung. Fehlende Daten von ausgeschiedenen Patienten wurden mit LOCF ersetzt.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4.3-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
14-002	nein	• Schlaf-Latenzzeit mittels MWT • ESS-Score	• FOSQ-10 • EQ-5D • SF-36v2: 8-Domänen-Scores,	• Gesamtrate aller UEs (TEAEs) • schwerwiegende UEs (SUEs),

	• CGIc • PGIc	der PCS-Scores und der MCS-Scores	• UEs, die in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen • Gesamtrate der Abbrüche wegen UE • TEAEs nach SOK • TEAEs die zum Abbruch führten mit Abbruchgrund • UEs differenziert nach Schweregrad (mild, moderat, schwer) • TEAEs nach SOK und PT, die bei mind. 10 % der Patienten oder bei mind. 10 Patienten und 1 % aufgetreten sind • TEAEs von besonderem Interesse
ESS = Epworth Sleepiness Scale; FOSQ-10 = Functional Outcome of Sleep Questionnaire, MWT = Maintenance of Wakefulness Test, PGIc = Global Impression-Change, PCS = Physical Component Summary, MCS = Mental Component Summary; SUE = Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, TEAE = treatment emergent adverse events; UE = Unerwünschtes Ereignis			

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad

(dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

4.3.1.3.1.1 ESS-Gesamtscore – RCT

Tabelle 4.3-12: Operationalisierung von Veränderung des ESS-Gesamtscore

Studie	Operationalisierung
14-002	Beim ESS handelt es sich um einen validierten, patientenrelevanten Endpunkt [36-40]. Die ESS basiert auf einem Fragebogen mit acht Fragen, mit dem die Wahrscheinlichkeit gemessen wird, in verschiedenen Alltagssituationen unfreiwillig einzunicken oder einzuschlafen [35]. Dies wird auf einer ordinalen 4-Punkte Skala von keiner (0 Punkte), einer geringen (1 Punkt), einer mittleren (2 Punkte) und einer hohen (3 Punkte) Wahrscheinlichkeit gemessen. Der Score wird als Summe der Einzelantworten des Fragebogens berechnet, so dass der Gesamtwert zwischen 0 und 24 liegen kann. Ein Gesamtwert von > 10 Punkten wird als erhöhte Tagesschläfrigkeit und somit als abnormal bewertet [36, 37]. 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. **Definitionen** Der Begriff „Baseline“ bezieht sich in dieser Studie auf den Baseline-Wert der Variable gesamter ESS-Score. Die Baseline-Messung für den ESS-Score (gesamt) wurde definiert als der letzte nicht fehlende Wert aus dem Baseline-Besuch, der vor der ersten Dosis des Studienmedikaments gemessen wurde. Wenn eine Person wiederholte Messungen vom Baseline-Besuch an durchgeführt hatte, wurde der letzte wiederholte, nicht fehlende Wert verwendet. Wenn es keinen Wert aus dem geplanten Baseline-Besuch gab, wurde der letzte nicht fehlende Wert aus anderen Screening-Besuchen, die vor der ersten Dosis des Studienmedikaments gemessen wurden, verwendet. **Untersuchungszeitpunkte** Die Probanden wurden an den Besuchen zur Baseline, Woche 1, 4, 8 und 12 (oder frühzeitiger Abbruch) gebeten, den ESS-Fragebogen mit Hinblick auf den Grad der Schläfrigkeit in den letzten 7 Tagen auszufüllen. **Statistische Analyse** Die Veränderung des ESS Gesamt-Scores von Baseline bis zu Woche 12 wurde als primäres Zielkriterium formuliert. Sekundäre Zielkriterien waren die mittlere Änderung auf der ESS von der Baseline zu Woche 1, von Baseline zu Woche 4 und von Baseline zu Woche 8. Die Analyse beruhte auf der mITT-Population, welche alle Probanden einschloss, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten und Baseline-Bewertungen sowie mindestens 1 post-Baseline-Bewertung des MWT oder ESS hatten. Zur Bewertung der primären Zielkriterien wurden paarweise Vergleiche (treatment differences) zwischen den drei Dosen JZP-110 und Placebo getestet. Zur Adressierung der Multiplizität der ko-primären Endpunkte und der verschiedenen Dosisgruppen wurde eine feste hierarchische Testsequenz durchgeführt (siehe SAP 8.5). Die primäre Analyse erfolgte mit MMRM. Die Zielgröße war die Änderung von Baseline zu jedem Post-Baseline-Besuch und der primäre Endpunkt war die Änderung von Baseline zu Woche 12. Zusätzlich zum MMRM wurde eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) verwendet, um die Veränderung der ko-primären Endpunkte in Woche 12, unter Verwendung eines SI-Ansatzes und eines MI-Ansatzes als Sensitivitätsanalysen für die Robustheit der primären Analysemethode qualitativ zu bewerten. Das ANCOVA-Modell bezieht den Effekt für die Behandlung als festen Effekt und den Ausgangswert des Wirksamkeitsendpunkts und die randomisierten Stratifizierungsfaktor als Kovariate ein. Sensitivitätsanalysen wurden ebenfalls mit den Ansätzen MMRM und MI durchgeführt: „Markov Ketten Monte Carlo“ (MCMC)-Verfahren mit der Regressionsmethode und Pattern-Mixture Model mit Fehlwertmuster (Dropouts Pattern) Imputation.

	Eine Sekundäranalyse der ko-primären Endpunkte auf Basis der PP-Population wurde ebenfalls mit dem gleichen statistischen Modell wie bei der Primäranalyse durchgeführt. Für die Teilpopulation der Probanden ohne Kataplexie wurde die primäre Analyse basierend auf der mITT-Population mittels MMRM analog zur Analyse des primären Endpunktes durchgeführt. Im MMRM wurde die Randomisierungs-Stratifizierungsvariable vom Modell entfernt. Im Dossier werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation und der hier relevanten Teilpopulation der Probanden ohne Kataplexie dargestellt. <u>Responder-Analyse</u> Das Ziel der Responder-Analyse ist eine erhöhte Responder-Rate zum Studienende zugunsten von JZP-110 im Vergleich zu Placebo zu zeigen. Die Responder-Verhältnisse wurden für jede JZP-110 Dosisgruppe und Placebo (mITT-Population) berechnet, wobei ein Patient als Responder betrachtet wird, wenn zum Ende der Behandlungsphase ein ESS ≤ 10 erreicht wird. Fehlende Werte zu Studienende wurden mit LOCF imputiert. Es wurden p-Werte für jeden JZP-110 Behandlungsgruppe vs. Placebo basierend auf einem Chi²-Test berechnet. Es handelt sich um nominale p-Werte.

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

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

Tabelle 4.3-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt ESS Score in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
14-002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential der Studie 14-002 wird auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential des Endpunktes Änderung des ESS-Gesamtscore wird insgesamt als niedrig bewertet. Dies ergibt sich aus der Tatsache, dass die Verblindung der Endpunkterheber während der gesamten Studie gewährleistet war und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Der Endpunkt wurde wie im statistischen Analyseplan angegeben, für die jeweilige ITT-Population ausgewertet. Der Patientenfluss ist nachvollziehbar und adäquat, hinsichtlich dem Umgang mit „lost-to-follow up“ und Protokollverletzern, dargestellt. Es ergeben sich keine

Hinweise auf ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts, da der Endpunkt, wie im statistischen Analyseplan festgelegt, statistisch ausgewertet wurde und die Ergebnisse im vorliegenden Clinical Study Report berichtet sind. Die ESS-Responder-Analyse erfolgte post-hoc auf den vorhandenen Studiendaten. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist nicht zu vermuten, da die gewählte Responderschwelle von ESS ≤ 10 Punkten adäquat validiert und allgemein akzeptiert ist [40]. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt somit als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt ESS-Score für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassen

Für den Endpunkt ESS werden folgenden Analysen dargestellt:

1. Gesamtpopulation

- Primäranalyse der mITT-Population (Veränderung zu Woche 12)
- Sensitivitätsanalysen
- Sekundäranalyse der Per-Protocol Population (Veränderung zu Woche 12)
- Veränderung des ESS-Scores über die Zeit: Primäranalyse der mITT-Population (Veränderung zu Woche 1, 4, und 8)
- Responder-Analyse (Post-hoc)

2. Population der Probanden ohne Kataplexie

- Primäranalyse der mITT-Population (Veränderung zu Woche 12)
- Veränderung des ESS-Scores über die Zeit: Primäranalyse der mITT-Population, (Veränderung zu Woche 1, 4, und 8
- Responder-Analyse (Post-hoc)

Damit folgt der pU dem zuvor dargestellten Ansatz sowohl die Ergebnisse der Gesamtpopulation als auch der Population der Probanden ohne Kataplexie darzulegen.

1. Gesamtpopulation

Primäranalyse der mITT-Population (Veränderung zu Woche 12)

Die primäre Analyse wurde mit der mITT-Population durchgeführt. Der ESS-Gesamtscore (SD) war zu Baseline zwischen den Behandlungsgruppen mit 17,3 (2,86) für Placebo und 17,3 (3,53) für 75 mg JZP-110 bzw. 17,0 (3,55) für 150 mg JZP-110 vergleichbar (siehe Tabelle 4.3-14). Die Analyse des ESS-Gesamtscores von Baseline zu Woche 12 mittels MMRM zeigte im Vergleich zu Placebo eine dosisabhängige Reduktion des ESS-Scores in allen JZP-110 Behandlungsgruppen, die eine Reduktion der exzessiven Schläfrigkeit indiziert (siehe Tabelle 4.3-14). Die Differenz (LSM, SD) im ESS-Score betrug -3,8 (0,67) für 75 mg JZP-110 und -5,4 (0,66) für 150 mg JZP-110 versus -1,6 (0,65) für Placebo. Die Reduktion des ESS-Gesamtscores im Vergleich zu Placebo war in beiden JZP-110 Behandlungsgruppen signifikant und liegt mit 75 mg JZP-110 bei -2,2 (95 % KI -4,0, -0,3; p = 0,0211) und mit 150 mg JZP-110 bei -3,8 (95 % KI, -5,6, -2,0; p < 0,0001). Die Effekte waren bereits zu Woche 1 zu beobachten und blieben über die Dauer der Studie erhalten (siehe Abbildung 4.3-6).

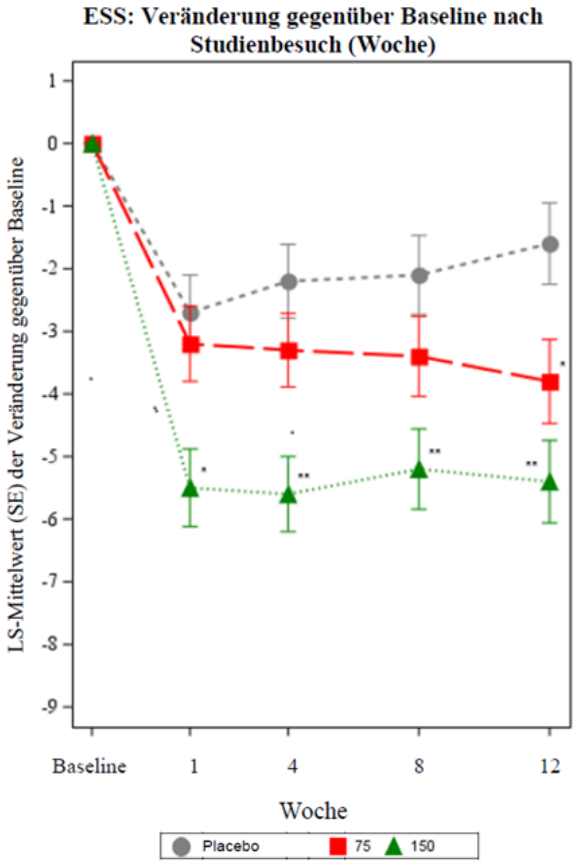


Abbildung 4.3-6: Veränderung des ESS-Score gegenüber Baseline nach Studienbesuch (Woche) bei Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) aus Studie 14-002.
Signifikanter Unterschied gegenüber Placebo (**p < 0,001, *p < 0,05). Quelle: Fachinformation Sunosi [81]

Tabelle 4.3-14: Veränderung des ESS-Gesamtscore von Baseline zu Woche 12 aus der Studie 14-002 (Primäre Analyse, mITT-Population).

Behandlung	**Beobachtete Werte**						**Veränderung zu Baseline**			**Primäranalyse MMRMa**		
	Baseline			**Woche 12**						**JZP-110 vs. Placebo**		
	n	**Mittelwert (SD)**	**Median (min, max)**	**n**	**Mittelwert (SD)**	**Median (min, max)**	**n**	**Mittelwert (SD)**	**Median (min, max)**	**LSM (SE)**	**LSM Differenz (95 % KI)**	**p-Wert[1]**
Placebo (N=58)	58	17,3 (2,86)	17,0 (11, 24)	52	15,7 (4,61)	16,0 (6, 23)	52	-1,7 (3,87)	-1,0 (-11, 7)	-1,6 (0,65)		
75 mg JZP-110 (N=59)	59	17,3 (3,53)	18,0 (10, 24)	49	13,8 (5,59)	14,0 (3, 23)	49	-3,8 (5,33)	-3,0 (-17, 4)	-3,8 (0,67)	-2,2 (-4,0, -0,3)	**0,0211**
150 mg JZP-110 (N=55)	55	17,0 (3,55)	17,0 (10, 24)	52	11,5 (5,45)	12,0 (2, 23)	52	-5,6 (5,37)	-4,0 (-18, 4)	-5,4 (0,66)	-3,8 (-5,6, -2,0)	< **0,0001**

[a] Woche 12 ist der primäre Analyse-Besuch. Mixed-effect model with repeated measures (MMRM) mit Veränderung von Baseline als die Zielgröße und den Faktoren Besuch, Behandlung, Behandlung*Besuch, Randomisierungs-Stratifizierungs-Faktor (mit oder ohne Kataplexie), Baseline als Kovariate und unstrukturierter Varianz-/Kovarianz Struktur.

ESS = Epworth Sleepiness Scale; ESS-Gesamtscore ist die Summe von 8 Item-Scores aus mindestens 6 Item-Scores. Wenn eine oder 2 Item-Scores am betroffenen Zeitpunkt fehlen, wurde der Mittelwert der restlichen 6 oder 7 Items berechnet, um die fehlenden Werte zu ersetzen; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean; mITT = modified Intent-To-Treat; N = Anzahl an Probanden in der Behandlungsgruppe, n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am jeweiligen Besuch; NA = nicht zutreffend; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler.

Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.2.2.1.1 und Tabelle 14.2.2.2.1

Sensitivitätsanalysen

Es wurden Sensitivitätsanalysen basierend auf den Daten der mITT-Population durchgeführt, um die potenziellen Auswirkungen fehlender Daten zu testen und die Robustheit der primären Analysemethode qualitativ zu bewerten. Die ersten drei Analysen wurden basierend auf einer ANCOVA mit den Faktoren Behandlung, Baseline ESS-Score und Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor durchgeführt und verwendete verschiedenen Imputationsmethoden. Im ANCOVA 1 wurden fehlende Werte mit LOCF ersetzt, im zweiten Modell (ANCOVA 2) wurden fehlende Daten unter Verwendung des korrespondierenden Mittelwertes der Behandlungsgruppe ersetzt und im ANCOVA 3 mit „Markov Ketten Monte Carlo“ (MCMC)-Verfahren und der Regressionsmethode. In der vierten Sensitivitätsanalyse wurde die Robustheit der Primäranalyse mittels multipler Imputation mit Pattern-Mixture Model analysiert. Die Sensitivitätsanalysen (siehe Tabelle 4.3-15) mittels ANCOVA (Modelle 1, 2 und 3) zeigen mit der primären Analyse konsistente Ergebnisse. Es konnte bei den JZP-110 Behandlungsgruppen eine statistisch signifikante Verbesserung für die Veränderung des ESS-Scores im Vergleich zu Placebo nachgewiesen werden. Die vierte Sensitivitätsanalyse verwendete die NMAR (Non missing at random)-Methode mit progressiv strengeren Analysekriterien, indem ein immer größerer Prozentsatz des Behandlungseffekts (K), der zu Ausfällen aufgrund von Unerwünschten Ereignissen (UE), mangelnde Wirksamkeit (LOE), und UE und LOE führte, abgezogen wurde. Diese Analyse ergab, dass die Behandlungsdifferenzen auch nach Anpassung für alle Dosisgruppen signifikant bleiben (siehe CSR 14-002 Tabelle 14.2.2.3.4).

Sekundäre Analyse (PP-Population)

Die sekundäre Analyse wiederholte die Primäranalyse mittels der gleichen MMRC-Methode, wie bei der Primäranalyse, mit der Per-Protocol Population. Die Resultate der sekundären Analyse, die in Tabelle 4.3-16 dargestellt sind, bestätigen die Ergebnisse der Primäranalyse. Es ergibt sich ein signifikanter Effekt beim Vergleich der Veränderung des ESS-Scores der jeweiligen JZP-110 Behandlungsgruppe zu Placebo. Die Differenz (LSM) ist dabei dosisabhängig und ist für die 75 mg und 150 mg JZP-110 Dosen mit einer Differenz von -2,0 ($p = 0,0360$), und -4,0 ($p < 0,0001$) detektiert.

Tabelle 4.3-15: Veränderung des ESS-Gesamtscore von Baseline zu Woche 12 aus der Studie 14-002 (Sensitivitätsanalysen, mITT-Population)

Analyse / Parameter	Placebo (N=58)	75 mg JZP-110 (N=59)	150 mg JZP-110 (N=55)
ANCOVA 1[1]			
LSM (SE)	-1,7 (0,63)	-3,7 (0,63)	-5,3 (0,65)
LSM Differenz (95 % KI) JZP-110 vs. Placebo		-2,0 (-3,7, -0,2)	-3,6 (-5,4, -1,8)
p-Wert		**0,0261**	< **0,0001**
ANCOVA 2[2]			
LSM (SE)	-1,5 (0,59)	-3,5 (0,59)	-5,6 (0,61)
LSM Differenz (95 % KI) JZP-110 vs. Placebo		-2,0 (-3,6, -0,3)	-4,0 (-5,7, -2,4)
p-Wert		**0,0197**	< **0,0001**
ANCOVA 3[3]			
LSM (SE)	-1,6 (0,65)	-3,6 (0,66)	-5,4 (0,66)
LSM Differenz (95 % KI) JZP-110 vs. Placebo		-2,0 (-3,8, -0,2)	-3,8 (-5,6, -2,0)
p-Wert		**0,0283**	< **0,0001**

ANCOVA= Analysis of covariance, LSM = Least Square Means, N = Anzahl an Probanden, SE = Standardfehler
Analysemethode: Mixed-effect model with repeated measures (MMRM) mit Veränderung von Baseline als die Zielgröße und den Faktoren Besuch, Behandlung, Behandlung*Besuch, Randomisierungs-Stratifizierungs-Faktor (mit oder ohne Kataplexie), Baseline als Kovariate und unstrukturierter Varianz-/Kovarianz Struktur.
[1] Fehlende Daten wurden mit LOCF ersetzt.
[2] Fehlende Daten wurden durch Verwendung des korrespondierenden Mittelwertes der Behandlungsgruppe ersetzt.
[3] Fehlende Daten wurden durch multiple Imputation mittels MCMC für nicht-monotone fehlende Werte und Regressionsmethode für monotone fehlende Werte in jeder Behandlungsgruppe.
ESS = Epworth Sleepiness Scale, ESS-Gesamtscore ist die Summe von 8 Item-Scores aus mindestens 6 Item-Scores. Wenn eine oder 2 Item-Scores am betroffenen Zeitpunkt fehlen, wurde der Mittelwert der restlichen 6 oder 7 Items berechnet, um die fehlenden Werte zu ersetzen; MCMC = Markov chain Monte Carlo;
mITT = modified Intent-to-Treat
Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.2.2.3.1, Tabelle 14.2.2.3.2, Tabelle 14.2.2.3.3

Tabelle 4.3-16: Veränderung des ESS-Gesamtscore von Baseline zu Woche 12 aus der Studie 14-002 (Sekundäranalyse, PP-Population)

Behandlung	**Beobachtete Werte**						**Veränderung zu Baseline**			**Primäranalyse MMRM[a]**		
	Baseline			**Woche 12**						**JZP-110 vs. Placebo**		
	n	Mittelwert (SD)	Median (min, max)	n	Mittelwert (SD)	Median (min, max)	n	Mittelwert (SD)	Median (min, max)	LSM (SE)	LSM Differenz (95% KI)	p-Wert
Placebo (N=52)	52	17,4 (2,90)	17,0 (11, 24)	52	15,7 (4,61)	16,0 (6, 23)	52	-1,7 (3,87)	-1,0 (-11, 7)	-1,7 (0,67)		
75 mg JZP-110 (N=49)	49	17,5 (3,37)	18,0 (11, 23)	49	13,8 (5,59)	14,0 (3, 23)	49	-3,8 (5,33)	-3,0 (-17, 4)	-3,7 (0,69)	-2,0 (-3,9, -0,1)	**0,0360**
150 mg JZP-110 (N=51)	51	17,1 (3,49)	17,0 (10, 24)	51	11,5 (5,51)	12,0 (2, 23)	51	-5,6 (5,39)	-4,0 (-18, 4)	-5,7 (0,68)	-4,0 (-5,9, -2,2)	**< 0,0001**

[a] Woche 12 ist der primäre Analyse-Besuch. Mixed-effect model with repeated measures (MMRM) mit Veränderung von Baseline als die Zielgröße und den Faktoren Besuch, Behandlung, Behandlung*Besuch, Randomisierungs-Stratifizierungs-Faktor (mit oder ohne Kataplexie), Baseline als Kovariate und unstrukturierter Varianz-/Kovarianz Struktur.

ESS = Epworth Sleepiness Scale; ESS-Gesamtscore ist die Summe von 8 Item-Scores aus mindestens 6 Item-Scores. Wenn eine oder 2 Item-Scores am betroffenen Zeitpunkt fehlen, wurde der Mittelwert der restlichen 6 oder 7 Items berechnet, um die fehlenden Werte zu ersetzen; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean; mITT = modified Intent-To-Treat; N = Anzahl an Probanden in der Behandlungsgruppe, n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am jeweiligen Besuch; NA = nicht zutreffend; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler;

Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.2.2.1.2 und Tabelle 14.2.2.2.2

Responder Analyse (Post hoc)

In Tabelle 4.3-17 ist die Responder Analyse zur Ermittlung des Prozentsatzes aller Narkolepsie Probanden (mit und ohne Kataplexie), welche einen ESS Score ≤10 erzielten, dargestellt. Ein ESS-Wert ≤ 10 liegt im Normbereich eines Gesunden. Zu Woche 1 berichten Patienten dosisabhängig über eine Verbesserung des ESS-Scores ≤10. In der Placebo Gruppe erzielen nach Woche 1 22,4 % einen ESS-Score ≤ 10, in der 75 mg JZP-110 Gruppe 28,8 % und in der 150 mg JZP-110 Gruppe 37,0 %. Bereits nach Woche 4 erreichte die Behandlungsgruppe mit 150 mg JZP-110 statistisch signifikante Werte gegenüber Placebo (p = 0,0014). Zu Woche 12 erzielten 15,4 % in der Placebo Gruppe, 30,6 % in der 75 mg JZP-110 Gruppe und 42,3 % in der 150 mg JZP-110 ESS-Scores ≤10 (statistisch signifikant gegenüber Placebo; p = 0,0024).

Tabelle 4.3-17: Prozentsatz der Probanden, welche zu den Untersuchungszeitpunkten einen ESS Score ≤10 erreichen konnten (mITT Population)

Behandlungsgruppe		**ESS-Werte**		**Differenz zu Placebo**	
	n	**>10 [%]**	**≤10 [%]**	**% (95 % KI)**	**p-Wert[1]**
Baseline					
Placebo (N = 58)	58	58 (100,0)	0		
75 mg JZP-110 (N = 59)	59	58 (98,3)	1 (1,7)		
150 mg JZP-110 (N = 55)	55	54 (98,2)	1 (1,8)		
Woche 1					
Placebo (N = 58)	58	45 (77,6)	13 (22,4)		
75 mg JZP-110 (N = 59)	59	42 (71,2)	17 (28,8)	6,4 (-9,37, 22,17)	0,4280
150 mg JZP-110 (N = 55)	54	34 (63,0)	20 (37,0)	14,6 (-2,14, 31,39)	0,0898
Woche 4					
Placebo (N = 58)	54	45 (83,3)	9 (16,7)		
75 mg JZP-110 (N = 59)	52	38 (73,1)	14 (26,9)	10,3 (-5,37, 25,88)	0,2003
150 mg JZP-110 (N = 55)	53	29 (54,7)	24 (45,3)	28,6 (11,93, 45,30)	**0,0014**
Woche 8					
Placebo (N = 58)	53	45 (84,9)	8 (15,1)		
75 mg JZP-110 (N = 59)	49	37 (75,5)	12 (24,5)	9,4 (6,03, 24,82)	0,2324
150 mg JZP-110 (N = 55)	52	32 (61,5)	20 (38,5)	23,4 (7,00, 39,73)	**0,0068**
Woche 12					
Placebo (N = 58)	52	44 (84,6)	8 (15,4)		
75 mg JZP-110 (N = 59)	49	34 (69,4)	15 (30,6)	15,2 (-0,98, 31,44)	0,0682
150 mg JZP-110 (N = 55)	52	30 (57,7)	22 (42,3)	26,9 (10,30, 43,55)	**0,0024**

ESS = Epworth Sleepiness Scale; ESS-Gesamtscore ist die Summe von 8 Item-Scores aus mindestens 6 Item-Scores. Wenn eine oder 2 Item-Scores am betroffenen Zeitpunkt fehlen, wurde der Mittelwert der restlichen 6 oder 7 Items berechnet, um die fehlenden Werte zu ersetzen; Höhere ESS Werte indizieren eine höhere Wahrscheinlichkeit einzuschlafen; eine negative Veränderung gegenüber Baseline indiziert eine Verbesserung der EDS. KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Probanden in der Behandlungsgruppe; n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am jeweiligen Besuch

[1] p-Werte sind nominal, Berechnung mittels Chi-Quadrat Test. Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: 14-002 Zusatzanalyse ESS-Responder Gesamtpopulation

2. Population Narkolepsie ohne Kataplexie

Primäranalyse der Veränderung des ESS-Gesamtscores von Woche 12 zu Baseline, Population der Probanden ohne Kataplexie (mITT-Population)

Die primäre Analyse wurde mit der mITT-Population durchgeführt. Der ESS-Gesamtscore (SD) war in der Population der Probanden ohne Kataplexie zu Baseline zwischen den drei Behandlungsgruppen mit 16,3 (2,41) für Placebo, 16,4 (373) für 75 mg JZP-110 und 16,5 (3,05) für die 150 mg JZP-110 Gruppe vergleichbar (siehe Tabelle 4.3-18). Die Analyse des ESS-Gesamtscores von Baseline zu Woche 12 mittels MMRM zeigte im Vergleich zu Placebo eine dosisabhängige Reduktion des ESS-Scores in den JZP-110 Behandlungsgruppen, die eine Reduktion der exzessiven Schläfrigkeit indiziert (siehe Tabelle 4.3-13). Die Differenz (LSM) im ESS-Score betrug -4,50 (0,94) für 75 mg JZP-110 und -5,2 (0,92) für 150 mg JZP-110 versus -1,5 (0,92) für Placebo. Die Reduktion des ESS-Gesamtscores im Vergleich zu Placebo war in allen JZP-110 Behandlungsgruppen signifikant und ergibt mit 75 mg JZP-110 -3,0 Punkte (95 % KI -5,6, -0,4; p = 0,0241) und mit 150 mg JZP-110 -3,7 Punkte (95 % KI, -6,3, -1,2; p < 0,0050).

Tabelle 4.3-18: Veränderung des ESS-Gesamtscore von Baseline zu Woche 12 aus der Studie 14-002 (Primäre Analyse, mITT-Population, Population Probanden ohne Kataplexie)

Behandlung	**Beobachtete Werte**						**Veränderung zu Baseline**			**Primäranalyse MMRMa**		
	Baseline			**Woche 12**						**JZP-110 vs. Placebo**		
	n	Mittelwert (SD)	Median (min, max)	n	Mittelwert (SD)	Median (min, max)	n	Mittelwert (SD)	Median (min, max)	LSM (SE)	LSM Differenz (95% KI)	p-Wert[1]
Placebo (N=29)	29	16,3 (2,41)	16,0 (11, 20)	26	15,1 (3,61)	15,0 (8, 22)	26	-1,4 (3,59)	-0,5 (-10, 4)	-1,5 (0,92)		
75 mg JZP-110 (N=28)	28	16,4 (3,73)	16,5 (10, 23)	24	12,1 (5,07)	11,0 (3, 23)	24	-4,6 (4,85)	-4,0 (-17, 4)	-4,5 (0,94)	-3,0 (-5,6, -0,4)	**0,0241**
150 mg JZP-110 (N=28)	28	16,5 (3,05)	17,0 (11, 22)	26	11,0 (5,26)	11,5 (2, 23)	26	-5,5 (6,16)	-3,5 (-18, 4)	-5,2 (0,92)	-3,7 (-6,3, -1,2)	**0,0050**

[a] Woche 12 ist der primäre Analyse-Besuch. Mixed-effect model with repeated measures (MMRM) mit Veränderung von Baseline als die Zielgröße und den Faktoren Besuch, Behandlung, Behandlung*Besuch, Randomisierungs-Stratifizierungs-Faktor (mit oder ohne Kataplexie), Baseline als Kovariate und unstrukturierter Varianz-/Kovarianz Struktur.

ESS = Epworth Sleepiness Scale; ESS-Gesamtscore ist die Summe von 8 Item-Scores aus mindestens 6 Item-Scores. Wenn eine oder 2 Item-Scores am betroffenen Zeitpunkt fehlen, wurde der Mittelwert der restlichen 6 oder 7 Items berechnet, um die fehlenden Werte zu ersetzen; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean; mITT = modified Intent-To-Treat; N = Anzahl an Probanden in der Behandlungsgruppe, n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am jeweiligen Besuch; NA = nicht zutreffend; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler;

Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.2.2.1.1 und Tabelle 14.2.2.2.1

Veränderung des ESS-Scores über die Zeit: Primäranalyse der mITT-Population (Veränderung zu Woche 1, 4, und 8)

Um die Veränderung des ESS-Scores über die Studiendauer zu analysieren wurde die primäre Analyse auch mit den Zeitpunkten Woche 1, 4 und 8 durchgeführt. In der Analyse konnte eine Abnahme des ESS-Scores im Vergleich zu Placebo in der 150 mg JZP-110 Behandlungsgruppe bereits nach einwöchiger Behandlung detektiert werden (Tabelle 4.3-19 und Abbildung 4.3-7). Dabei erreichte die Dosis 150 mg mit einer Differenz (LSM) von -2,9 (95 % KI -5,3, -0,5, p = 0,0188) bereits nach einer Woche eine signifikante Verbesserung des ESS-Scores, welcher an Woche 4 mit -3,2 (95 % KI -5,3, -1,1, p<0,0035) und Woche 8 mit –2,8 (95 % KI -5,4, -0,2, p < 0,0332) auf einem signifikanten Niveau stabil verblieb. Die 75 mg JZP-110 Gruppe zeigte im Vergleich zu Placebo über den hier dargestellten 8-wöchigen Behandlungszeitraum, sowie zum Studienende (Woche 12, Abbildung 4.3-7) geringere Differenzen als die anderen Dosierungsgruppen.

Tabelle 4.3-19: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung des ESS-Gesamtscore von Baseline zu Woche 1, 4 und 8 aus RCT 14-002 (Primäre Analyse, mITT-Population Population Probanden ohne Kataplexie).

Zeitpunkt/ Behandlung	**Beobachtete Werte**			**Veränderung von Baseline**			**Primäranalyse MMRM[a] (JZP-110 vs. Placebo)**		
	n	Mittelwert (SD)	Median (min, max)	n	Mittelwert (SD)	Median (min, max)	LSM (SE)	LSM Differenz (95% KI)	p-Wert[1]
Woche 1									
Placebo (N=29)	29	13,3 (4,22)	13,0 (3, 21)	29	-3,0 (3,91)	-2,0 (-14, 2)	-3,2 (0,84)		
75 mg JZP-110 (N=28)	28	13,3 (4,97)	14,0 (4, 22)	28	-3,1 (3,39)	-3,0 (-10, 4)	-3,2 (0,86)	-0,1 (-2,5, 2,3)	0,9541
150 mg JZP-110 (N=28)	27	10,4 (4,68)	11,0 (0, 21)	27	-5,9 (4,80)	-6,0 (-17, 2)	-6,0 (0,87)	-2,9 (-5,3, -0,5)	**0,0188**
Woche 4									
Placebo (N=29)	27	14,0 (3,90)	14,0 (4, 21)	27	-2,3 (3,77)	-2,0 (-2,0)	-2,5 (0,76)		
75 mg JZP-110 (N=28)	27	12,4 (4,45)	12,0 (4, 20)	27	-4,2 (3,61)	-4,0 (-14, 3)	-4,1 (0,76)	-1,6 (-3,8, 0,5)	0,1309
150 mg JZP-110 (N=28)	27	10,9 (4,68)	11,0 (3, 20)	27	-5,9 (5,11)	-5,0 (-14, 2)	-5,7 (0,76)	-3,2 (-5,3, -1,1)	**0,0035**
Woche 8									
Placebo (N=29)	26	14,4 (4,10)	14,5 (4, 21)	26	-2,1 (4,12)	-1,0 (-14, 4)	-2,1 (0,91)		
75 mg JZP-110 (N=28)	24	12,8 (5,27)	13,5 (3, 24)	24	-4,0 (4,65)	-3,5 (-14, 4)	-3,9 (0,94)	-1,7 (-4,3, 0,8)	0,1842
150 mg JZP-110 (N=28)	26	11,3 (4,82)	12,0 (4, 20)	26	-5,3 (5,36)	-5,0 (-15, 6)	-4,9 (0,92)	-2,8 (-5,4, -0,2)	**0,0332**

[a] Mixed-effect model with repeated measures (MMRM) mit Veränderung von Baseline als die Zielgröße und den Faktoren Besuch, Behandlung, Behandlung*Besuch, Randomisierung-Stratifizierungs-Faktor (mit oder ohne Kataplexie), Baseline als Kovariate und unstrukturierter Varianz-/Kovarianz Struktur.

ESS = Epworth Sleepiness Scale; ESS-Gesamtscore ist die Summe von 8 Item-Scores aus mindestens 6 Item-Scores. Wenn eine oder 2 Item-Scores am betroffenen Zeitpunkt fehlen, wurde der Mittelwert der restlichen 6 oder 7 Items berechnet, um die fehlenden Werte zu ersetzen;
KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean; mITT = modified Intent-To-Treat; N = Anzahl an Probanden in der Behandlungsgruppe, n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am jeweiligen Besuch; NA = nicht zutreffend; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler.

Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.2.2.1.1 und Tabelle 14.2.2.2.1

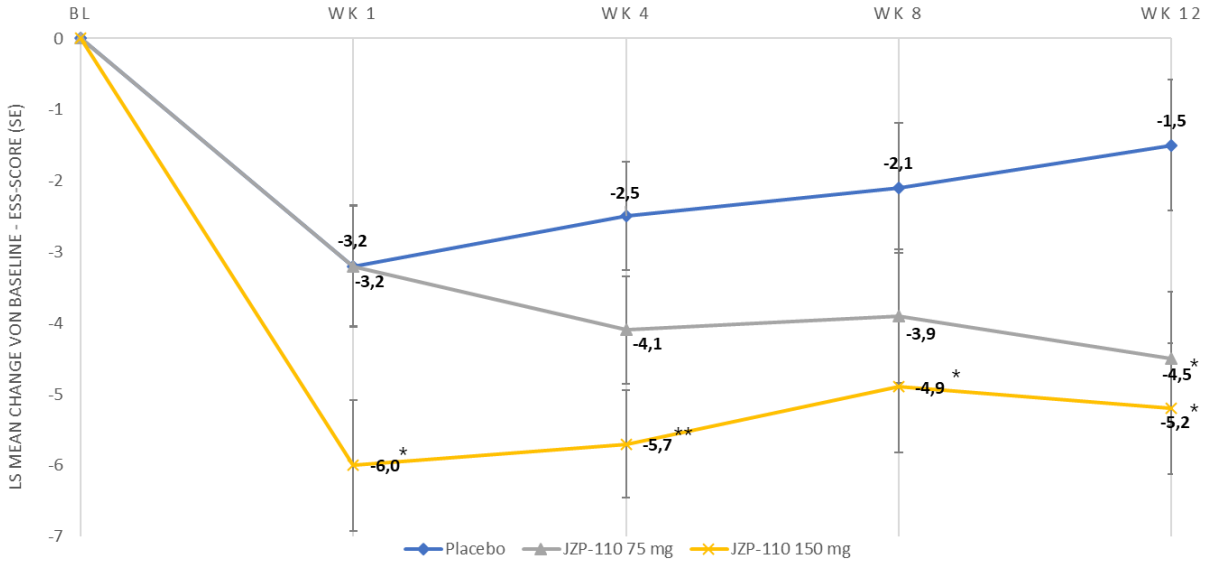


Abbildung 4.3-7: ESS-Gesamtscore an Woche 1, 4, 8 und 12 (mITT-Population, Population ohne Kataplexie)

ESS = Epworth Sleepiness Scale; ESS-Gesamtscore ist die Summe von 8 Item-Scores aus mindestens 6 Item-Scores. Wenn eine oder 2 Item-Scores am betroffenen Zeitpunkt fehlen, wurde der Mittelwert der restlichen 6 oder 7 Items berechnet, um die fehlenden Werte zu ersetzen; BL = Baseline; LSM = Least Squares Mean; mITT = modified Intent-To-Treat; N = Anzahl an Probanden in der Behandlungsgruppe, n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am jeweiligen Besuch; SE = Standardfehler.

Responder-Analyse (Post-hoc)

In Tabelle 4.3-20 ist die Responder Analyse zur Ermittlung des Prozentsatzes der Probanden ohne Kataplexie, welche einen ESS-Score ≤ 10 erzielten, dargestellt. Zu Woche 1 berichten Patienten dosisabhängig über eine Verbesserung des ESS-Scores ≤10. In der Placebo Gruppe erzielen in Woche 1 24,1 % einen ESS Score ≤ 10, in der 75 mg JZP-Gruppe 32,1 % und in der 150 mg JZP-110 Gruppe 44,4 %. Bereits zu Woche 4 erzielen Patienten der 150 mg JZP-110 Gruppe statistisch signifikante Werte gegenüber Placebo (p = 0,0084). Zu Woche 12 (siehe auch Abbildung 4.3-8) erzielten 11,5 % in der Placebo Gruppe, 41,7 % in der 75 mg JZP-110 Gruppe und 46,2 % in der 150 mg JZP-110 ESS Scores ≤ 10. Beide Behandlungsgruppen erreichen nach Woche 12 statistisch signifikante Werte gegenüber Placebo.

Tabelle 4.3-20: Prozentsatz der Probanden, welche zu den Untersuchungszeitpunkten einen ESS Score ≤ 10 erreichen konnten (mITT Population, Population Probanden ohne Kataplexie)

		ESS Werte		Differenz zu Placebo	
Behandlungsgruppe	**n**	**>10 [%]**	**≤10 [%]**	**% (95 % KI)**	**p-Wert[1]**
Baseline					
Placebo (N = 29)	29	29 (100,0)	0		
75 mg JZP-110 (N = 28)	28	27 (96,4)	1 (3,6)		
150 mg JZP-110 (N = 28)	28	28 (100,0)	0		
Woche 1					
Placebo (N = 29)	29	22 (75,9)	7 (24,1)		
75 mg JZP-110 (N = 28)	28	19 (67,9)	9 (32,1)	8,0 (-15,27, 31,28)	0,5013
150 mg JZP-110 (N = 28)	27	15 (55,6)	12 (44,4)	20,3 (-4,06, 44,68)	0,1088
Woche 4					
Placebo (N = 29)	27	23 (85,2)	4 (14,8)		
75 mg JZP-110 (N = 28)	27	17 (63,0)	10 (37,0)	22,2 (-0,39, 44,83)	0,0624
150 mg JZP-110 (N = 28)	27	14 (51,9)	13 (48,1)	33,3 (10,21, 56,46)	**0,0084**
Woche 8					
Placebo (N = 29)	26	22 (84,6)	4 (15,4)		
75 mg JZP-110 (N = 28)	24	16 (66,7)	8 (33,3)	17,9 (-5,46, 41,36)	0,1376
150 mg JZP-110 (N = 28)	26	15 (57,7)	11 (42,3)	26,9 (3,41, 50,44)	**0,0321**
Woche 12					
Placebo (N = 29)	26	23 (88,5)	3 (11,5)		
75 mg JZP-110 (N = 28)	24	14 (58,3)	10 (41,7)	30,1 (6,89, 53,36)	**0,0152**
150 mg JZP-110 (N = 28)	26	14 (53,8)	12 (46,2)	34,6 (11,86, 57,37)	**0,0059**

ESS = Epworth Sleepiness Scale; ESS-Gesamtscore ist die Summe von 8 Item-Scores aus mindestens 6 Item-Scores. Wenn eine oder 2 Item-Scores am betroffenen Zeitpunkt fehlen, wurde der Mittelwert der restlichen 6 oder 7 Items berechnet, um die fehlenden Werte zu ersetzen; Höhere ESS Werte indizieren eine höhere Wahrscheinlichkeit einzuschlafen; eine negative Veränderung gegenüber Baseline indiziert eine Verbesserung der EDS. KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Probanden in der Behandlungsgruppe; n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am jeweiligen Besuch

[1] p-Werte sind nominal, Berechnung mittels Chi-Quadrat Test. Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: 14-002 Zusatzanalyse ESS Responder Population ohne Kataplexie

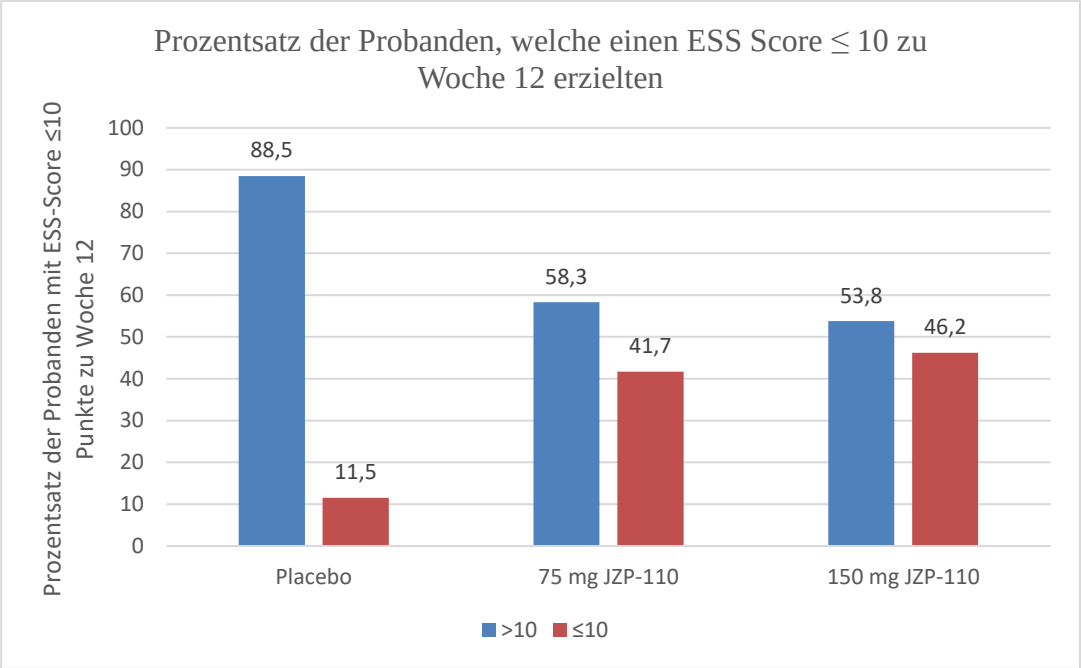


Abbildung 4.3-8: Responder Analyse zur Ermittlung des Prozentsatzes der Probanden ohne Kataplexie, welche einen ESS Score ≤ 10 zu Woche 12 erzielten

Zusammenfassung

Insgesamt zeigt sich für die Dosierungen 75 mg und 150 mg Solriamfetol für die Gesamtpopulation der Narkolepsie-Patienten und der Teilpopulation der Probanden ohne Kataplexie nach 12 Wochen Behandlung eine statistisch signifikante Verbesserung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit gemessen anhand der patientenrelevanten Endpunktes ESS. Es sind im Vergleich zu Placebo beachtliche, statistisch signifikante Verbesserungen im ESS-Score zu Studienende messbar. Diese betragen in der Gesamtpopulation für 75 mg JZP-110 -2,2 (95 % KI -4,0, -0,3; p = 0,0211) und mit 150 mg JZP-110 -3,8 Punkte (95 % KI, -5,6, -2,0; p < 0.0001).

Für die Population der Narkolepsie-Patienten ohne Kataplexie bestätigt sich das Ergebnis aus der Gesamtpopulation hinsichtlich der Reduktion des-ESS-Scores. Zwischen den Solriamfetol-Dosisgruppen vs. Placebo ergibt sich eine Differenz von -3,0 Punkten (95 % KI -5,6, -0,4; p = 0,0241) mit 75 mg JZP-110 und mit 150 mg JZP-110 von -3,7 Punkten (95 % KI, -6,3, -1,2; p < 0,0050). Anhand der Analyse der Veränderung des ESS-Scores über die Zeit ist erkennbar, dass die Wirkung von Solriamfetol bereits nach einer Woche mit der 150 mg Dosis JZP-110 eintritt (LSM Differenz zu Placebo -2,9; 95 % KI -5,3, -0,5, p = 0,0188).

Damit wird in der Population der Patienten ohne Narkolepsie mit beiden Solriamfetol-Dosierungen die MID von 3 Punkten erreicht, die als klinisch relevante Grenze validiert worden ist [47, 82]. Die Sensitivitätsanalysen mit verschiedenen Imputationsmethoden und der

Sekundäranalyse der PP-Population bestätigen die Ergebnisse der Primäranalyse der Gesamtpopulation.

Die Responder-Analyse zeigt zusätzlich die hohe Wirksamkeit von Solriamfetol. Ein signifikanter Anteil der Probanden (30,6 % in der 75 mg JZP-110 Gruppe und 42,3 % in der 150 mg JZP-110) der Gesamtpopulation erreicht im Vergleich zu Placebo mit 15,4 % Respondern einen ESS-Wert unterhalb der Responseschwelle von ESS ≤ 10 Punkten. Die Responder-Analyse der Population ohne Kataplexie zeigt ähnliche Ergebnisse. In Woche 12 erreichen 41,7 % der Probanden in der 75 mg JZP-110 Gruppe und 46,2 % der Probanden in der 150 mg JZP-110 den Normalwert von ≤ 10 Punkten auf der ESS.

4.3.1.3.1.2 Schlaflatenzzeit mittels MWT – RCT

Tabelle 4.3-21: Operationalisierung von Schlaflatenzzeit mittels MWT

Studie	Operationalisierung
14-002	Der MWT misst die individuelle Wachbleibefähigkeit einer Person in einer definierten Zeit. Dieser Test wird standardmäßig in der Diagnostik der Narkolepsie und von Insomnien eingesetzt und häufig zur Beurteilung der Wirksamkeit von Arzneimitteln zur Behandlung der Narkolepsie herangezogen [6, 15, 43]. Beim MWT wird grundsätzlich angenommen, dass bei Hypersomnien nicht die Einschlaffähigkeit sondern die Wachbleibefähigkeit für den Patienten von Bedeutung ist [9]. Die klinische Relevanz der MWT basiert auf der Annahme, dass die willentliche Fähigkeit, im Wachzustand zu bleiben, wichtige Informationen über die Fähigkeit, wach zu bleiben, und die Reaktion auf eine Behandlung bei einer mit übermäßiger Schläfrigkeit verbundenen Erkrankung liefert [10]. In mehreren Studien konnten signifikante Unterschiede in der mittleren Schlaflatenzzeit zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Narkolepsie nachgewiesen werden. Dies bestätigte sich auch im Vergleich von Narkolepsie Patienten vor und nach einer Behandlung [10, 45]. Üblicherweise wird ein MWT über einen Zeitraum von 20 bis 40 Minuten durchgeführt. Als Protokoll Standard wird von der American Academy of Sleep ein 40-minütiges Protokoll mit 2-stündigen Intervallen empfohlen, um aussagekräftige Daten zu generieren. In diesem Verfahren wird ein möglicher Höchstwerteffekt („ceiling effect“) abgeschwächt, der im Rahmen eines 20-minütigen Tests auftreten kann [10]. Vor dem Start des ersten MWT-Versuchs durften Probanden ein leichtes Frühstück einnehmen. Anschließend werden sie auf ein Bett in einem abgedunkelten Raum, mit dem Rücken und Kopf unterstützt durch eine Bettkissenauflage (Polsterkissen), so dass der Hals nicht unangenehm gebeugt oder gestreckt wurde, gesetzt [10]. Sie wurden angewiesen, während mehrerer 40-minütiger Versuche im Abstand von 2 Stunden so lange wie möglich wach zu bleiben. Die Schlaf-Latenzzeit wurde definiert als die Zeit vom Ausschalten des Lichts bis zur ersten von drei aufeinanderfolgenden Phasen des Stadiums N1 oder einer Phase des N2-, N3- oder REM-Schlafes, gemessen mittels Elektroenzephalogramms (EEG) und anderen polysomnographischen Messungen. Wenn es vom Beginn des Schlafes der Stufe N1 bis zum Beginn eines anderen Schlafstadiums weniger als 90 Sekunden dauerte, wurde die erste Phase von N1 für die Schlaf-Latenzzeit betrachtet (Phasen sollten aufeinanderfolgende Schlafphasen sein und nicht durch Aufwachen unterbrochen). Wenn die Versuchsperson einschlief, wurde sie geweckt, die jeweilige Messung wurde beendet, und die Versuchsperson wurde angewiesen, bis zur nächsten Messung wach zu bleiben. Wenn die Testperson nicht einschlief, wurde die jeweilige Messung nach 40 Minuten beendet und eine Schlaf-Latenzzeit von 40 Minuten zugewiesen. Die Versuchsperson wurde dann angewiesen, bis zum nächsten Versuch wach zu bleiben. In der Studie bestand der MWT aus fünf 40-minütigen Versuchen, separiert durch 2-stündige Intervalle. An der Baseline-Bewertung wurde der MWT nach Übernacht-PSG in etwa 2 Stunden nach „Licht an“ initiiert; bei den Besuchen in Woche 4 und Woche 12 wurde der MWT zum gleichen Zeitpunkt wie am Baseline-Besuch durchgeführt werden. In den Wochen 4 und 12 wurde die MWT etwa eine Stunde nach der Verabreichung des Studienmedikamentes eingeleitet. Bei allen Besuchen sollte das MWT von einem Mitarbeiter vor Ort durchgeführt werden, der über ausreichende Erfahrung bei der Durchführung von MWTs verfügt und vom Sponsor genehmigt wurde. **Definitionen** Der Begriff „Baseline“ bezieht sich in dieser Studie auf den Baseline-Wert der Variablen mittlere MWT Schlaf-Latenzzeit. Die Baseline-Messung die Variable wurde definiert als der letzte nicht fehlende Wert aus dem Baseline-Besuch, der vor der ersten Dosis des Studienmedikaments gemessen wurde. Wenn eine Person wiederholte Messungen vom Basisbesuch an durchgeführt hatte, wurde der letzte wiederholte, nicht fehlende Wert verwendet. Wenn es keinen Wert aus dem geplanten Baseline-Besuch gab, wurde der letzte

nicht fehlende Wert aus anderen Screening-Besuchen, die vor der ersten Dosis des Studienmedikaments gemessen wurden, verwendet.

Untersuchungszeitpunkte

Der MWT wurde an Baseline, zu Woche 4 und zu Woche 12 (oder bei vorzeitigem Abbruch), jeweils nach einem Übernacht-PSG zum gleichen Zeitpunkt erhoben. Etwa 2 Stunden nach „Licht an“ und etwa eine Stunde nach der Verabreichung des Studienmedikamentes sollte der erste MWT-Versuch stattfinden.

Statistische Analyse

Die Veränderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit (in Minuten), wie sie aus den ersten 4 Trials mit einem 40-minütigen MWT von Baseline bis Woche 12 bestimmt wurde, wurde als primäres Zielkriterium formuliert. Sekundäre Zielkriterien waren der zeitliche Verlauf der Wirksamkeit mittels MWT (Änderung der Schlaf-Latenzzeit (in Minuten) bei jeder der 5 MWT-Studien in Woche 4 und Woche 12 und die Änderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit (in Minuten), wie sie aus den ersten 4 Versuchen eines 40-minütigen MWT von Baseline bis Woche 4 bestimmt wurde.

Die primäre Analyse beruhte auf der mITT-Population, welche alle Probanden einschloss, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten und Baseline-Bewertungen sowie mindestens 1 post-Baseline-Bewertung des MWT oder ESS hatten. Zur Bewertung der primären Zielkriterien wurden Vergleiche (treatment differences) zwischen jeder der drei Dosen JZP-110 und Placebo getestet. Zur Adressierung der Multiplizität der ko-primären Endpunkte und der verschiedenen Dosisgruppen wurde eine feste hierarchische Testsequenz durchgeführt (siehe SAP 8.5). Die primäre Analyse erfolgte mit MMRM. Die Zielgröße war die Änderung von Baseline zu jedem Post-Baseline-Besuch und der primäre Endpunkt war die Änderung von Baseline zu Woche 12. Zusätzlich zum MMRM wurde eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) verwendet, um die Veränderung der ko-primären Endpunkte in Woche 12, unter Verwendung eines SI-Ansatzes und eines MI-Ansatzes als Sensitivitätsanalysen für die Robustheit der primären Analysemethode qualitativ zu bewerten. Das ANCOVA-Modell bezieht den Effekt für die Behandlung als festen Effekt und den Ausgangswert des Wirksamkeitsendpunkts und die randomisierten Stratifizierungsfaktor als Kovariaten ein. Sensitivitätsanalysen wurden ebenfalls mit den Ansätzen MMRM und MI durchgeführt: das „Markov Ketten Monte Carlo“ (MCMC)-Verfahren mit der Regressionsmethode und Pattern-Mixture Model mit Fehlwertmuster (Dropouts Pattern) Imputation.

Eine Sekundäranalyse der ko-primären Endpunkte auf Basis der PP-Population wurde ebenfalls mit dem gleichen statistischen Modell wie bei der Primäranalyse durchgeführt.

Für die Analyse der sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurde das MMRM analog zum für die Primäranalyse verwendeten MMRM verwendet. Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt und keine Multiplizitätsanpassungen vorgenommen.

Im SAP wurden Analysen für die Population der Population ohne Kataplexie prädefiniert. Die Analysen basierten auf der mITT-Population und wurden mit der MMRM-Methode für die primäre Endpunktanalyse und dem Chi-Quadrat-Test für die sekundäre Endpunktanalysen durchgeführt Im MMRM wurde die Variable Randomisierungs-Stratifzierungs-Faktor entfernt.

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

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

Tabelle 4.3-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Änderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit mittels MWT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
14-002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Änderung der Schlaflatenzzeit mittels MWT wird in der Studie 14-002 als niedrig bewertet. Dies ergibt sich aus der Tatsache, dass die Verblindung der Endpunkterheber während der gesamten Studiendauer der beiden Studien gewährleistet war und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Der Endpunkt wurde jeweils wie im statistischen Analyseplan angegeben, für die jeweilige ITT-Population ausgewertet. Der Patientenfluss ist nachvollziehbar und adäquat hinsichtlich des Umgangs mit „lost-to-follow up“ und Protokollverletzern dargestellt. Zur Analyse der Effekte von Studienabbrechern auf die Ergebnisse des primären Endpunktes wurden adäquate Verfahren zur Imputation angewendet und zusätzliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts, da der Endpunkt, wie im statistischen Analyseplan festgelegt, statistisch ausgewertet wurde und die Ergebnisse im vorliegenden Clinical Study Report berichtet sind. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in beiden Studien als niedrig eingestuft werden.

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

Der MWT war einer der ko-primären Endpunkte in der der Studie 14-002. Der MWT misst die individuelle Wachbleibefähigkeit einer Person und wird als klinisch relevant bewertet. Die klinische Relevanz der MWT basiert auf der Annahme, dass die willentliche Fähigkeit, im Wachzustand zu bleiben, wichtige Informationen über die Fähigkeit, wach zu bleiben, und die Reaktion auf eine Behandlung bei einer mit übermäßiger Schläfrigkeit verbundenen Erkrankung liefert [10]. Der MWT wird unter experimentellen Bedingungen erhoben und wird vom Patienten individuell wahrgenommen.

Für den Endpunkt Änderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit werden folgende Analysen aus Gründen der Transparenz und Übersichtlichkeit zunächst für die Gesamtpopulation und anschließend für die Zielpopulation der Probanden ohne Kataplexie dargestellt:

1. Gesamtpopulation

- mITT-Analyse (Primäranalyse)
- Sensitivitätsanalyse 1-4 mittels ANCOVA und verschiedenen Imputationsmethoden
- Sekundäranalyse: Wiederholung der Primäranalyse mit der PP-Population

2. Population Probanden mit Narkolepsie ohne Kataplexie

- mITT-Analyse (Primäranalyse, Population Probanden ohne Kataplexie)

1. Gesamtpopulation

mITT-Analyse (Primäranalyse, Gesamtpopulation)

Die primäre MMRM-Analyse des Endpunktes Veränderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit von Baseline zu Woche 12 wurde mit der mITT-Population (Gesamtpopulation) durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen eine Verbesserung zugunsten der JZP-110 Dosisgruppen (Tabelle 4.3-23), mit LSM (SE)-Werten von 2,12 Minuten (1,289) in Placebo, 4,74 Minuten (1,335) in 75 mg JZP-110 und 9,77 Minuten (1,327) in der 150 mg JZP-110 Dosisgruppe. Diese Differenz ist im Vergleich zu Placebo für die 150 mg mit LSM Differenz von 7,65 Minuten (95 % KI 3,99, 11,31, $p < 0,0001$) statistisch hoch signifikant. Der Anstieg der durchschnittlichen Schlaf-Latenzzeit ist bei der 75 mg JZP-110 Dosis ist im Vergleich zu Placebo geringer mit einer LSM Differenz von 2,62 Minuten (95 % KI -1,04, 6,28; $p = 0,1595$). Die Effekte waren dosisabhängig und bereits zu Woche 1 zu beobachten (siehe Abbildung 4.3-9)

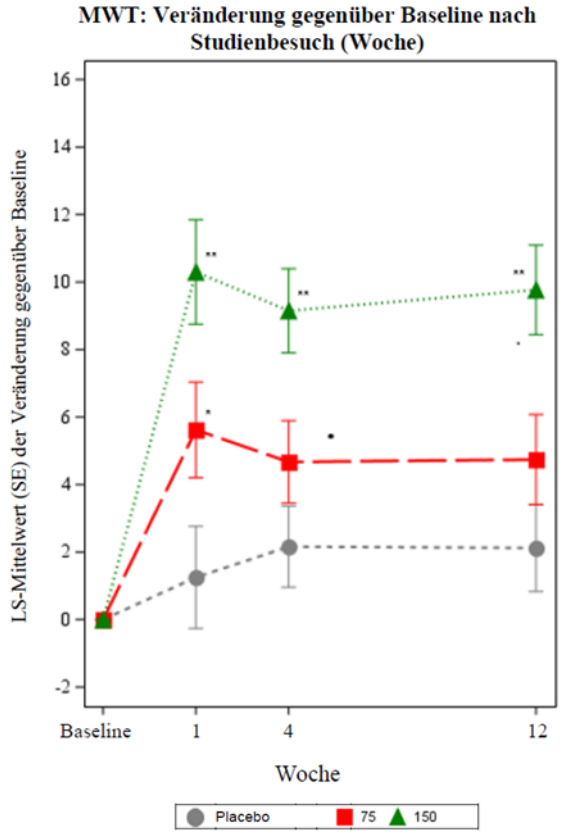


Abbildung 4.3-9: Veränderung des MWT gegenüber Baseline nach Studienbesuch (Woche) bei Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) aus Studie 14-002

Signifikanter Unterschied gegenüber Placebo (**p < 0,001, *p < 0,05); Quelle: Fachinformation Sunosi [81]

Tabelle 4.3-23: Änderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit der ersten vier MWT-Versuche aus der Studie 14-002: Primäranalyse (mITT-Population)

Behandlung	**Beobachtete Werte**						**Veränderung zu Baseline**			**Primäranalyse MMRMa**		
	Baseline			**Woche 12**						**JZP-110 vs. Placebo**		
	n	**Mittelwert (SD)**	**Median (min, max)**	**n**	**Mittelwert (SD)**	**Median (min, max)**	**n**	**Mittelwert (SD)**	**Median (min, max)**	**LSM (SE)**	**LSM Differenz (95% KI)**	**p-Wert[1]**
Placebo (N=58)	57	6,15 (5,677)	4,50 0,3, 25,4	51	7,88 (7,933)	4,50 0,3, 31,0	51	1,76 (7,035)	0,25 -19,6, 26,9	2,12 (1,289)		
75 mg JZP-110 (N=59)	58	7,50 (5,386)	6,13 0,3, 21,9	47	12,69 (10,372)	10,25 0,4, 36,9	46	5,21 (7,792)	3,56 -6,0, 26,7	4,74 (1,335)	2,62 (-1,04, 6,28)	0,1595
150 mg JZP-110 (N=55)	53	7,85 (5,740)	6,63 0,0, 22,4	51	17,67 (12,784)	13,75 1,3, 40,0	50	9,92 (10,312)	7,50 -9,6, 30,8	9,77 (1,327)	7,65 (3,99, 11,31)	**< 0,0001**

[a] Woche 12 ist der primäre Analyse-Besuch. Mixed-effect model with repeated measures (MMRM) mit Veränderung von Baseline als die Zielgröße und den Faktoren Besuch, Behandlung, Behandlung*Besuch, Randomisierungs-Stratifizierungs-Faktor (mit oder ohne Kataplexie), Baseline als Kovariate und unstrukturierter Varianz-/Kovarianz Struktur.

KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean; mITT = modified Intent-To-Treat; MWT = Maintenance of Wakefulness Test; N = Anzahl an Probanden in der Behandlungsgruppe, n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am jeweiligen Besuch; NA = nicht zutreffend; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler;

Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.2.1.1.1 und Tabelle 14.2.1.2.1.

Sensitivitätsanalysen

Es wurden Sensitivitätsanalysen basierend auf den Daten der mITT-Population durchgeführt, um die potenziellen Auswirkungen fehlender Daten zu testen und die Robustheit der primären Analysemethode qualitativ zu bewerten. Die ersten drei Analyse wurden basierend auf einer ANCOVA mit den Faktoren Behandlung, Baseline ESS-Score, Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor durchgeführt und verwendete verschiedenen Imputationsmethoden. Im ANCOVA 1 wurden fehlende Werte mit LOCF ersetzt, im zweiten Modell (ANCOVA 2) wurden fehlende Daten unter Verwendung des korrespondierenden Mittelwertes der Behandlungsgruppe ersetzt und im ANCOVA 3 mit „Markov Ketten Monte Carlo“ (MCMC)-Verfahren und der Regressionsmethode. In der vierten Sensitivitätsanalyse wurde die Robustheit der Primäranalyse mittels multipler Imputation mit Pattern-Mixture Model analysiert. Die Sensitivitätsanalysen (siehe Tabelle 4.3-24) mittels ANCOVA (Modelle 1, 2 und 3) zeigen für die Änderung der Schlaf-Latenzzeit mittels MWT mit der primären Analyse konsistente Ergebnisse. Eine Ausnahme bildete die Ergebnisse der ANCOVA 2 für die JZP-110 75 mg Dosis. Hier ergibt sich im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Änderung mit 3,43 Minuten (95 % KI 0,14, 6,73, p = 0,0413).

Die vierte Sensitivitätsanalyse verwendete die NMAR (Non missing at random)-Methode mit progressiv strengeren Analysekriterien, indem ein immer größerer Prozentsatz des Behandlungseffekts (K), der zu Ausfällen aufgrund von Adverse Events (AE), mangelnde Wirksamkeit (LOE), und AE und LOE führte, abgezogen wurde. Diese Analyse ergab, dass die Behandlungsdifferenzen auch nach Anpassung für alle Dosisgruppen signifikant bleiben (siehe CSR 14-002 Tabelle 14.2.1.3.4).

Tabelle 4.3-24: Änderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit der ersten vier MWT-Versuche: Sensitivitätsanalysen (mITT-Population).

Analyse / Parameter	**Placebo (N=58)**	**75 mg JZP-110 (N=59)**	**150 mg JZP-110 (N=55)**
ANCOVA 1[1]			
LSM (SE)	2,21 (1,255)	4,49 (1,269)	9,66 (1,294)
LSM Differenz (95 % KI) JZP-110 vs. Placebo		2,28 (-1,23, 5,80)	7,45 (3,89, 11,01)
p-Wert		0,2014	< **0,0001**
ANCOVA 2[2]			
LSM (SE)	1,72 (1,178)	5,16 (1,191)	10,07 (1,214)
LSM Differenz (95 % KI) JZP-110 vs. Placebo		3,43 (0,14, 6,73)	8,34 (5,00, 11,69
p-Wert		**0,0413**	< **0,0001**
ANCOVA 3[3]			
LSM (SE)	2,04 (1,301)	4,85 (1,347)	9,78 (1,328)
LSM Differenz (95 % KI) JZP-110 vs. Placebo		2,82 (-0,84, 6,48)	7,74 (4,09, 11,39)
p-Wert		0,1313	< **0,0001**

Analysemethode: Mixed-effect model with repeated measures (MMRM) mit Veränderung von Baseline als die Zielgröße und den Faktoren Besuch, Behandlung, Behandlung*Besuch, Randomisierungs-Stratifizierungs-Faktor (mit oder ohne Kataplexie), Baseline als Kovariate und unstrukturierter Varianz-/Kovarianz Struktur.

[1] Fehlende Daten wurden mit LOCF ersetzt.

[2] Fehlende Daten wurden durch Verwendung des korrespondierenden Mittelwertes der Behandlungsgruppe ersetzt.

[3] Fehlende Daten wurden durch multiple Imputation mittels MCMC für nicht-monotone fehlende Werte und Regressionsmethode für monotone fehlende Werte in jeder Behandlungsgruppe.

ANCOVA= Analysis of covariance, LSM = Least Square Means, N = Anzahl an Probanden SE = Standardfehler

MCMC = Markov chain Monte Carlo; mITT = modified Intent-to-Treat; MWT = Maintenance of Wakefulness Test

Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.2.1.3.1, Tabelle 14.2.1.3.2, Tabelle 14.2.1.3.3, Tabelle 14.2.1.3.4

Sekundäranalyse

Zur Validierung der primären Analyse wurde die primäre Analyse mit der PP-Population wiederholt. Die Ergebnisse dieser sekundären Analyse unterstützen die primäre Analyse: Es ist eine statistisch signifikante Verbesserung in der mittleren MWT Schlaf-Latenzzeit von Baseline zu Woche 12 im Vergleich zu Placebo für die Dosis-Gruppen 150 mg JZP-110 zu beobachten (Tabelle 4.3-25). Die Differenz vs. Placebo (LSM) beträgt in der 150 mg JZP-110 Gruppe 7,97 Minuten (95 % KI 4,33, 11,61; p < 0,0001).

Tabelle 4.3-25 Änderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit der ersten vier MWT-Versuche: Sekundäranalyse (PP-Population)

Zeitpunkt/Parameter	**Placebo N=52**	**75 mg JZP-110 N=49**	**150 mg JZP-110 N=51**
Baseline			
n	52	48	50
Mittelwert (SD)	6,28 (5,797)	6,95 (5,015)	8,03 (5,852)
Median (min, max)	4,63 (0,3, 25,4)	5,94 (0,5, 20,0)	6,88 (0,0, 22,4)
Woche 12/Letzte Bewertung[a]			
n	51	47	50
Mittelwert (SD)	7,88 (7,933)	12,69 (10,372)	17,80 (12,881)
Median (min, max)	4,50 (0,3, 31,0)	10,25 (0,4, 36,9)	14,56 (1,3, 40,0)
Veränderung Baseline zu Woche 12[a]			
LSM (SE)	1,91 (1,286)	5,01 (1,348)	9,88 (1,316)
LSM Differenz (95 % KI); p-Wert	NA NA	3,09 (-0,58, 6,77) 0,0985	7,97 (4,33, 11,61) **< 0,0001**

[a] Woche 12 ist der primäre Analyse-Besuch. Mixed-effect model with repeated measures (MMRM) mit Veränderung von Baseline als die Zielgröße und den Faktoren Besuch, Behandlung, Behandlung*Besuch, Randomisierungs-Stratifizierungs-Faktor (mit oder ohne Kataplexie), Baseline als Kovariate und unstrukturierter Varianz-/Kovarianz Struktur.

KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean; MWT = Maintenance of Wakefulness Test; N = Anzahl an Probanden in der Behandlungsgruppe, n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am jeweiligen Besuch; NA = nicht zutreffend; PP = Per-Protocol;
SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler;

Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.2.1.2.2 und Tabelle 14.2.1.2.1.

2. Population der Narkolepsie-Patienten ohne Kataplexie

mITT-Analyse (Population Probanden ohne Kataplexie)

Die primäre MMRM-Analyse des Endpunktes Veränderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit von Baseline zu Woche 12 wurde mit der mITT-Population (Population Probanden ohne Kataplexie) durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen eine statistisch signifikante Verbesserung zugunsten der JZP-110 Dosisgruppen (Tabelle 4.3-26), mit LSM (SE)-Werten von 2,58 (1,843) Minuten in Placebo, 6,01 (1,922) Minuten in 75 mg JZP-110 und 11,63 (1,879) Minuten in der 150 mg JZP-110 Dosisgruppe. Diese Differenz ist im Vergleich zu Placebo für die 150 mg mit LSM Differenz von 9,05 Minuten (95 % KI 3,83, 14,27; p = 0,0008) statistisch signifikant. Der Anstieg der durchschnittlichen Schlaf-Latenzzeit ist bei der 75 mg JZP-110 Dosis ist im Vergleich zu Placebo gering mit einer LSM von 3,43 Minuten (95 % KI -1,85, 8,70; p = 0,2010).

Die primäre MMRM-Analyse des sekundären Endpunktes Veränderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit von Baseline zu Woche 4 zeigt einen dosis-abhängigen Anstieg der MWT Schlaf-Latenzzeit in den JZP-110 Behandlungsgruppen: Die Veränderung LSM (SE) von Baseline zu Woche 4 war wie folgt: 6,14 (1,669) Minuten für 75 mg JZP-110 und 11,45 (1,719) Minuten für 150 mg JZP-110, sowie 2,62 (1,650) Minuten in der Placebo-Gruppe. Eine Differenz von Baseline zu Woche 4 konnte in jeder der JZP-110 Dosisgruppen vs. Placebo beobachtet werden. Die Differenz (LSM) betrug 3,43 Minuten (95 % KI -1,85, 8,70; p = 0,2010) für 75 mg JZP-110 und 9,05 Minuten (95 % KI 3,83, 14,27; p < 0,0008) für 150 mg JZP-110.

Tabelle 4.3-26: Änderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit der ersten vier MWT-Versuche aus der Studie 14-002: Primäranalyse (mITT-Population, Population Probanden ohne Kataplexie)

Behandlung	**Beobachtete Werte**						**Veränderung zu Baseline**			**Primäranalyse MMRMa**		
	Baseline			**Woche 12**						**JZP-110 vs. Placebo**		
	n	Mittelwert (SD)	Median (min, max)	n	Mittelwert (SD)	Median (min, max)	n	Mittelwert (SD)	Median (min, max)	LSM (SE)	LSM Differenz (95% KI)	p-Wert[1]
Placebo (N=29)	29	7,88 (5,790)	5,75 (0,6, 25,4)	25	9,85 (7,802)	7,38 (0,6, 28,5)	25	1,73 (8,075)	0,25 (-19,6, 23,4)	2,58 (1,843)		
75 mg JZP-110 (N=28)	28	8,65 (4,759)	9,44 (0,6, 19,8)	23	14,45 (9,188)	15,75 (0,9, 31,4)	23	6,51 (6,765)	6,25 (-6,0, 20,4)	6,01 (1,922)	3,43 (-1,85, 8,70)	0,2010
150 mg JZP-110 (N=28)	27	7,90 (5,418)	6,63 (0,9, 22,0)	26	19,70 (12,474)	20,19 (1,3, 40,0)	26	11,63 (9,608)	11,75 (-3,6, 30,8)	11,63 (1,879)	9,05 (3,83, 14,27)	**0,0008**

[a] Woche 12 ist der primäre Analyse-Besuch. Mixed-effect model with repeated measures (MMRM) mit Veränderung von Baseline als die Zielgröße und den Faktoren Besuch, Behandlung, Behandlung*Besuch, Baseline als Kovariate und unstrukturierter Varianz-/Kovarianz Struktur.
KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean; mITT = modified Intent-To-Treat; MWT = Maintenance of Wakefulness Test; N = Anzahl an Probanden in der Behandlungsgruppe, n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am jeweiligen Besuch; NA = nicht zutreffend; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler.
Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.2.1.1.1 und Tabelle 14.2.1.2.1.

Zusammenfassung

In der Gesamtschau der Ergebnisse aus der Gesamtpopulation und der Population der Probanden ohne Kataplexie führt die Behandlung mit Solriamfetol vs. Placebo zu einer deutlich verlängerten Schlaflatenzzeit an Woche 12. In der Gesamtpopulation beträgt diese 7.65 Minuten (95 % KI 3.99, 11.31, p < 0,0001) in der Dosisgruppe 150 mg JZP-110. Die Probanden der 150 mg JZP-110 Gruppe verbessern sich auf einen Durchschnittswert von 17,67 Minuten (SD 12,784) zu Woche 12, was einer Verbesserung von 9,92 Minuten (SD 10,312) entspricht. Auch mit der Dosis 75 mg ist eine numerische Differenz zu Placebo von LSM = 2,62 Minuten (95 % KI -1.04, 6.28; p = 0,1595) messbar. Die Sensitivitätsanalysen mittels verschiedener Imputationsmethoden und der Sekundäranalyse der PP-Population bestätigen die Ergebnisse der Primäranalyse.

Die Ergebnisse der Population ohne Kataplexie zeigen an Woche 12 eine dosisabhängige Verbesserung der Schlaflatenzzeit mit LSM Differenz vs. Placebo von 3,43 Minuten (95 % KI -1,85, 8,70) in der JZP-110 75 mg Gruppe und statistisch signifikanten 9,05 Minuten (95 % KI 3,83, 14,27, p = 0,0008) in der 150 mg JZP-110 Dosisgruppe. Mit Behandlung von 150 mg JZP-110 erreichen die Probanden zu Studienende eine mittlere Schlaflatenzzeit von 19,70 Minuten (SD 12,474). Bereits an Woche 1 ist in der 150 mg Gruppe eine signifikante Verbesserung der Schlaflatenzzeit festzustellen. Der Effekt ist damit in der Population stärker ausgeprägt als in der Gesamtpopulation. Diese wies aber auch höhere Ausgangswerte zu Baseline auf.

Damit bestätigen die Bewertungen der Schlaflatenzzeit mittels des klinisch relevanten MWT die Verbesserung der Tagesschläfrigkeit. Dies unterstützt die Ergebnisse des patientenrelevanten Endpunktes ESS und zeigt die klinisch relevante Verbesserung.

4.3.1.3.1.3 Patient Global Impression of change (PGIc) – RCT

Tabelle 4.3-27: Operationalisierung des Endpunktes PGIc

Studie	Operationalisierung
14-002	Der PGIc ist ein subjektives, Patienten-bewertetes Messinstrument, welches eingesetzt wird, um klinisch relevante Veränderungen zu erfassen. Subjektive Einschätzungen werden als „Goldstandard“ für klinisch relevante Veränderungen herangezogen. Der PGIc wurde in den Solriamfetol-Studien als Messinstrument eingesetzt, um eine subjektive Bewertung der Lebensqualität zu erhalten. Der PGIc wurde in der Studie mit einer Likert-Skala von 1 – 7 verwendet, auf der der Patient zwei Gesundheitszustände (vor und nach Therapie) bewertet: 1. very much improved 2. much improved 3. minimally improved 4. no change 5. minimally worse 6. much worse 7. very much worse **Untersuchungszeitpunkte** Der PGIc wurde an Woche 1, 4, 8 und 12 (oder bei vorzeitigem Abbruch) erhoben **Statistische Analyse** Als sekundäre Endpunkte wurde der Prozentsatz an Probanden, die in Woche 1, Woche 4 und Woche 8 im PGIc als verbessert gemeldet wurden sowie der Prozentsatz der Probanden die in Woche 12 in der PGIc als verbessert (minimal, viel oder sehr stark) gemeldet wurden formuliert. Für die primäre Analyse des sekundären Endpunkts Prozent der Probanden, die in Woche 12 eine verbesserte PGIc erreichten, wurden Vergleiche für die mITT-Population zwischen jeder JZP-110-Gruppe und Placebo unter Verwendung eines Chi-Quadrat-Tests durchgeführt; 95 % Konfidenzintervalle wurden für die Differenz in Prozent berechnet. Fehlende Daten in Woche 12 wurden mit Hilfe des LOCF berechnet. Zwei SI-Ansätze (Worst-Case und variiert je nach vorzeitigem Abbruchgrund) wurden verwendet, um fehlende Daten zu ersetzen, um mögliche Auswirkungen fehlender Daten als Sensitivitätsanalysen zu bewerten. Der andere PGIc Endpunkt (d. h. Verbesserungen an Wochen 1, 4 und 8) wurde mit dem Chi-Quadrat-Test analysiert. **Responder Analyse (Post-hoc)** Ermittlung und Zusammenfassung des Anteils an Probanden mit einer mindestens starken oder sehr starken Verbesserung des PGIc für jede Behandlungsgruppe und zu den verschiedenen Zeitpunkten (Woche 4; Woche12 / letzte Bewertung). Der Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen erfolgte mit einem Fisher’s Exact Test. Die Analyse wurde ebenso für die Population der Probanden ohne Kataplexie durchgeführt

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

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

Tabelle 4.3-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PGIc in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
14-002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkte PGIc wird als niedrig bewertet, da die doppelte Verblindung gewährleistet war und sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergaben. Die Auswertung dieses Endpunktes erfolgte wie im SAP definiert. Für den PGIc wurden die Cut-Off Points nach Dichotomisierung nicht entsprechend der klinischen Relevanz gewählt. Die Auswertung basiert auf den oberen drei Skalenwerten „minimal improved, much improved und very much improved“. Als klinisch relevant wird jedoch eine Verbesserung mit „much improved oder very much improved“ beschrieben [47]. Daher wurden post-hoc Analysen mit den klinisch relevanten oberen beiden Kategorien „much improved“ und „very much improved“ durchgeführt.

Für den Endpunkt PGIc werden folgende Analysen für die Gesamtpopulation und die Population ohne Kataplexie dargestellt:

1. Gesamtpopulation

- Primäranalyse zu Woche 12 (mITT-Population)
- Sekundäranalyse zu Woche 12 (PP-Population)
- Sensitivitätsanalysen

2. Population ohne Kataplexie

- Primäranalyse zu Woche 12 (mITT-Population, Probanden ohne Kataplexie)
- Responderanalysen zu Woche 1, 4, 8 und 12 (mITT-Population, Probanden ohne Kataplexie; Post hoc)

1. Gesamtpopulation

Primäranalyse und Sekundäranalyse zu Woche 12 (mITT-Population)

In Tabelle 4.3-29 ist ein Überblick über die beobachteten Werte des PGIc und der Anteil an Patienten dargestellt, die eine Verbesserung im PGIc (minimally, much oder very much) an Woche 12 meldeten. Die primäre Analyse (siehe Abbildung **4.3-10** und Tabelle 4.3-29) basiert auf der mITT-Population. Die Analyse zeigt, dass in den zwei JZP-110 Behandlungsgruppen ein deutlich höherer Anteil an Probanden mit einer Verbesserung im PGIc zu Woche 12 zu finden sind. Dieser Effekt ist dosisabhängig: in der 75 mg JZP-110 Gruppe ergab sich ein Anteil von 67,6 %, in der 150 mg JZP-110 Gruppe ein Anteil von 78,2 % während in der Placebo Gruppe lediglich 39,7 % der Probanden eine Verbesserung meldeten. Im Vergleich zu Placebo zeigte sich in den JZP-110 Gruppen ein statistisch signifikanter Unterschied (75 mg JZP-110 $p = 0{,}0023$; 150 mg $p < 0{,}0001$).

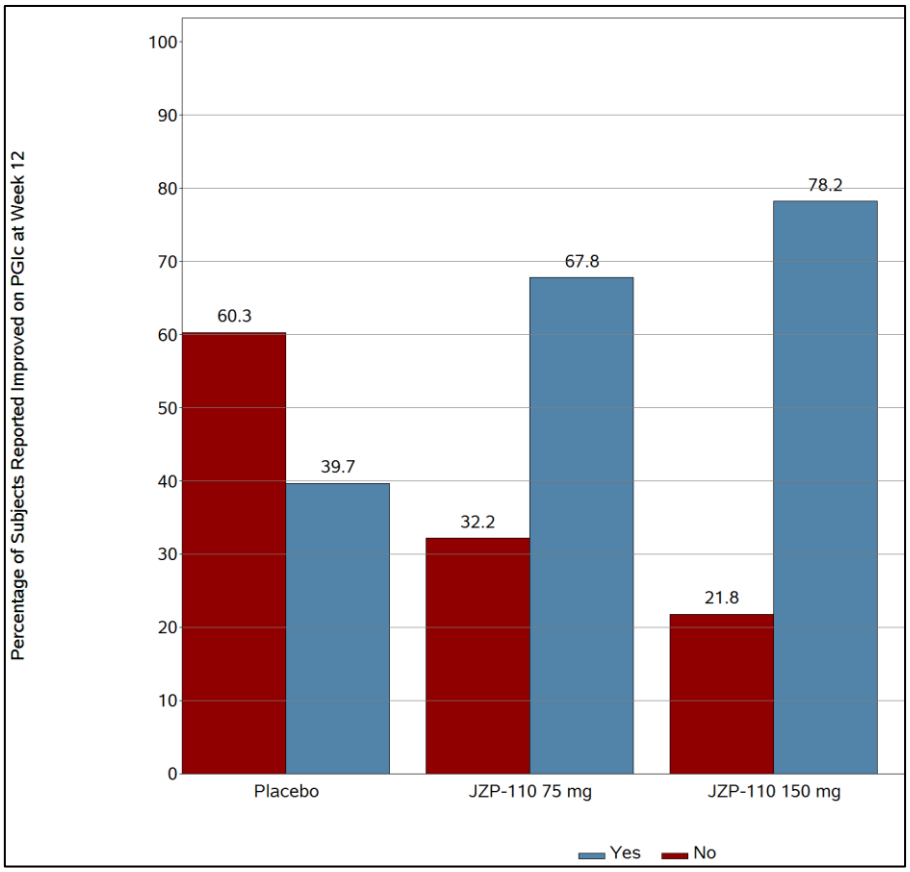


Abbildung 4.3-10: Prozentsatz an Probanden die eine mindestens minimale Verbesserung des PGIc an Woche 12 angeben (mITT-Population)

Quelle: CSR 14-002, Abbildung 14.2.3

Die sekundäre Analyse wiederholte die primäre Analyse mit der PP-Population. Diese Analyse ist in Tabelle 4.3-29 dargestellt und bestätigt die Ergebnisse der Primäranalyse. Die JZP-110 Behandlungsgruppen zeigen im Vergleich zu Placebo einen signifikant höheren Anteil an Probanden mit einer mindestens minimalen Verbesserung im PGIc zu Woche 12. In der 75 mg JZP-110 Gruppe zeigte sich eine Verbesserung von 29,4 % ($p = 0.0034$) und in der 150 mg JZP-110 Gruppe von 43,1 % ($p < 0,0001$).

Sensitivitätsanalysen

Zur Überprüfung der Effekte von fehlenden Daten an Woche 12 wurden zwei weitere Einzelansätze der Imputation in zusätzlichen Sensitivitätsanalysen verwendet (Tabelle 4.3-30). In der ersten Sensitivitätsanalyse wurden fehlende Daten von Non-Respondern, definiert nach Abbruchgrund (Probanden, die aufgrund fehlender Wirksamkeit oder unerwünschtem Ereignis abbrachen, wurden als Non-Responder betrachtet) ersetzt. In der zweiten Sensitivitätsanalyse wurden fehlende Daten als Non-Responder angesehen („worst case“) Die Sensitivitätsanalyse 1 zeigte einen Anstieg des prozentualen Anteils der Probanden, die im Vergleich zu Placebo eine Verbesserung erfuhren mit 24,8 % ($p = 0,0074$) und 40,3 % ($p < 0,0001$ für die 75 mg, respektive 150 mg JZP-110 Gruppe. Die Sensitivitätsanalyse 2 zeigte im Vergleich zur Primäranalyse ebenso einen Anstieg des prozentualen Anteils an Probanden der jeweiligen JZP-110 Gruppe, die an Woche 12 eine Verbesserung im PGIc meldeten. Dieser lag bei 21,5 % ($p = 0,0192$) in der 75 mg JZP-110 Gruppe und 41,8 % ($p < 0,0001$) in der 150 mg JZP-110 Gruppe. Somit unterstützen diese beiden Analysen die Ergebnisse aus der Primäranalyse.

Primäranalyse zu Woche 12 (mITT-Population, Population Probanden ohne Kataplexie)

In Tabelle 4.3-31 sind die beobachteten Werte des PGIc und der Anteil an Patienten in der Population ohne Kataplexie (mITT-Population) zusammengefasst, welche eine mindestens minimale Verbesserung im PGIc (minimally, much oder very much) an Woche 12 meldeten. Die Analyse zeigt, dass in den zwei JZP-110 Behandlungsgruppen im Vergleich zu Placebo ein signifikant höherer Anteil an Probanden mit einer Verbesserung im PGIc zu Woche 12 zu finden sind. Dieser Effekt ist in der Population ohne Kataplexie nicht dosisabhängig: in der 75 mg JZP-110 Gruppe ergab sich ein Anteil von 82,1 %, in der 150 mg JZP-110 Gruppe ein Anteil von 78,6 % während in der Placebo Gruppe lediglich 34,5 % der Probanden eine Verbesserung meldeten. Im Vergleich zu Placebo zeigte sich in den JZP-110 Gruppen ein statistisch hoch signifikanter Unterschied (75 mg JZP-110 $p = 0,0003$; 150 mg $p = 0,0008$).

Tabelle 4.3-29: PGIc – Probanden, die eine Verbesserung zu Woche 12 berichten (Primäranalyse: mITT-Population und Sekundäranalyse: PP-Population)

Zeitpunkt / Behandlung	**PGIc[1]**								**Analyse**				
	Beobachtete Werte, n (%)								**Probanden mit Verbesserung[2], n (%)**			**Differenz zu Placebo**	
	n	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**n**	**Ja**	**Nein**	**% (95% KI)**	**p-Wert[3]**
mITT-Population – LOCF[4]													
Placebo (N=58)	58	0	8 (13,8)	15 (25,9)	21 (36,2)	6 (10,3)	8 (13,8)	0	58	23 (39,7)	35 (60,3)		
75 mg JZP-110 (N=59)	59	6 (10,2)	14 (23,7)	20 (33,9)	14 (23,7)	5 (8,5)	0	0	59	40 (67,8)	19 (32,2)	28,1 (10,80, 45,48)	**0,0023**
150 mg JZP-110 (N=55)	55	7 (12,7)	21 (38,2)	15 (27,3)	6 (10,9)	6 (10,9)	0	0	55	43 (78,2)	12 (21,8)	38,5 (21,86, 55,19)	**< 0,0001**
PP-Population													
Placebo (N=52)	51	0	6 (11,8)	13 (25,5)	20 (39,2)	5 (9,8)	7 (13,7)	0	51	19 (37,3)	32 (2,7)		
75 mg JZP-110 (N=49)	48	5 (10,4)	12 (25,0)	15 (31,3)	13 (27,1)	3 (6,3)	0	0	48	32 (66,7)	16 (33,3)	29,4 (10,60, 48,22)	**0,0034**
150 mg JZP-110 (N=51)	51	7 (13,7)	20 (39,2)	14 (27,5)	5 (9,8)	5 (9,8)	0	0	51	41 (80,4)	10 (19,6)	43,1 (25,97, 60,31)	**< 0,0001**

N = Anzahl Probanden in jeder Behandlungsgruppe; n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am spezifischen Besuch. Die Prozentwerte n (%) beziehen sich die Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am spezifischen Besuch (n); PGIc= Patient Global Impression of Change.
[1]Der PGIc wurde durch Patienten bewertet. Der Fragebogen basiert auf einer 7-Punkte-Likert Skala mit 1=very much improved, 2=much improved, 3=minimally improved, 4=no change, 5=minimally worse, 6=much worse, 7=very much worse.
[2] Probanden mit Verbesserung schließt alle Probanden die very much improved, much improved and minimally improved berichten
[3] p-Werte aus Chi²-Test. Fett gedruckt = signifikanter Unterschied
[4] Fehlende Daten wurden mit der Methode Last observation carried forward (LOCF) ersetzt.

Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.2.3.1.1, Tabelle 14.2.3.1.2, Tabelle 14.2.3.2.2 und Tabelle 14.2.3.2.1

Tabelle 4.3-30: PGIc – Probanden, die eine Verbesserung zu Woche 12 berichten (Sensitivitätsanalysen, mITT-Population)

Zeitpunkt / Behandlung	**Sensitivitätsanalyse 1[a]**					**Sensitivitätsanalyse 2[b]**				
	Probanden mit Verbesserung[2], n (%)			**Differenz zu Placebo**		**Probanden mit Verbesserung[1], n (%)**			**Differenz zu Placebo**	
	n	**Ja**	**Nein**	**% (95 % KI)**	**p-Wert[3]**	**n**	**Ja**	**Nein**	**% (95 % KI)**	**p-Wert[2]**
Placebo (N=58)	58	22 (37,9)	36 (62,1)			58	19 (32,8)	39 (67,2)		
75 mg JZP-110 (N=59)	59	37 (62,7)	22 (37,3)	24,8 (7,23, 42,34)	**0,0074**	59	32 (54,2)	27 (45,8)	21,5 (3,94, 39,01)	**0,0192**
150 mg JZP-110 (N=55)	55	43 (78,2)	12 (21,8)	40,3 (23,67, 56,84)	**<0,0001**	55	41 (74,5)	14 (25,5)	41,8 (25,10, 58,47)	**<0,0001**

[a] Fehlende Daten aufgrund von frühzeitigem Abbruch (fehlende Wirksamkeit oder adverse events) wurden als Non-Responder betrachtet. Fehlende Daten, die anders begründet waren, wurden durch LOCF ersetzt.

[b] Fehlende Daten wurden als Non-Responder betrachtet.

N = Anzahl Probanden in jeder Behandlungsgruppe; n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am spezifischen Besuch. Die Prozentwerte n (%) beziehen sich die Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am spezifischen Besuch (n); PGIc= Patient Global Impression of Change.

[1] Probanden mit Verbesserung schließt alle Probanden die very much improved, much improved and minimally improved berichten

[2] p-Werte aus Chi²-Test. Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Der PGIc wurde durch Patienten bewertet. Der Fragebogen basiert auf einer 7-Punkte-Likert Skala mit 1=very much improved, 2=much improved, 3=minimally improved, 4=no change, 5=minimally worse, 6=much worse, 7=very much worse.

Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.2.3.2.3 und Tabelle 14.2.3.2.4

Tabelle 4.3-31: PGIc – Probanden, die eine Verbesserung zu Woche 12 berichten (Primäranalyse: mITT-Population, Population Probanden ohne Kataplexie)

Zeitpunkt / Behandlung	**PGIc[1]**								**Analyse**				
	Beobachtete Werte, n (%)								**Probanden mit Verbesserung[2], n (%)**			**Differenz zu Placebo**	
	n	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**n**	**Ja**	**Nein**	**% (95 % KI)**	**p-Wert[3]**
mITT-Population – LOCF[4]													
Placebo (N=29)	29	0	3 (10,3)	7 (24,1)	12 (41,4)	4 (13,8)	3 (10,3)	0	29	10 (34,5)	19 (65,5)		
75 mg JZP-110 (N=28)	28	2 (7,1)	7 (25,0)	14 (50,0)	2 (7,1)	3 (10,7)	0	0	28	23 (82,1)	5 (17,9)	47,7 (25,29, 70,03)	**0,0003**
150 mg JZP-110 (N=28)	28	3 (10,7)	11 (39,3)	8 (28,6)	3 (10,7)	3 (10,7)	0	0	28	22 (78,6)	6 (21,4)	44,1 (21,06, 67,12)	**0,0008**

N = Anzahl Probanden in jeder Behandlungsgruppe; n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am spezifischen Besuch. Die Prozentwerte n (%) beziehen sich die Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am spezifischen Besuch (n); PGIc= Patient Global Impression of Change.

[1]Der PGIc wurde durch Patienten bewertet. Der Fragebogen basiert auf einer 7-Punkte-Likert Skala mit 1=very much improved, 2=much improved, 3=minimally improved, 4=no change, 5=minimally worse, 6=much worse, 7=very much worse.

[2] Probanden mit Verbesserung schließt alle Probanden die very much improved, much improved and minimally improved berichten

[3] P-Werte aus Chi²-Test. Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

[4] Fehlende Daten wurden mit der Methode Last observation carried forward (LOCF) ersetzt.

Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.2.3.1.1, Tabelle 14.2.3.1.2, Tabelle 14.2.3.2.2 und Tabelle 14.2.3.2.1

Responder-Analyse (Gesamtpopulation)

Die im CSR festgelegte Auswertung des Prozentsatzes der Probanden, welche eine Verbesserung meldeten, schloss auch die Patienten ein, welche eine minimale Verbesserung verspürten. Da dies jedoch nicht eine klinisch relevante Änderung darstellt, wurde eine post-hoc Analyse zur Ermittlung des Prozentsatzes der Probanden durchgeführt, welche eine klinisch relevante Änderung (starke oder sehr starke Verbesserung) verspürten. In Tabelle 4.3-32 ist der Prozentsatz der Probanden einzusehen, welche mittels PGIc eine (starke oder sehr starke) Verbesserung an den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten meldeten.

Nach Woche 1 berichten 13,8 % in der Placebo Gruppe, 33,9 % in der 75 mg JZP-110 Gruppe und 43,4 % in der 150 mg JZP-110 Gruppe über eine starke oder sehr starke Verbesserung. Sowohl in der 75 mg JZP-110 Gruppe als auch in der 150 mg JZP-Gruppe ist die Verbesserung gegenüber Placebo statistisch signifikant ($p = 0,0108$ 75 mg JZP-110; $p = 0,0005$ 150 mg JZP-110). Der Effekt ist über die Studiendauer stabil. Auch zu Woche 12 weisen die Behandlungsgruppen mit JZP-110 eine statistisch signifikante Verbesserung gegenüber Placebo auf. In der Placebo Gruppe berichten 13,8 %, in der 75 mg JZP-110 Gruppe 33,9 % und in der 150 mg JZP-110 Behandlungsgruppe 50,9 % über eine starke oder sehr starke Verbesserung. Damit berichtet ein Großteil der Patienten in den JZP-110 Gruppen über eine klinisch relevante Verbesserung, die im Vergleich zu Placebo signifikant besser ist.

Tabelle 4.3-32: Prozentsatz der Probanden, welche zu den Untersuchungszeitpunkten eine Verbesserung mittels PGIc angaben (mITT-Population)

	Patienten, welche eine Verbesserung meldeten[1,2]			**Differenz zu Placebo**	
Behandlungs-gruppe	**n**	**Ja (%)**	**Nein (%)**	**% (95 % KI)**	**p-Wert[4]**
Woche 1 – LOCF[3]					
Placebo (N = 58)	58	8 (13,8)	50 (86,2)		
75 mg JZP-110 (N = 59)	59	20 (33,9)	39 (66,1)	20,1 (5,12, 35,09)	**0,0108**
150 mg JZP-110 (N = 55)	53	23 (43,4)	30 (56,6)	29,6 13,58, 45,63)	**0,0005**
Woche 4 – LOCF[3]					
Placebo (N = 58)	58	5 (8,6)	53 (91,4)		
75 mg JZP-110 (N = 59)	59	17 (28,8)	42 (71,2)	20,2 (6,56, 33,82)	**0,0052**
150 mg JZP-110 (N = 55)	55	23 (41,8)	32 (58,2)	33,2 (18,29, 48,10)	< **0,0001**
Woche 8 - LOCF[3]					
Placebo (N = 58)	58	8 (13,8)	50 (86,2)		
75 mg JZP-110 (N = 59)	59	18 (30,5)	41 (69,5)	16,7 (1,99, 31,44)	**0,0297**
150 mg JZP-110 (N = 55)	55	29 (52,7)	26 (47,3)	38,9 (23,03, 54,84)	< **0,0001**
Woche 12 – LOCF[3]					
Placebo (N = 58)	58	8 (13,8)	50 (86,2)		
75 mg JZP-110 (N = 59)	59	20 (33,9)	39 (66,1)	20,1 (5,12, 35,09)	**0,0108**
150 mg JZP-110 (N = 55)	55	28 (50,9)	27 (49,1)	37,1 (21,20, 53,03)	< **0,0001**

N = Anzahl Probanden in jeder Behandlungsgruppe; Die Prozentwerte n (%) beziehen sich die Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am spezifischen Besuch (n); PGIc= Patient Global Impression of Change.

[1]Der PGIc wurde durch Patienten bewertet. Der Fragebogen basiert auf einer 7-Punkte-Likert Skala mit 1=very much improved, 2=much improved, 3=minimally improved, 4=no change, 5=minimally worse, 6=much worse, 7=very much worse.

[2] Probanden mit Verbesserung schließt alle Probanden die very much improved und much improved berichten

[3] Fehlende Daten wurden mit der Methode Last observation carried forward (LOCF) ersetzt.

[4] P-Werte aus Chi²-Test.

Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: 14-002 Zusatzanalyse Verbesserung mittels PGIc Gesamtpopulation

Responder-Analyse (Population Probanden ohne Kataplexie)

In Tabelle 4.3-33 ist das Ergebnis der Responder-Analyse der Probanden ohne Kataplexie dargestellt. Diese post-hoc Responderanalyse untersuchte welcher Anteil an Probanden mittels PGIc eine (starke oder sehr starke) Verbesserung an den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten meldeten. Nach Woche 1 berichten 10,3 % in der Placebo Gruppe, 32,1 % in der 75 mg JZP-110 Gruppe und 50 % in der 150 mg JZP-110 Gruppe über eine deutliche Verbesserung. In den JZP-110 Behandlungsgruppen ist die Verbesserung gegenüber Placebo statistisch signifikant (p = 0,0436 75 mg JZP-110, p=0,0012 150 mg JZP-110). Der Effekt erweist sich über die gesamte Studiendauer als stabil. Auch zu Woche 12 weisen die Behandlungsgruppen mit JZP-110 eine statistisch signifikante Verbesserung im Vergleich zu Placebo auf (p = 0,0436 75 mg JZP-110, p = 0,0011 150 mg JZP-110). In der Placebo Gruppe berichten 10,3 %, in der 75 mg JZP-110 Gruppe 32,1 % und in der 150 mg JZP-110 Behandlungsgruppe 50 % über eine Verbesserung (siehe auch Abbildung 4.3-11). Damit zeigen sich für die Population der Probanden ohne Kataplexie ähnliche Ergebnisse wie in der Gesamtpopulation.

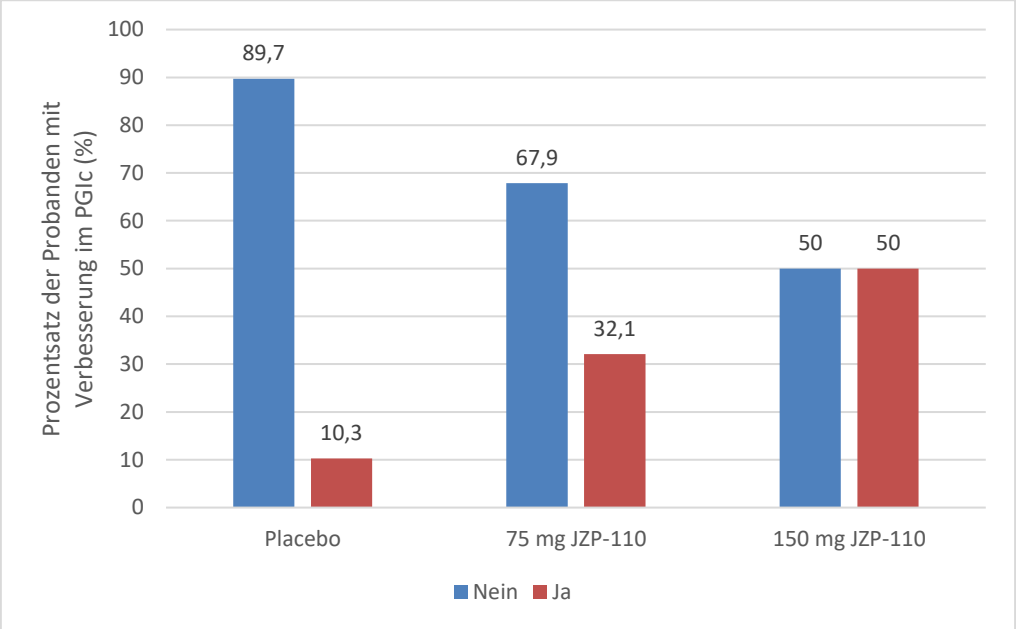


Abbildung 4.3-11: Prozentsatz der Probanden (mITT-Population, Population ohne Kataplexie), welche an Woche 12 eine klinisch relevante Verbesserung mittels PGIc (starke oder sehr starke Verbesserung) angaben

Tabelle 4.3-33: Prozentsatz der Probanden, welche zu den Untersuchungszeitpunkten eine Verbesserung mittels PGIc angaben - Responderanalyse (mITT Population, Population Probanden ohne Kataplexie)

	Patienten, welche eine Verbesserung meldeten[1,2]			**Differenz zu Placebo**	
Behandlungs-gruppe	**n**	**Ja (%)**	**Nein (%)**	**% (95 % KI)**	**p-Wert[4]**
Woche 1 – LOCF[3]					
Placebo (N = 29)	29	3 (10,3)	26 (89,7)		
75 mg JZP-110 (N = 28)	28	9 (32,1)	19 (67,9)	21,8 (1,25, 42,34)	**0,0436**
150 mg JZP-110 (N = 28)	26	13 (50,0)	13 (50,0)	39,7 (17,47, 61,84)	**0,0012**
Woche 4 – LOCF[3]					
Placebo (N = 29)	29	2 (6,9)	27 (93,1)		
75 mg JZP-110 (N = 28)	28	8 (28,6)	20 (71,4)	21,7 (2,57, 40,78)	**0,0315**
150 mg JZP-110 (N = 28)	28	13 (46,4)	15 (53,6)	39,5 (18,89, 60,18)	**0,0007**
Woche 8 – LOCF[3]					
Placebo (N = 29)	29	4 (13,8)	25 (86,2)		
75 mg JZP-110 (N = 28)	28	10 (35,7)	18 (64,3)	21,9 (0,18, 43,66)	0,0546
150 mg JZP-110 (N = 28)	28	16 (57,1)	12 (42,9)	43,3 (21,13, 65,56)	**0,0006**
Woche 12 – LOCF[3]					
Placebo (N = 29)	29	3 (10,3)	26 (89,7)		
75 mg JZP-110 (N = 28)	28	9 (32,1)	19 (67,9)	21,8 (1,25, 42,34)	**0,0436**
150 mg JZP-110 (N = 28)	28	14 (50,0)	14 (50,0)	39,7 (18,07, 61,24)	**0,0011**

N = Anzahl Probanden in jeder Behandlungsgruppe; Die Prozentwerte n (%) beziehen sich die Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am spezifischen Besuch (n); PGIc= Patient Global Impression of Change.

[1]Der PGIc wurde durch Patienten bewertet. Der Fragebogen basiert auf einer 7-Punkte-Likert Skala mit 1=very much improved, 2=much improved, 3=minimally improved, 4=no change, 5=minimally worse, 6=much worse, 7=very much worse.

[2] Probanden mit Verbesserung schließt alle Probanden die very much improved und much improved berichten

[3] Fehlende Daten wurden mit der Methode Last observation carried forward (LOCF) ersetzt.

[4] P-Werte aus Chi²-Test.

Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: 14-002 Zusatzanalyse Verbesserung mittels PGIc Population ohne Kataplexie

Zusammenfassung

Die Analysen der Gesamtpopulation und der Population der Probanden ohne Kataplexie zeigen anhand der Primäranalyse, dass die Behandlung mit beiden JZP-110 Dosen zu einem signifikant höheren Anteil an Patienten, die eine Verbesserung des Gesundheitszustandes an Studienende (Woche 12) mittels PGIc meldeten, führen. In der Gesamtpopulation beträgt dieser Anteil in Placebo 39,7 %, in der 75 mg JZP-110 Gruppe 67,6 % und in der 150 mg JZP-110 Gruppe 78,2 %. Der Vergleich zu Placebo zeigt ein hoch signifikantes Ergebnis für beide JZP-110 Gruppen (75 mg JZP-110 $p = 0,0023$; 150 mg JZP-110 $p < 0,0001$). In der Population der Probanden ohne Kataplexie fällt der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im PGIc in den JZP-110 Behandlungsgruppen zu Woche 12 etwas höher aus als in der Gesamtpopulation (75 mg JZP-110: 82,1 %, 150 mg JZP-110: 78,6 %, Placebo: 34,5 %). Im Vergleich von JZP-110 versus Placebo ist ergibt sich ein hoch signifikanter Unterschied des Anteils der Patienten mit einer mindestens minimalen Verbesserung (75 mg JZP-110 $p = 0,0003$; 150 mg $p = 0,0008$).

Die post-hoc Responderanalyse mit den oberen beiden Kategorien zeigt die klinische Relevanz der Verbesserung. In der Gesamtpopulation meldet ein signifikanter Anteil der Patienten bereits zu Woche 1 mit JZP-110 Behandlung eine mindestens starke Verbesserung des Gesundheitszustandes. Die Anteile betragen 13,8 % in der Placebo Gruppe, 33,9 % in der 75 mg JZP 110 Gruppe und 43,4 % in der 150 mg JZP-110. Der Vergleich zu Placebo ergibt hoch signifikante Werte ($p = 0,0108$ 75 mg JZP-110; $p=0,0005$ 150 mg JZP-110). Der Effekt ist stabil über die Behandlungsdauer von 12 Wochen mit 13,8 % in Placebo, 33,9 % in 75 mg JZP-110 Gruppe und 50,9 % in der 150 mg JZP-110 Behandlungsgruppe. Diese Ergebnisse zeigen sich auch in der Population der Probanden ohne Kataplexie mit 10,3 % in Placebo, 32,1 % in der 75 mg JZP-110 Gruppe und 50 %in der 150 mg JZP-110 Behandlungsgruppe.

Damit zeigt sich in der Gesamtschau der Ergebnisse, dass sich ein Großteil der Patienten mit Solriamfetol mindestens minimal besser fühlt. Die Responderanalyse grenzt diese Gruppe auf die klinisch relevante Verbesserung ein und bestätigt den großen Anteil an Patienten mit Verbesserung in beiden JZP-110 Behandlungsgruppen.

4.3.1.3.1.4 Clinical Global Impression of change (CGIc) - RCT

Tabelle 4.3-34: Operationalisierung von CGIc

Studie	Operationalisierung
14-002	Der Clinical Global Impression of Change (CGIc) wird von Ärzten erhoben und spiegelt die Einschätzung des Arztes über die Veränderung des klinischen Gesamteindrucks des Patienten wider. Die Skala des CGIc beinhaltet 7 Stufen, wobei Stufe 1 eine starke Verbesserung, Stufe 4 keine Verbesserung und Stufe 7 eine starke Verschlechterung darstellt. Der CGIc wurde in der Studie mit einer Likert-Skala von 1 – 7 verwendet, auf der der Prüfarzt zwei Gesundheitszustände (vor und nach Therapie) bewertet: 1. very much improved 2. much improved 3. minimally improved 4. no change 5. minimally worse 6. much worse 7. very much worse **Untersuchungszeitpunkte** Der CGIc wurde an Woche 1, 4, 8 und 12 (oder bei vorzeitigem Abbruch) erhoben. **Statistische Analyse** Als sekundäre Endpunkte wurde der Prozentsatz an Probanden, die in Woche 1, Woche 4 und Woche 8 im CGIc als verbessert gemeldet wurden sowie der Prozentsatz der Probanden die in Woche 12 in der CGIc als verbessert (minimal, viel oder sehr stark) gemeldet wurden formuliert. Für die primäre Analyse des sekundären Endpunkts Prozent der Probanden, die in Woche 12 eine verbesserte PGIc erreichten, wurden Vergleiche für die mITT-Population zwischen jeder JZP-110-Gruppe und Placebo unter Verwendung eines Chi-Quadrat-Tests durchgeführt; 95% Konfidenzintervalle wurden für die Differenz in Prozent berechnet. Fehlende Daten in Woche 12 wurden mit Hilfe des LOCF ersetzt. Die Analyse wurde ebenso für die Population der Probanden ohne Kataplexie durchgeführt.

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

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

Tabelle 4.3-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt CGIc in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
14-002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts CGIc wird in der Studie als niedrig bewertet, da die doppelte Verblindung gewährleistet war und sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergaben.

Die Ergebnisse des Endpunktes Anteil an Probanden mit Verbesserung im CGIc zu Woche 12 wird als nicht patientenrelevant erachtet, da es sich beim CGIc um ein objektives, Prüfarzt-berichtetes Messinstrument handelt. Allerdings könnte der CGIc durchaus als Surrogatendpunkt für den PGIc eingesetzt werden, da für Solriamfetol eine hohe signifikante Korrelation (Spearman r = 0,868; p < 0,0001) in einer unabhängigen Studie zwischen CGIc und PGIc gezeigt werden konnte [47]. Die Ergebnisse werden ergänzend dargestellt, da dieser Endpunkt klinisch relevante Ergebnisse zeigt. Die Ergebnisse werden nicht zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Solriamfetol herangezogen.

Der Endpunkt Anteil an Probanden mit einer Verbesserung im CGIc wurde in der Studie 14-002 mit einem Chi²-Test analysiert. Die Ergebnisse der Analyse werden im Folgenden dargestellt.

In Tabelle 4.3-36 sind die Ergebnisse der CGIc Bewertung zu Woche 12 der mITT-Population, sowie der Anteil an Probanden mit einer Verbesserung zu Woche 12 dargestellt. Die primäre Analyse zeigt, dass in den JZP-110 Behandlungsgruppen jeweils ein deutlich höherer Anteil an Probanden mit einer Verbesserung zu Woche 12 als in der Placebo-Gruppe zu finden sind. In der 75 mg Gruppe ist ein Anteil von 78,6 % der Probanden als verbessert gemeldet und in der 150 mg Gruppe ein Anteil von 78,6 %. In der Placebo-Gruppe ist lediglich ein Anteil von 34,5 % zu Woche 12 als verbessert gemeldet. Im Vergleich der einzelnen JZP-110 Gruppen zu Placebo ergibt sich jeweils eine hoch signifikante Differenz zugunsten der verschiedenen JZP-110 Behandlungsgruppen (p = 0,0008 bei 75 mg JZP-110 und p = 0,0008 in der 150 mg JZP-110 Gruppe).

Die Ergebnisse korrelieren sowohl für die Gesamtpopulation (Ergebnisse nicht dargestellt, siehe CSR 14-002), als auch für die Population ohne Kataplexie mit den Ergebnissen des PGIc. Die beiden JZP-110 Dosen resultieren in einem signifikant höheren Anteil an Patienten, die

eine Verbesserung des Gesundheitszustandes meldeten. Damit wird das Ergebnis des PGIc über die Beurteilung des Prüfarztes bestätigt.

Tabelle 4.3-36: CGIc – Probanden, mit einer Verbesserung zu Woche 12 (Primäranalyse: mITT-Population; Population der Probanden ohne Kataplexie)

Zeitpunkt / Behandlung	**CGIc[1]**								**Primäre Analyse**				
	Beobachtete Werte, n (%)								**Probanden mit Verbesserung[2], n (%)**			**Differenz zu Placebo**	
	n	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**n**	**Ja**	**Nein**	**% (95% KI)**	**p-Wert[3]**
mITT-Population – LOCF[4]													
Placebo (N=29)	29	0	3 (10,3)	7 (24,1)	15 (51,7)	2 (6,9)	2 (6,9)	0	29	10 (34,5)	19 (65,5)		
75 mg JZP-110 (N=28)	28	1 (3,6)	11 (39,3)	10 (35,7)	5 (17,9)	1 (3,6)	0	0	28	22 (78,6)	6 (21,4)	44,1 (21,06, 67,12)	**0,0008**
150 mg JZP-110 (N=28)	28	5 (17,9)	9 (32,1)	8 (28,6)	6 (21,4)	0	0	0	28	22 (78,6)	6 (21,4)	44,1 (21,06, 67,12)	**0,0008**

CGIc= Clinical Global Impression of Change; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl Probanden in jeder Behandlungsgruppe; n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am spezifischen Besuch. Die Prozentwerte n (%) beziehen sich die Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am spezifischen Besuch (n);

[1]Der CGIc wurde durch den Prüfarzt bewertet und misst die Veränderung der Kondition seit Beginn der Behandlung. Der Fragebogen basiert auf einer 7-Punkte-Likert Skala mit 1=very much improved, 2=much improved, 3=minimally improved, 4=no change, 5=minimally worse, 6=much worse, 7=very much worse.

[2] Probanden mit Verbesserung schließt alle Probanden die very much improved, much improved and minimally improved berichten.

[3] P-Werte aus Chi²-Test.

[4] Fehlende Daten wurden mit der Methode Last observation carried forward (LOCF) ersetzt.

Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.2.5.1 und Tabelle 14.2.5.2

4.3.1.3.1.5 SF-36v2 – RCT

Tabelle 4.3-37: Operationalisierung des Endpunktes SF-36v2

Studie	Operationalisierung
14-002	Der SF-36 ist ein krankheitsunspezifisches Messinstrument und kann krankheitsbedingte Belastungen im Verlauf dokumentieren, messen und vergleichen [54, 83]. Er ist als Messinstrument insgesamt weltweit etabliert und findet in den unterschiedlichsten Fachbereichen der Medizin Anwendung [55]. In mehreren Studien zur Bewertung der Lebensqualität von Narkolepsie-Patienten wurde dieses Messinstrument bereits eingesetzt [56, 57, 59]. Entsprechend § 2 Satz 3AM-NutzenV ist der SF-36v2 als patientenrelevant zu bewerten. Der SF-36 besteht aus 36 Fragen aus insgesamt 8 Dimensionen. 1. Allgemeine Gesundheitswahrnehmung 2. Physische Gesundheit 3. Körperliche Rollenfunktion 4. Körperliche Schmerzen 5. Vitalität 6. Mentale Gesundheit 7. Emotionale Rollenfunktion 8. Soziale Funktionsfähigkeit **Untersuchungszeitpunkte** Die Probanden wurden an den Besuchen zur Baseline, Woche 4, 8 und 12 (oder frühzeitiger Abbruch) gebeten, den SF-36v2 auszufüllen. **Statistische Analyse** Im CSR wurde die Änderung der 8-Domänen-Scores, der PCS-Scores (Physical Component Summary) und der Mental Component Summary Scores (MCS) von der Baseline bis Woche 4, Woche 8 und Woche 12 als weiteres Zielkriterium definiert. In die PCS gehen die vier Dimensionen-Skalen allgemeine Gesundheitswahrnehmung, physische Gesundheit, körperliche Rollenfunktion und körperliche Schmerzen ein. Die MCS beinhaltet die Domänen-Skalen Vitalität, mentale Gesundheit, emotionale Rollenfunktion und soziale Funktionsfähigkeit. Zur Auswertung wurde wie im finalen SAP festgelegt, das MMRM analog zu dem für die Primäranalyse von ko-primären Endpunkten Änderung der Schlaflatenzzeit mit MWT und Änderung des ESS-Gesamtscore verwendeten MMRM verwendet. Für die Population der Probanden ohne Kataplexie wurde keine Analyse im SAP prädefiniert und die Daten wurden im Rahmen des Dossiers entsprechend der im SAP beschriebenen Analyse für diese Population durchgeführt und werden im Dossier dargestellt.

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

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

Tabelle 4.3-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SF-36v2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
14-002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts SF-36v2 wird als niedrig bewertet, da die Verblindung des Studienpersonals gewährleistet war, die Auswertung entsprechend des SAP erfolgte und sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergaben.

Für den Endpunkt SF-36v2 werden folgende Analysen der Gesamtpopulation und der Teilpopulation der Probanden ohne Kataplexie dargestellt:

- Änderung der 8-Domänen-Scores, der MCS und der PCS des SF-36v2 an Woche 12 (mITT-Population)
- Änderung der 8-Domänen-Scores, der MCS und der PCS des SF-36v2 an Woche 12 (mITT-Population, Probanden ohne Kataplexie)

Änderung der 8-Domänen-Scores, der MCS und der PCS des SF-36v2 an Woche 12 (mITT-Population)

In Tabelle 4.3-39 sind die Ergebnisse der Gesamtpopulation des Endpunktes SF-36v2 (8 Domänen, MCS und PCS) zu Baseline und zu Woche 12 sowie die primäre Analyse mittels MMRM: (Veränderung des Scores von Woche 12 zu Baseline) der zwei JZP-110 Behandlungsgruppen im Vergleich zu Placebo dargestellt. Die MMRM-Analyse der acht individuellen Domänen des SF-36v2 Fragebogens zeigte numerische Differenzen (LSM) in der mittleren Änderung von Woche 12 zu Baseline zwischen den jeweiligen JZP-110 Behandlungsgruppen im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4.3-39). In der Domäne Vitalität zeigte sich in der 75 mg und 150 mg JZP-110 Gruppe eine Differenz von Baseline zu Woche 12 von 3,28 (SD 10,1) und 6,18 (SD 9,8). Im Vergleich zu Placebo ergibt sich eine signifikante Differenz (LSM) mit 3,64 (95 % KI 0,48, 6,80, p = 0,0240) in der 75 mg JZP-110 Gruppe und

4,80 (95 % KI 1,66, 7,93, p = 0,0029) in der 150 mg JZP-110 Gruppe. In der Domäne allgemeiner Gesundheitszustand konnte mit einer Differenz von 2,62 (95 % KI 0,33, 4,92) bei 75 mg JZP-110 eine signifikante Verbesserung (p = 0,0254) gegenüber Placebo festgestellt werden, die sich in der 150 mg Gruppe allerdings nicht zeigte (LSM Differenz vs. Placebo -0,15 (95 % KI -2,42, 2,12). In der Domäne Physiologische Rollenfunktion lag bei einer JZP-110 Dosis von 75 mg und 150 mg eine Veränderung um 3,28 (SD 10,1) bzw. 6,44 (SD 7,6) von Baseline zu Woche 12 vor. Die Differenz (LSM) zu Placebo wird für 75 mg JZP-110 und 150 mg JZP-110 mit 0,56 (95 %KI -2,66, 3,77) und 2,98 (95 % KI -0,21, 6,18, p = 0,0671) angegeben.

Die MMRM-Analyse des gesamten PCS-Scores (Zusammenfassung der 4 Domänen allgemeine Gesundheitswahrnehmung, physische Gesundheit, körperliche Rollenfunktion und körperliche Schmerzen) zu Woche 12 ergab eine Verbesserung zugunsten der JZP-110 Behandlungsgruppen im Vergleich zu Placebo. Die Verbesserung des PCS-Scores indiziert eine Verbesserung des gesamten Gesundheitszustandes. Im MCS-Score (Zusammenfassung der 4 Domänen Vitalität, mentale Gesundheit, emotionale Rollenfunktion und soziale Funktionsfähigkeit) wurden keine konsistenten Veränderungen (LS) von Woche 12 zu Baseline für die JZP-110 Behandlungsgruppen im Vergleich zu Placebo ermittelt. Die MMRM identifizierte keine signifikanten Veränderungen.

Tabelle 4.3-39: Änderung der 8-Domänen-Scores, der MCS und der PCS des SF-36v2 an Woche 12 (mITT-Population)

Domänen-Scores Zeitpunkt/ Behandlung	**Mittelwert (SD)**			**MMRM[a] (JZP-110 vs. Placebo)**		
	Baseline	**Woche 12**	**Veränderung zu Baseline**	**LSM (SE)**	**LSM Differenz (95% KI)**	**p-Wert[1]**
Physische Gesundheit Score						
Placebo (N=58)	n=58 49,65 (7,681)	n=51 50,71 (8,335)	n=51 0,75 (4,766)	0,96 (0,657)		
75 mg JZP-110 (N=59)	n=59 51,21 (7,363)	n=49 51,95 (6,888)	n=49 1,17 (4,485)	1,46 (0,675)	0,51 (-1,35, 2,36)	0,5912
150 mg JZP-110 (N=55)	n=55 48,39 (7,563)	n=52 50,81 (7,393)	n=52 2,10 (5,242)	1,97 (0,661)	1,02 (-0,82, 2,85)	0,2771
Körperliche Schmerzen Score						
Placebo (N=58)	n=58 51,97 (10,059)	n=52 52,26 (8,764)	n=52 0,95 (7,547)	1,17 (1,032)		
75 mg JZP-110 (N=59)	n=59 50,52 (10,134)	n=49 52,12 (9,726)	n=49 1,36 (8,697)	1,39 (1,061)	0,22 (-2,70, 3,13)	0,8846
150 mg JZP-110 (N=55)	n=55 48,00 (9,131)	n=52 48,77 (9,898)	n=52 0,79 (8,100)	-0,07 (1,041)	-1,24 (-4,13, 1,66)	0,4000
Physiologische Rollenfunktion Score						

Placebo (N=58)	n=58 42,56 (11,066)	n=52 43,42 (11,491)	n=52 0,91 (9,008)	2,38 (1,141)		
75 mg JZP-110 (N=59)	n=59 38,62 (11,271)	n=49 42,25 (10,461)	n=49 3,28 (10,104)	2,94 (1,164)	0,56 (-2,66, 3,77)	0,7323
150 mg JZP-110 (N=55)	n=55 37,97 (10,059)	n=52 43,99 (8,938)	n=52 6,18 (9,832)	5,36 (1,141)	2,98 (-0,21, 6,18)	0,0671
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung Score						
Placebo (N=58)	n=58 49,25 (9,791)	n=52 48,82 (9,511)	n=52 -0,15 (5,764)	-0,20 (0,813)		
75 mg JZP-110 (N=59)	n=59 48,49 (10,025)	n=49 50,99 (9,440)	n=49 2,78 (7,137)	2,42 (0,835	2,62 (0,33, 4,92)	**0,0254**
150 mg JZP-110 (N=55)	n=55 49,04 (7,903)	n=52 48,67 (9,493)	n=52 -0,36 (5,988)	-0,35 (0,817)	-0,15 (-2,42, 2,12)	0,8974
Vitalität Score						
Placebo (N=58)	n=58 42,10 (9,707)	n=52 42,77 (9,873)	n=52 0,40 (7,086)	1,04 (1,120)		
75 mg JZP-110 (N=59)	n=59 39,71 (9,454)	n=49 44,53 (10,112)	n=49 4,73 (10,147)	4,68 (1,145)	3,64 (0,48, 6,80)	**0,0240**
150 mg JZP-110 (N=55)	n=55 38,77 (8,350)	n=52 44,70 (10,237)	n=52 6,44 (7,577)	5,83 (1,123)	4,80 (1,66, 7,93)	**0,0029**
Soziale Funktionsfähigkeit Score						
Placebo (N=58)	n=58 44,89 (10,758)	n=52 46,06 (11,270)	n=52 0,87 (8,974)	2,35 (1,198)		
75 mg JZP-110 (N=59)	n=59 40,09 (12,842)	n=49 43,53 (10,759)	n=49 3,68 (11,792)	2,69 (1,224)	0,35 (-3,04, 3,74)	0,8411
150 mg JZP-110 (N=55)	n=55 42,03 (9,123)	n=52 45,58 (8,590)	n=52 3,86 (9,131)	3,82 (1,194)	1,47 (-1,86, 4,81)	0,3851
Emotionale Rollenfunktion Score						
Placebo (N=58)	n=58 49,14 (9,350)	n=52 49,47 (10,476)	n=52 0,00 (9,776)	0,81 (1,271)		
75 mg JZP-110 (N=59)	n=59 45,31 (11,107)	n=49 46,58 (12,198)	n=49 1,21 (12,197)	0,20 (1,306)	-0,61 (-4,21, 3,00)	0,7393
150 mg JZP-110 (N=55)	n=55 47,24 (10,862)	n=52 47,67 (11,020)	n=52 0,54 (7,535)	0,47 (1,272)	-0,33 (-3,88, 3,22)	0,8541
Mentale Gesundheit Score						
Placebo (N=58)	n=58 50,69 (7,899)	n=52 51,57 (8,855)	n=52 0,55 (6,415)	0,89 (0,966)		
75 mg JZP-110 (N=59)	n=59 47,83 (9,380)	n=49 49,75 (8,936)	n=49 1,52 (8,355)	0,80 (0,993	-0,09 (-2,83, 2,65)	0,9470
150 mg JZP-110 (N=55)	n=55 50,20 (8,230)	n=52 51,07 (8,835)	n=52 0,91 (6,427)	1,12 (0,968)	0,24 (-2,46, 2,93)	0,8629
Physiologische Komponenten Zusammenfassung (PCS)						
Placebo (N=58)	n=58 47,50 (8,752)	n=51 48,10 (8,326)	n=51 0,74 (4,998)	1,06 (0,760)		
75 mg JZP-110 (N=59)	n=59 47,47 (8,041)	n=49 49,63 (8,239)	n=49 2,31 (6,546)	2,54 (0,778)	1,48 (-0,66, 3,62)	0,1745
150 mg JZP-110 (N=55)	n=55 44,44 (7,270)	n=52 47,60 (8,365)	n=52 3,07 (5,719)	2,65 (0,764)	1,59 (-0,54, 3,72)	0,1430
Mentale Komponenten Zusammenfassung (MCS)						

Placebo (N=58)	n=58 47,55 (8,373)	n=52 48,25 (9,724)	n=52 0,17 (7,222)	0,78 (1,133)		
75 mg JZP-110 (N=59)	n=59 42,92 (10,643)	n=49 45,65 (10,874)	n=49 2,52 (10,958)	1,55 (1,162)	0,77 (-2,45, 3,99)	0,6376
150 mg JZP-110 (N=55)	n=55 46,18 (8,740)	n=52 47,77 (10,358)	n=52 1,91 (6,580)	2,05 (1,131)	1,27 (-1,89, 4,42)	0,4289

[a] Mixed-effect model with repeated measures (MMRM) mit Veränderung von Baseline als die Zielgröße und den Faktoren Besuch, Behandlung, Behandlung*Besuch, Randomisierungs-Straktifizierungs-Faktor (mit oder ohne Kataplexie), Baseline als Kovariate und unstrukturierter Varianz-/Kovarianz Struktur. Placebo-Schätzungen basieren auf Primäranalysen anstelle von explorativen Analysen (Placebo vs. kombinierter JZP-110).
Fett gedruckt = signifikanter Unterschied
LSM = Least squares means, SD = Standardabweichung

Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.2.7.1 und Tabelle 14.2.7.2

Änderung der 8-Domänen-Scores, der MCS und der PCS des SF-36v2 an Woche 12 (mITT-Population, Probanden ohne Kataplexie)

In Tabelle 4.3-40 sind die Ergebnisse und die Primäranalyse der 8 Domänen, des MCS und des PCS des SF-36v2 zu Baseline und zu Woche 12 der Probanden ohne Kataplexie dargestellt. Die MMRM-Analyse der acht individuellen Domänen des SF-36v2 Fragebogens zeigte numerische Differenzen (LSM) in der mittleren Änderung von Woche 12 zu Baseline zwischen den jeweiligen JZP-110 Behandlungsgruppen im Vergleich zu Placebo.

In der Domäne Vitalität zeigte sich in den zwei JZP-110 Behandlungsgruppen75 mg JZP-110 und 150 mg JZP-110 zu Woche 12 eine Veränderung von 4,58 (SD 9,5) bzw. 5,48 (SD 8,6), während in der Placebo-Gruppe eine Differenz von 0,57 (SD 5,8) erhoben wurde. Im Vergleich zu Placebo zeigt sich eine signifikante Differenz (LSM) mit 4,76 (95 % KI 0,17, 9,35, p = 0,0422) in der 75 mg JZP-110 Gruppe und von 4,81 (95 % KI 0,28, 9,33, p = 0,0376) in der 150 mg JZP-110 Gruppe.

In der Domäne allgemeiner Gesundheitszustand wurde mit einer Differenz (LSM) von 5,05 (95 % KI 2,05, 8,06) bei 75 mg JZP-110 eine signifikante Verbesserung (p = 0,0012) gegenüber Placebo festgestellt werden, während bei der 150 mg JZP-110 Gruppe keine signifikante Veränderung messbar war (LSM Differenz 1,05, 95 % KI -1,92, 4,01).

Die Scores der Domäne Physiologische Rollenfunktion zeigten eine dosisabhängige Verbesserung des Scores zu Woche 12. Die Differenz betrug 3,56 (SD 8,1) in 75 mg JZP-110 und 5,96 (SD 9,9) in 150 mg JZP-110. Die Differenz (LSM) zu Placebo wurde für 75 mg JZP-110 und 150 mg JZP-110 mit 2,08 (95 % KI -2,03, 6,18) respektive 3.63 (95 % KI (-0.44, 7,71) angegeben und erwies sich jeweils als nicht signifikant.

Die MMRM-Analyse des gesamten PCS-Scores zu Woche 12 ergab eine Verbesserung zugunsten der JZP-110 Behandlungsgruppen im Vergleich zu Placebo, die sich aber nicht signifikant zeigten. Im MCS-Score wurden keine konsistenten Veränderungen von Woche 12

zu Baseline für die JZP-110 Behandlungsgruppen im Vergleich zu Placebo ermittelt. Die MMRM identifizierte keine signifikanten Veränderungen.

Tabelle 4.3-40: Änderung der 8-Domänen-Scores, der MCS und der PCS des SF-36v2 an Woche 12 (mITT-Population, Probanden ohne Kataplexie)

Domänen-Scores Zeitpunkt/ Behandlung	**Mittelwert (SD)**			**MMRM[a] (JZP-110 vs. Placebo)**		
	Baseline	**Woche 12**	**Veränderung zu Baseline**	**LSM (SE)**	**LSM Differenz (95% KI)**	**p-Wert[1]**
Physische Gesundheit Score						
Placebo (N=29)	n=29 49,88 (8,482)	n=25 51,19 (8,937)	n=25 0,69 (4,874)	0,34 (0,895)		
75 mg JZP-110 (N=28)	n=28 52,69 (6,841)	n=24 53,39 (5,254)	n=24 1,12 (4,221)	1,63 (0,910)	1,28 (-1,25, 3,82)	0,3181
150 mg JZP-110 (N=28)	n=28 49,20 (7,351)	n=26 52,83 (6,058)	n=26 2,80 (4,664)	2,53 (0,893)	2,19 (-0,31, 4,69)	0,0854
Körperliche Schmerzen Score						
Placebo (N=29)	n=29 53,39 (8,827)	n=26 53,46 (7,339)	n=26 0,56 (7,109)	1,24 (1,394)		
75 mg JZP-110 (N=28)	n=28 51,00 (10,158)	n=24 52,99 (9,337)	n=24 1,97 (8,426)	1,75 (1,433)	0,51 (-3,46, 4,48)	0,7988
150 mg JZP-110 (N=28)	n=28 48,94 (8,012)	n=26 50,51 (8,452)	n=26 1,41 (6,535)	0,65 (1,401)	-0,59 (-4,53, 3,35)	0,7675
Physiologische Rollenfunktion Score						
Placebo (N=29)	n=29 44,61 (11,107)	n=26 44,81 (12,039)	n=26 0,26 (6,581)	1,17 (1,446)		
75 mg JZP-110 (N=28)	n=28 42,16 (11,710)	n=24 45,74 (8,733)	n=24 3,56 (8,161)	3,24 (1,481)	2,08 (-2,03, 6,18)	0,3184
150 mg JZP-110 (N=28)	n=28 39,59 (9,741)	n=26 45,76 (8,328)	n=26 5,96 (9,981)	4,80 (1,447)	3,63 (-0,44, 7,71)	0,0801
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung Score						
Placebo (N=29)	n=29 49,94 (10,120)	n=26 47,94 (9,965)	n=26 -1,88 (6,148)	-2,26 (1,056)		
75 mg JZP-110 (N=28)	n=28 52,15 (9,891)	n=24 54,53 (7,505)	n=24 2,91 (4,954)	2,79 (1,084)	5,05 (2,05, 8,06)	**0,0012**
150 mg JZP-110 (N=28)	n=28 48,73 (8,009)	n=26 48,03 (8,418)	n=26 0,53 (5,329)	-1,22 (1,061)	1,05 (-1,92, 4,01)	0,4857
Vitalität Score						
Placebo (N=29)	n=29 40,61 (9,644)	n=26 41,52 (10,715)	n=26 0,57 (5,763)	0,17 (1,614)		
75 mg JZP-110 (N=28)	n=28 41,67 (10,940)	n=24 47,28 (8,934)	n=24 4,58 (9,476)	4,93 (1,656)	4,76 (0,17, 9,35)	**0,0422**
150 mg JZP-110 (N=28)	n=28 40,72 (7,543)	n=26 45,63 (10,358)	n=26 5,48 (8,599)	4,97 (1,616)	4,81 (0,28, 9,33)	**0,0376**
Soziale Funktionsfähigkeit Score						

Placebo (N=29)	n=29 47,14 (10,759)	n=26 48,08 (12,255)	n=26 0,77 (8,107)	1,75 (1,760)		
75 mg JZP-110 (N=28)	n=28 42,84 (13,668)	n=24 47,10 (8,680)	n=24 3,34 (12,160)	2,63 (1,799)	0,89 (-4,11, 5,89)	0,7251
150 mg JZP-110 (N=28)	n=28 42,66 (9,640)	n=26 46,93 (8,615)	n=26 4,44 (11,283)	3,41 (1,758)	1,66 (-3,29, 6,62)	0,5065
Emotionale Rollenfunktion Score						
Placebo (N=29)	n=29 51,13 (7,537)	n=26 50,41 (10,232)	n=26 -1,20 (10,875)	-0,40 (1,771)		
75 mg JZP-110 (N=28)	n=28 48,58 (10,384)	n=24 50,66 (8,585)	n=24 2,03 (10,211)	0,83 (1,813)	1,23 (-3,81, 6,27)	0,6299
150 mg JZP-110 (N=28)	n=28 48,58 (8,318)	n=26 49,07 (10,989)	n=26 0,27 (9,235)	-0,12 (1,768)	0,28 (-4,69, 5,25)	0,9114
Mentale Gesundheit Score						
Placebo (N=29)	n=29 50,96 (8,404)	n=26 51,17 (9,657)	n=26 -0,20 (6,361)	-0,61 (1,351)		
75 mg JZP-110 (N=28)	n=28 51,29 (8,234)	n=24 52,83 (7,489)	n=24 0,49 (7,778)	0,34 (1,388)	0,96 (-2,89, 4,80)	0,6220
150 mg JZP-110 (N=28)	n=28 50,31 (8,345)	n=26 50,26 (9,368)	n=26 0,00 (5,873)	-0,36 (1,355)	0,25 (-3,54, 4,04)	0,8950
Physiologische Komponenten Zusammenfassung (PCS)						
Placebo (N=29)	n=29 48,44 (9,019)	n=25 48,93 (8,954)	n=25 0,27 (4,584)	0,53 (1,029)		
75 mg JZP-110 (N=28)	n=28 49,04 (7,371)	n=24 51,22 (6,800)	n=24 2,68 (5,465)	2,88 (1,049)	2,35 (-0,56, 5,26)	0,1128
150 mg JZP-110 (N=28)	n=28 45,35 (6,640)	n=26 49,40 (6,893)	n=26 3,67 (5,885)	3,05 (1,028)	2,52 (-0,37, 5,40)	0,0873
Mentale Komponenten Zusammenfassung (MCS)						
Placebo (N=29)	n=29 48,34 (7,597)	n=26 48,36 (11,019)	n=26 -0,59 (7,879)	-0,62 (1,637)		
75 mg JZP-110 (N=28)	n=28 46,34 (9,952)	n=24 49,62 (7,976)	n=24 2,16 (9,111)	1,48 (1,675)	2,11 (-2,54, 6,76)	0,3708
150 mg JZP-110 (N=28)	n=28 46,97 (8,591)	n=26 47,72 (11,114)	n=26 1,09 (8,346)	0,77 (1,638)	1,40 (-3,20, 5,99	0,5485

[a] Mixed-effect model with repeated measures (MMRM) mit Veränderung von Baseline als die Zielgröße und den Faktoren Besuch, Behandlung, Behandlung*Besuch, Randomisierungs-Stratifizierungs-Faktor (mit oder ohne Kataplexie), Baseline als Kovariate und unstrukturierter Varianz-/Kovarianz Struktur. Placebo-Schätzungen basieren auf Primäranalysen anstelle von explorativen Analysen (Placebo vs. kombinierter JZP-110).
Fett gedruckt = signifikanter Unterschied
LSM = Least square means, SD = Standardabweichung

Quelle: 14-002 zusätzliche Analyse Tabelle 14.2.7.1a und Tabelle 14.2.7.2a

Zusammenfassung

Insgesamt zeigt sich in der Gesamtpopulation und der Population der Probanden ohne Kataplexie sehr ähnliche Ergebnisse. Die Komponenten Physiologische Rollenfunktion und Vitalität erweisen sich in der JZP-110 150 mg Gruppe als klinisch relevant verändert, da sie die MCID von 5 Punkten überschreiten [84]. Die Veränderung in der Domäne Vitalität waren in beiden JZP-110 Gruppen statistisch signifikant besser als in der Placebo-Gruppe. Dosis-abhängige Verbesserungen traten auch in der Domäne soziale Rollenfunktion auf. Minimale oder keine Verbesserungen waren in den Solriamfetol Dosisgruppen relativ zu Placebo auf den Einzelitems physische Gesundheit, mentale Gesundheit, emotionale Rollenfunktion oder körperliche Schmerzen oder dem MCS-Score zu erkennen.

4.3.1.3.1.6 FOSQ-10 – RCT

Tabelle 4.3-41: Operationalisierung des Endpunktes FOSQ-10

Studie	Operationalisierung
14-002	Der Functional Outcome of Sleep Questionäre (FOSQ) wurde ursprünglich als Fragebogen mit 30 Fragen in 5 Dimensionen (general productivity, activity level, vigilance, social outcome und sexual relationships) entwickelt, um den Einfluss der Tagesschläfrigkeit auf funktionale Zielkriterien, die für das tägliche Leben relevant sind, und um die schlafbezogene Lebensqualität zu untersuchen [48, 49]. Im Jahr 2009 wurde eine kürzere Version des FOSQ mit nur 10 Fragen (FOSQ-10) entwickelt und validiert [50]. Der FOSQ-10 wurde in der Studie 14-002 eingesetzt und die Änderung der Gesamtpunktzahl von Basislinie bis Woche 1, Woche 4, Woche 8 und Woche 12 dokumentiert. Der Fragebogen besteht entsprechend aus 10 Fragen, die mittels einer 4-Punkte Likert Skala von 1 = extreme Schwierigkeiten bis 4 = keine Schwierigkeit) beantwortet werden. **Untersuchungszeitpunkte** Die Probanden wurden an den Besuchen zur Baseline, Woche 1, 4, 8 und 12 (oder frühzeitiger Abbruch) gebeten, den FOSQ-10-Fragebogen auszufüllen. **Statistische Analyse** Im CSR wurde die Änderung der Gesamtpunktzahl des FOSQ-10 von Basislinie bis Woche 1, Woche 4, Woche 8 und Woche 12 als weiteres Zielkriterium definiert. Zur Auswertung wurde wie im finalen SAP festgelegt, das MMRM analog zu dem für die Primäranalyse von ko-primären Endpunkten Änderung der Schlaflatenzzeit mit MWT und Änderung des ESS-Gesamtscore verwendeten MMRM verwendet.

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

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

Tabelle 4.3-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Änderung des FOSQ-10 Gesamtpunktzahl in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
14-002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Veränderung des FOSQ10-Gesamtscores wird als niedrig bewertet, da die Verblindung des Studienpersonals gewährleistet war, die Auswertung entsprechend dem SAP erfolgte und sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergeben.

Im Folgenden werden die Analysen der Gesamtpopulation und der Teilpopulation der Probanden ohne Kataplexie dargestellt:

- Veränderung der FOSQ-10 Gesamtpunktzahl (mITT-Population)
- Veränderung des FOSQ-10 Gesamtpunktzahl (mITT-Population, Population Probanden ohne Kataplexie)

Veränderung der FOSQ-10 Gesamtpunktzahl (mITT-Population)

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Analyse zur Änderung des FOSQ-10 zu Woche 12 dargestellt. Die Analyse erfolgte äquivalent zur Primäranalyse der ko-primären Endpunkte der Studie 14-002 mit MMRM.

In Tabelle 4.3-43 sind die mittleren Gesamtpunktzahlen des FOSQ-10 der mITT-Population zu Baseline und Woche 12, als auch die Änderung von Baseline zu Woche 12 und die primäre Analyse dargestellt.

In den zwei JZP-110 Behandlungsgruppen wurde jeweils eine Verbesserung der Gesamtpunktzahl zu Woche 12 erreicht. Eine Zunahme der Punktzahl indiziert eine Verbesserung. Die LSM (SE) Differenz betrug in der 75 mg JZP-110 Gruppe 2,4 (0,4) und in der 150 mg Gruppe 2,6 (0,4), während in der Placebo Gruppe eine Differenz von 1,6 (0,4) festgestellt wurde. Im Vergleich zu Placebo ergibt sich jeweils keine statistisch signifikante Änderung.

Tabelle 4.3-43: Veränderung der FOSQ-10 Gesamtpunktzahl zwischen Woche 12 und Baseline (Primäranalyse, mITT-Population)

Behandlung	**Beobachtete Werte**						**Veränderung zu Baseline**			**Primäranalyse MMRM[a]**		
	Baseline			**Woche 12**						**JZP-110 vs. Placebo**		
	n	Mittelwert (SD)	Median (min, max)	n	Mittelwert (SD)	Median (min, max)	n	Mittelwert (SD)	Median (min, max)	LSM (SE)	LSM Differenz (95% KI)	p-Wert[1]
Placebo (N=58)	58	12,19 (3,063)	12,50 (7,2, 18,2)	52	13,58 (3,282)	13,83 (5,4, 20,0)	52	1,52 (2,459)	1,48 (-5,5, 8,8)	1,56 (0,400)		
75 mg JZP-110 (N=59)	59	11,40 (3,008)	11,00 (6,5, 18,7)	49	13,93 (3,177)	14,00 (6,3, 20,0)	49	2,49 (3,502)	1,83 (-3,1, 11,0)	2,39 (0,407)	0,84 (-0,29, 1,96)	0,1438
150 mg JZP-110 (N=55)	54	11,73 (3,163)	11,50 (5,0, 18,0)	52	14,36 (3,249)	14,54 (7,3, 20,0)	51	2,63 (3,108)	2,17 (-3,8, 10,4)	2,57 (0,408)	1,01 (-0,11, 2,14)	0,0776

[a] Mixed-effect model with repeated measures (MMRM) mit Veränderung von Baseline als die Zielgröße und den Faktoren Besuch, Behandlung, Behandlung*Besuch, Randomisierungs-Stratifizierungs-Faktor (mit oder ohne Kataplexie), Baseline als Kovariate und unstrukturierter Varianz-/Kovarianz Struktur.
FOSQ-10 = Functional Outcomes of Sleep Questionnaire Short Version; FOSQ-10 Gesamtscore = Mittelwert der nicht-fehlenden Werte der 5 Subskalen (General Productivity, Activity Level, Vigilance, Social Outcomes, Intimacy und Sexual Relationship) multipliziert mit 5; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean; mITT = modified Intent-To-Treat; N = Anzahl an Probanden in der Behandlungsgruppe, n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am jeweiligen Besuch; NA = nicht zutreffend; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler

Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.2.6.1 und Tabelle 14.2.6.2

Veränderung des FOSQ-10 Gesamtpunktzahl (mITT-Population, Population Probanden ohne Kataplexie)

In Tabelle 4.3-44 sind die mittleren Gesamtpunktzahlen des FOSQ-10 der mITT-Population der Probanden ohne Kataplexie zu Baseline und Woche 12, als auch die Änderung von Baseline zu Woche 12 und die primäre Analyse dargestellt. In den zwei JZP-110 Behandlungsgruppen wurde jeweils eine Verbesserung der Gesamtpunktzahl zu Woche 12 erreicht. In der 75 mg JZP-110 Gruppe beträgt die Veränderung zu Baseline LSM (SE) 2,2 (0,6) und in 150 mg JZP-110 2,0 (0,6). Im Vergleich zu Placebo ergibt sich keine signifikante Änderung.

Tabelle 4.3-44: Veränderung der FOSQ-10 Gesamtpunktzahl zwischen Woche 12 und Baseline (Primäranalyse, mITT-Population, Population Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie)

Behandlung	**Beobachtete Werte**						**Veränderung zu Baseline**			**Primäranalyse MMRM[a]**		
	Baseline			**Woche 12**						**JZP-110 vs. Placebo**		
	n	Mittelwert (SD)	Median (min, max)	n	Mittelwert (SD)	Median (min, max)	n	Mittelwert (SD)	Median (min, max)	LSM (SE)	LSM Differenz (95% KI)	p-Wert[1]
Placebo (N=29)	29	12,41 (3,012)	12,33 7,5, 18,0	26	13,56 (3,359)	14,08 (6,3, 20,0)	26	1,34 (2,414)	1,17 (-2,7, 8,8)	1,29 (0,585)		
75 mg JZP-110 (N=28)	28	11,94 (3,570)	11,736,7, 18,7	24	14,47 (2,710)	14,08 (10,3, 19,7)	24	2,30 (3,288)	1,83 (-3,1, 9,6)	2,23 (0,599)	0,94 (-0,72, 2,60)	0,2641
150 mg JZP-110 (N=28)	27	12,42 (2,236)	12,508,7, 16,7	26	14,60 (2,945)	14,42 (10,0, 20,0)	25	2,02 (3,186)	1,33 (-3,8, 9,2)	1,98 (0,600)	0,69 (-0,97, 2,35)	0,4094

[a] Mixed-effect model with repeated measures (MMRM) mit Veränderung von Baseline als die Zielgröße und den Faktoren Besuch, Behandlung, Behandlung*Besuch, Randomisierungs-Stratifizierungs-Faktor (mit oder ohne Kataplexie), Baseline als Kovariate und unstrukturierter Varianz-/Kovarianz Struktur.
FOSQ-10 = Functional Outcomes of Sleep Questionnaire Short Version; FOSQ-10 Gesamtscore = Mittelwert der nicht-fehlenden Werte der 5 Subskalen (General Productivity, Activity Level, Vigilance, Social Outcomes, Intimacy und Sexual Relationship) multipliziert mit 5; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean; mITT = modified Intent-To-Treat; N = Anzahl an Probanden in der Behandlungsgruppe, n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am jeweiligen Besuch; NA = nicht zutreffend; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler

Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.2.6.1 und Tabelle 14.2.6.2

Zusammenfassung

In der Gesamtschau zeigen sich numerische Differenzen im Gesamtscore des FOSQ-10 für die JZP-110 Behandlungsgruppen in der Gesamtpopulation und der Population der Probanden ohne Kataplexie. Diese betragen zwischen 1,9- 2,7 Punkte und liegen damit in bzw. über der MCID von 1,7-2,0 Punkten [53].

4.3.1.3.1.7 EuroQol (EQ-5D-5L) – RCT

Tabelle 4.3-45: Operationalisierung des Endpunktes EuroQol EQ-5D-5L

Studie	Operationalisierung
14-002	Das EQ-5D-5L ist ein generisches Messinstrument, das durch ein standardisiertes, präferenzbasiertes Verfahren die gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht und beschreibt. Es handelt sich hierbei um einen Gesundheitsfragebogen mit 5 Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, übliche Aktivitäten, Schmerzen und Beschwerden sowie Angst und Depression) und 5 Leveln zur Einschätzung der Schweregrade (von 1 (keine Probleme) bis 5 (extreme Probleme)). Eine zweite Komponente stellt die visuelle Analogskala (VAS) dar, bei der Patienten auf einer vertikalen Skala von 0 bis 100 ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität einschätzen sollen [62]. Es ist auf ein breites Spektrum von Gesundheitszuständen und Behandlungen anwendbar und bietet ein einfaches beschreibendes Profil und einen einzigen Indexwert für den Gesundheitszustand. Höhere Punktzahlen stehen für eine bessere Lebensqualität. **Untersuchungszeitpunkte** Die Probanden wurden an den Besuchen zur Baseline, Woche 1, 4, 8 und 12 (oder frühzeitiger Abbruch) gebeten, den EQ-5D-5L VAS Fragebogen auszufüllen. **Statistische Analyse** Im CSR wurde die Anzahl und der Prozentsatz der Probanden in den 5 Leveln und den 5 Dimensionen des EQ-5D über die Zeit als Kriterium festgelegt. Es wurde ebenfalls die Anzahl und der Prozentsatz von jeglichen gemeldeten Problemen (Level 2-5) für jede Dimension über die Zeit gemeldet. Weiterhin wurde für die EQ VAS der Mittelwert und die Standardabweichung mit dem 25ten und 75ten Perzentil für die VAS zu Baseline, Woche 1, Woche 4, Woche 8 und Woche 12 festgelegt. Es wurde die Veränderung des mittleren VAS Scores von Baseline zu Woche 1, Woche 4, Woche 8 und Woche 12 ermittelt. Zusätzlich wurde der EQ-5D-5L Index zu Baseline, Woche 1, Woche 4, Woche 8 und Woche 12 ermittelt. Die EQ-5D Dimensions-Endpunkte wurden mit dem Chi-Quadrattest analysiert. Zur Auswertung wurde wie im finalen SAP festgelegt, das MMRM analog zu dem für die Primäranalyse von ko-primären Endpunkten Änderung der Schlaflatenzzeit mit MWT und Änderung des ESS-Gesamtscore verwendeten MMRM verwendet. Für die Population der Probanden ohne Kataplexie wurden die gleichen Analysen durchgeführt. Diese Analysen werden im Dossier dargestellt.

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

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

Tabelle 4.3-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D-5L in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
14-002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte EQ-5D-5L, SF-36v2 und FOSQ10 wird als niedrig bewertet, da die Verblindung des Studienpersonals gewährleistet war, die Auswertung entsprechend des SAP erfolgte und sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergaben.

Für den Endpunkt EQ-5D-5L werden die Folgenden Analysen für die Population der Probanden mit Kataplexie dargestellt:

- Veränderung der Anzahl und der Prozentsatz der Probanden in den 5 Leveln und den 5 Dimensionen zu Woche 12 (mITT-Population)
- Analyse der Änderung des EQ-VAS zu Woche 12 (mITT-Population)
- Analyse der Änderung des EQ-5D-5L Index zu Woche 12 (mITT-Population)

Die Analyse der Veränderung der Anzahl und des Prozentsatzes der Probanden auf den 5 Ebenen und den 5 Dimensionen im EQ-5D von Baseline zu Woche 12 ist in Tabelle 4.3-47 dargestellt. In der Domäne Selbstversorgung wurde im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung in der Kategorie „jegliches Problem“ (Level 2-5) in der 150 mg ($p = 0,0411$) JZP-110 Dosisgruppe ermittelt. Die weiteren Ergebnisse der Primäranalyse der beiden JZP-110 Dosisgruppen zeigen im Vergleich zu Placebo minimale numerische Veränderungen in den einzelnen Domänen.

Für die Analyse der Veränderung des EQ-VAS zu Woche 12 konnte im Vergleich zu Placebo eine hohe Variabilität der beobachteten Werte in den verschiedenen Dosisgruppen mit geringen numerischen Veränderungen (siehe Tabelle 4.3-48).

Die Analyse der Änderung des EQ-5D-5L Index zu Woche 12 ergab im Vergleich zu Placebo in dieser Population (Probanden ohne Kataplexie) eine minimale Verminderung im Score über alle JZP-110 Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4.3-49).

Zusammenfassung

Durch die Behandlung mit JZP-110 10 mg wurde eine signifikante Verbesserung gegenüber Placebo. des EQ-5D in der Domäne Selbstversorgung in der Kategorie „jegliches Problem“ festgestellt. In den weiteren Analysen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Solriamfetol und Placebo.

Tabelle 4.3-47: EQ-5D Dimensionen und Anzahl und Prozentsatz der Patienten in den unterschiedlichen Leveln und jeglichen Leveln (2-5) der Dimensionen in den verschiedenen Behandlungsarmen (mITT-Population, Population Probanden ohne Kataplexie)

Dimension/ Behandlung	Level der Dimensionen[1], Baseline; n (%)[2]						Level der Dimensionen[1], Woche 12; n (%)[2]; p-Wert[3]						
	n	1	2	3	5	5	n	1	2	3	4	5	2-5
Mobilität													
Placebo (N=29)	29	22 (75,9)	5 (17,2)	5 (17,2)	0	0	26	22 (84,6)	3 (11,5)	1 (3,8)	0	0	4 (15,4)
75 mg JZP-110 (N=28)	28	23 (82,1)	5 (17,9)	0	0	0	24	22 (91,7) 0,4433	2 (8,3) 0,7059	0 0,3318	0 NE	0 NE	2 (8,3) 0,4433
150 mg JZP-110 (N=28)	28	22 (78,6)	5 (17,9)	1 (3,6)	0	0	25	22 (88,0) 0,7255	3 (12,0) 0,9592	0 0,3220	0 NE	0 NE	3 (12,0) 0,7255
Selbstversorgung													
Placebo (N=29)	29	26 (89,7)	2 (6,9)	2 (6,9)	0	0	26	22 (84,6)	3 (11,5)	0	1 (3,8)	0	4 (15,4)
75 mg JZP-110 (N=28)	28	27 (96,4)	1 (3,6)	0	0	0	24	21 (87,5) 0,7690	3 (12,5) 0,9167	0 NE	0 0,3318	0 NE	3 (12,5) 0,7690
150 mg JZP-110 (N=28)	28	28 (100)	0	0	0	0	25	25 (100) 0,0411	0 0,0800	0 NE	0 0,3220	0 NE	0 0,0411
Alltägliche Tätigkeiten													
Placebo (N=29)	29	11 (37,9)	10 (34,5)	6 (20,7)	2 (6,9)	0	26	13 (50,0)	7 (26,9)	3 (11,5)	2 (7,7)	1 (3,8)	13 (50,0)
75 mg JZP-110 (N=28)	28	11 (39,3)	4 (14,3)	9 (32,1)	4 (14,3)	0	24	14 (58,3) 0,5547	7 (29,2) 0,8599	3 (12,5) 0,9167	0 0,1655	0 0,3318	10 (41,7) 0,5547
150 mg JZP-110 (N=28)	28	10 (35,7)	8 (28,6)	9 (32,1)	1 (3,6)	0	25	13 (52,0) 0,8864	10 (40,0) 0,3220	1 (4,0) 0,3168	1 (4,0) 0,5753	0 0,3220	12 (48,0) 0,8864
Schmerzen/Körperliche Beschwerden													
Placebo (N=29)	29	16 (55,2)	6 (20,7)	7 (24,1)	0	0	26	13 (50,0)	7 (26,9)	3 (11,5)	2 (7,7)	1 (3,8)	13 (50,0)
75 mg JZP-110 (N=28)	28	14 (50,0)	11 (39,3)	3 (10,7)	0	0	24	14 (58,3) 0,5547	7 (29,2) 0,8599	3 (12,5) 0,9167	0 0,1655	0 0,3318	10 (41,7) 0,5547

150 mg JZP-110 (N=28)	28	8 (28,6)	16 (57,1)	4 (14,3)	0	0	25	13 (52,0) 0,8864	10 (40,0) 0,3220	1 (4,0) 0,3168	1 (4,0) 0,5753	0 0,3220	12 (48,0) 0,8864
Angst/Depression													
Placebo (N=29)	29	16 (55,2)	6 (20,7)	7 (24,1)	0	0	26	13 (50,0)	10 (38,5)	3 (11,5)	0	0	13 (50,0)
75 mg JZP-110 (N=28)	28	14 (50,0)	11 (39,3)	3 (10,7)	0	0	24	15 (62,5) 0,3737	8 (33,3) 0,7059	1 (4,2) 0,3371	0 NE	0 NE	9 (37,5) 0,3737
150 mg JZP-110 (N=28)	28	8 (28,6)	16 (57,1)	4 (14,3)	0	0	25	11 (44,0) 0,6678	12 (48,0) 0,4917	2 (8,0) 0,6710	0 NE	0 NE	14 (56,0) 0,6678

[1]Level der Dimensionen: 1=keine Probleme; 2=leichte Probleme; 3=Moderate Probleme; 4=große Probleme; 5=extreme Probleme; 2-5=Probleme jeglicher Art; wenn multiple Level in einer Dimension ausgewählt wurden, wurde diese Dimension als fehlend betrachtet.
[2]Prozentangaben basieren auf n
[3]p-Werte aus Chi²-Test
Fett gedruckt = signifikanter Unterschied
mITT = modified Intent-To-Treat; N = Anzahl an Probanden in der Behandlungsgruppe, n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am jeweiligen Besuch; NE = nicht ermittelbar; SD = Standardabweichung.

Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.2.8

Tabelle 4.3-48: Werte des EQ VAS zu Baseline, Woche 12 und Veränderung nach Woche 12 zu Baseline (mITT-Population, Population Probanden ohne Kataplexie)

Zeitpunkt / Parameter	Placebo (N=29)	75 mg JZP-110 (N=28)	150 mg JZP-110 (N=28)
Baseline			
n	29	28	28
Mittelwert (SD)	0,85 (0,131)	0,85 (0,096)	0,82 (0,092)
25stes Perzentil	0,79	0,78	0,77
Median (min, max)	0,85 (0,4, 1,0)	0,83 (0,6, 1,0)	0,82 (0,6, 1,0)
75stes Perzentil	1,00	0,90	0,86
Woche 12			
n	26	24	25
Mittelwert (SD)	0,84 (0,133)	0,89 (0,105)	0,86 (0,089)
25stes Perzentil	0,81	0,83	0,83
Median (min, max)	0,84 (0,5, 1,0)	0,88 (0,7, 1,0)	0,84 (0,7, 1,0)
75stes Perzentil	1,00	1,00	0,88
Veränderung zu Baseline			
n	26	24	25
Mittelwert (SD)	-0,01 (0,076)	0,03 (0,108)	0,04 (0,070)
25stes Perzentil	0,00	-0,02	0,00
Median	0,00 (-0,2, 0,2)	0,02 (-0,2, 0,2)	0,03 (-0,1, 0,2)
75stes Perzentil	0,02	0,10	0,07
Primäranalyse MMRM[a] - JZP-110 vs. Placebo			
LSM (SD)	1.1 (2.16)	1.4 (2.21)	0.6 (2.18)
LSM Differenz (95% KI)		0.3 (-5.8, 6.5)	-0.5 (-6.6, 5.6)
p-Wert		0.9115	0.8754

[a] Mixed-effect model with repeated measures (MMRM) mit Veränderung von Baseline als die Zielgröße und den Faktoren Besuch, Behandlung, Behandlung*Besuch, Baseline als Kovariate und unstrukturierter Varianz-/Kovarianz Struktur.

KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean; mITT = modified Intent-To-Treat; N = Anzahl an Probanden in der Behandlungsgruppe, n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am jeweiligen Besuch; NA = nicht zutreffend; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler, VAS = Visual Analogue Scale

Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.2.9.1 und Tabelle 14.2.9.2

Tabelle 4.3-49: EQ 5-D5-L Index zu Baseline, Woche 12 und Veränderung zu Baseline und die Primäranalyse (mITT-Population, Population Probanden ohne Kataplexie)

Zeitpunkt / Parameter	**Placebo (N=29)**	**75 mg JZP-110 (N=28)**	**150 mg JZP-110 (N=28)**
Baseline			
n	29	28	28
Mittelwert (SD)	0,85 (0,131)	0,85 (0,096)	0,82 (0,092)
25stes Perzentil	0,79	0,78	0,77
Median	0,85 (0,4, 1,0)	0,83 (0,6, 1,0)	0,82 (0,6, 1,0)
75stes Perzentil	1,00	0,90	0,86
Woche 12			
n	26	24	25
Mittelwert (SD)	0,84 (0,133)	0,89 (0,105)	0,86 (0,089)
25stes Perzentil	0,81	0,83	0,83
Median	0,84 (0,5, 1,0)	0,88 (0,7, 1,0)	0,84 (0,7, 1,0)
75stes Perzentil	1,00	1,00	0,88
Veränderung zu Baseline			
n	26	24	25
Mittelwert (SD)	-0,01 (0,076)	0,03 (0,108)	0,04 (0,070)
25stes Perzentil	0,00	-0,02	0,00
Median	0,00 (-0,2, 0,2)	0,02 (-0,2, 0,2)	0,03 (-0,1, 0,2)
75stes Perzentil	0,02	0,10	0,07
Primäranalyse MMRM[a] - JZP-110 vs. Placebo			
LS (SD)	0,00 (0,016)	0,03 (0,016)	0,03 (0,016)
LS Mittlere Differenz (95% KI)		0,04 (-0,01, 0,08)	0,04 (-0,01, 0,08)
p-Wert		0,1123	0,1127

[a] Mixed-effect model with repeated measures (MMRM) mit Veränderung von Baseline als die Zielgröße und den Faktoren Besuch, Behandlung, Behandlung*Besuch, Baseline als Kovariate und unstrukturierter Varianz-/Kovarianz Struktur.

Zur Ableitung der Index-Scores wurden Crosswalk value sets für die EQ-5D-5L verwendet

KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean; mITT = modified Intent-To-Treat; N = Anzahl an Probanden in der Behandlungsgruppe, n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am jeweiligen Besuch; NA = nicht zutreffend; SD = Standardabweichung

Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.2.10.1 und Tabelle 14.2.10.2

4.3.1.3.1.8 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4.3-50: Operationalisierung des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
14-002	Alle von den Versuchspersonen gemeldeten unerwünschten Ereignisse (UEs) sowie die vom Prüfer festgestellten Ereignisse wurden in den Quelldokumenten und im eCRF erfasst. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs) mussten dem Sponsor innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden ihres Auftretens telefonisch, per E-Mail oder Fax gemeldet werden. Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das mit Anwendung der Studienmedikation verbunden ist, unabhängig davon, ob es im Zusammenhang mit der Studienmedikation steht oder nicht. Dies schließt jedes ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich Laborergebnisse), sowie ein Symptom oder eine Krankheit in zeitlichem Zusammenhang mit der Studienmedikation mit ein. Dies war unabhängig von dem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation. Symptome im Zusammenhang mit übermäßiger Tagesschläfrigkeit wie Somnolenz, Schläfrigkeit, Benommenheit und Müdigkeit wurden nicht als unerwünschte Ereignisse betrachtet, da es Krankheits-assoziierte Symptome sind. Bemerkte eine Testperson jedoch eine Verschlechterung des Symptoms im Vergleich zu dem gewöhnlichen Zustand oder wurden andere nachteilige oder unbeabsichtigte Veränderungen des Schlafverhaltens festgestellt, wurde dies als unerwünschtes Ereignis registriert. Die Dokumentation unerwünschter Ereignisse begann mit dem erfolgreichen Abschluss des Screeningverfahrens und wurde bis zum Studienabschluss fortgesetzt. Die Probanden wurden im Zusammenhang mit der Studienbewertung zu ihrem allgemeinen Gesundheitszustand befragt. Die Frage sollte allgemeiner Natur sein und sollte nicht spezifisch auf ein Problem hinweisen (beispielsweise sollte besser „Wie fühlen Sie sich“ als „Haben Sie Kopfschmerzen“ gefragt werden). Wenn eine UE gemeldet oder beobachtet wurde, stellte der Prüfer zusätzliche Fragen, um weitere Details über das UE zu erhalten. Während der Studie wurden klinisch signifikante nachteilige Veränderungen bei EKGs, Routinelabortests und körperlichen Untersuchungen als AEs betrachtet. Jedes Leiden eines Probanden im Zusammenhang mit einem solchen ungewöhnlichen Befund wurde auch als AE gemeldet. Wenn UEs beobachtet oder gemeldet wurden, wurden alle relevanten Beurteilungen durchgeführt und falls nötig eine entsprechende Behandlung initiiert. Probanden mit UEs wurden solange beobachtet, bis der Prüfarzt und Sponsor der Ansicht waren, dass das UE aufgehoben oder stabilisiert werden konnte oder kein follow-up mehr benötigt wurde. Um vage, mehrdeutige oder umgangssprachliche Ausdrücke zu vermeiden, sollten die UEs in der elektronischen Case Report Form (eCRF) mit einer einheitlichen medizinischen Terminologie und nicht mit den eigenen Worten des Probanden erfasst werden. Wenn der Ermittler von einer einheitlichen Diagnose überzeugt war, sollten alle damit verbundenen Anzeichen, Symptome und abnormalen Testergebnisse als ein UE zusammengefasst werden (z.B. wurden Husten, Rhinitis und Niesen als "Infektion der oberen Atemwege" gemeldet). Alle AEs sollten auf Intensität und kausalen Zusammenhang mit dem Einsatz von Studienmedikamenten sowie auf ihre Schwere hin untersucht werden. Die Einstufung von Intensität und Kausalität erfolgte anhand der folgenden Skalen. <u>Intensität:</u> • Mild: In der Regel vergänglich, bedarf keiner besonderen Behandlung und die täglichen Aktivitäten des Probanden waren nicht gestört. • Moderat: In der Regel verursachten mäßige UEs ein geringes Maß an Unannehmlichkeiten oder Bedenken für den Probanden und die täglichen Aktivitäten konnten gestört gewesen sein. Jedoch wurde dies in der Regel durch einfache therapeutische Maßnahmen verbessert.

- Schwer: Unterbrach die üblichen täglichen Aktivitäten eines Probanden und erforderte in der Regel eine systemische Arzneimitteltherapie oder eine andere Behandlung.

Kausalität:

- Wahrscheinlich nicht mit dem Studienmedikament verbunden: ein Ereignis, das wahrscheinlich keinen Zusammenhang mit dem Studienmedikament haben würde, auch wenn ein solcher Zusammenhang nicht definitiv ausgeschlossen werden konnte. Diese Kategorie sollte auch für Ereignisse verwendet werden, von denen bekannt war, dass sie definitiv nichts mit dem Studienmedikament zu tun haben, z.B. Ereignisse, die nach der Aufnahme des Probanden in die Studie, aber vor der Exposition gegenüber dem Studienmedikament aufgetreten sind.
- Möglicherweise im Zusammenhang mit einem Studienmedikament (d. h. ein vermutetes UE): ein Ereignis, das einer angemessenen zeitlichen Abfolge nach der Verabreichung des Medikaments folgte und bei dem ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Verabreichen des Medikaments und dem Ereignis eine angemessene Möglichkeit war, selbst wenn das Ereignis leicht durch eine Reihe anderer Faktoren hätte hervorgerufen werden können. Der Ausdruck "vernünftige Möglichkeit" sollte im Allgemeinen vermitteln, dass es Tatsachen (Beweise) oder Argumente gab, die auf einen kausalen Zusammenhang hindeuten.
- Wahrscheinlich im Zusammenhang mit einem Studienmedikament (d. h. ein UE): ein Ereignis, das nach einer angemessenen zeitlichen Abfolge von der Verabreichung des Studienmedikaments erfolgte; das einem bekannten oder erwarteten Ansprechmuster auf das verdächtige Medikament folgte; das durch Anhalten oder Reduktion der Dosierung des Medikaments bestätigt wurde; und das nicht vernünftig durch die bekannten Merkmale des klinischen Zustands des Patienten erklärt werden konnte.

Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE)

Ein SUE war ein SUE, wenn es in jeglicher Dosis:

- zum Tode führte
- lebensbedrohlich war
- einen stationären Krankenhausaufenthalt oder einen längeren Krankenhausaufenthalt bedurfte
- zu einer anhaltenden oder erheblichen Unfähigkeit oder einer erheblichen Störung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuführen, führte
- eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler war

Medizinische und wissenschaftliche Entscheidungen wurden zur Bewertung der Schwere anderer UEs herangezogen, wie z. B. wichtige medizinische Ereignisse, die nicht unmittelbar lebensbedrohlich waren oder zu Tod oder Krankenhausaufenthalt führten, aber das Subjekt oder die erforderliche Intervention gefährden könnten, um zu verhindern, dass eines der Ergebnisse schwere Nebenwirkungen definiert. Auch diese Ereignisse waren als schwerwiegend einzustufen. Beispiele für solche Ereignisse waren möglicherweise eine intensive Behandlung von Bronchospasmus, Blutdyskrasien, oder Krämpfe, die nicht zum Krankenhausaufenthalt führten. Weiterhin wurde die vermutete Übertragung eines Infektionserregers über ein Arzneimittel (nur für EU-Standorte, EMA) zu den SUEs gezählt.

Alle SUEs, unabhängig davon, ob sie im Zusammenhang mit dem Studienmedikament standen oder nicht, mussten dem Sponsor telefonisch, per E-Mail oder Fax innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden des Prüfers gemeldet werden. Ein SUE-Berichtsformular wurde für die Berichterstattung über SUEs bereitgestellt. Der Prüfarzt war für die Berichterstattung von SAEs an das IRB gemäß der Richtlinie des IRB verantwortlich.

Der Sponsor bewertete die SUEs mit dem Prüfer und untersuchte, ob die SUEs der FDA und allen anderen Prüfern gemäß den geltenden Vorschriften, insbesondere dem US CFR, meldepflichtig war.

Untersuchungszeitpunkte

Unerwünschte Ereignisse wurden an Baseline und zu jeder Visite während der Studie (Woche 1-12) sowie während der Nachbeobachtung (2 Wochen nach Ende der Studie) verzeichnet.

Statistische Analyse

Für diese Analysen wurden keine formalen statistischen Tests durchgeführt.

Alle AE-Daten wurden nach Probanden, nach Behandlung, primärem SOK und bevorzugter Bezeichnung, Beginn, Schweregrad, Beziehung zur Studie, ergriffene Maßnahmen und Enddatum (falls vorhanden) aufgelistet. Post-hoc wurde das relative Risiko für die dargestellten UEs in eigenen Analysen berechnet. Es wurden dazu entsprechend 95 % Konfidenzintervalle berechnet und mittels des Exact Tests nach Fisher p-Werte mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % angegeben.

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

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

Tabelle 4.3-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
14-002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Die Studie war doppelt verblindet.

Bei der Analyse der Daten zur Sicherheit/Verträglichkeit wurden alle Patienten berücksichtigt, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes erhalten hatten (Safety Population). Dies entspricht den Standardvorgaben bei Verträglichkeits-/Sicherheitsanalysen und wird als adäquat bewertet.

Die Erfassung, Dokumentation und Beurteilung der UEs erfolgte standardisiert nach den Vorgaben der GCP-Verordnung und ist somit validiert. Die UEs wurden entsprechend MedDRA kodiert und der Schweregrad durch die Prüfärzte bewertet. Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da der Endpunkt, wie geplant, statistisch ausgewertet wurde und die Ergebnisse im vorliegenden Clinical Study Report für die hier relevante Population der Probanden mit Kataplexie berichtet sind.Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ dementsprechend als niedrig bewertet.

Folgende Analysen werden dargestellt:

1. Gesamtpopulation

- Überblick über die Anzahl der UEs und TEAEs (Safety Population)
- TEAEs nach SOK und PTs (mind. 10 % oder bei mind. 10 Patienten und 1 %) (Safety Population)
- TEAs die zum Studienabbruch führten (Safety Population)
- TEAEs von besonderem Interesse (Safety Population)

2. Population Narkolepsie ohne Kataplexie

- Überblick über die Anzahl der UEs und TEAEs (Safety Population, Population Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie)
- TEAEs nach SOK und PTs (mind. 10 % oder bei mind. 10 Patienten und 1 %) (Safety Population, Population Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie)
- TEAs die zum Studienabbruch führten (Safety Population, Population Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie)
- TEAEs von besonderem Interesse (Safety Population, Population Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie)

1. Gesamtpopulation

Überblick über die Anzahl der UEs und TEAEs (Safety Population)

Tabelle 4.3-52 gibt einen Überblick über die Gesamtrate der auftretenden TEAEs in den 3 dargestellten Behandlungsarmen der Studie 14-002. Die höchste Inzidenz von Probanden mit TEAEs war in der Gruppe 150 mg JZP-110 mit 47 TEAEs (79,7 %) zu verzeichnen. In der 75 mg JZP-110 Gruppe traten 34 TEAEs (57,6 %) auf und in der Placebo Gruppe wurden 27 TEAEs (45,8 %) berichtet. Der Prozentsatz der Patienten mit TEAEs, die (vermutlich) mit einem Studienmedikament in Verbindung stehen, war in der Placebo-Behandlungsgruppe am niedrigsten (15,3 %) und zeigte einen Dosis-abhängigen Anstieg in den JZP-110-Behandlungsgruppen (32,2 % und 44,1 % in den Gruppen 75 mg und 150 mg JZP-110). Der Prozentsatz der Probanden mit TEAEs, die im Zusammenhang mit dem Studienverfahren betrachtet wurden, war gering (1,7 % in jeder der Placebo- und 75 mg JZP-110-Gruppen und keine TEAEs in der 150 mg JZP-110-Gruppe).

Das relative Risiko (RR) für die Gesamtrate an TEAEs war mit 0,57 (95 % KI 0,42, 0,78) in 150 mg JZP-110 vs. Placebo zuungunsten der Verumgruppe verschoben. Betrachtet man den maximalen Schweregrad der UEs, so ergibt sich, dass die meisten UEs in dieser Dosisgruppe von mildem oder moderatem Schweregrad waren. Zwar zeigt sich auch bei den moderaten UEs in der Gesamtrate ein signifikanter Unterschied zuungunsten der Verumgruppe mit RR = 0,56 (95 % KI 0,32, 0,97), aber eine gesonderte Betrachtung nach SOK mit Schweregrad ergab keine signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten eines TEAEs mit moderatem Schweregrad unter Behandlung mit 150 mg JZP-110.

Die Inzidenz von Probanden, welche TEAE-bedingt die Studie unter- bzw. abbrechen mussten, war insgesamt sehr gering. 6,8 % der Probanden in der 75 mg JZP-110 Gruppe bzw. 1,7 % in der 150 mg JZP-110 Gruppe mussten TEAE bedingt die Studie unterbrechen, wobei dies bei den meisten (vermutlich) auf die Studienmedikation zurück zu führen war. 1,7 % der Probanden mussten TEAE-bedingt die Studie in der Placebo Gruppe unterbrechen. 3 Probanden (5,1 %) in der 150 mg JZP-110 Gruppe und 1 Proband (1,7 %) in der 75 mg JZP-110 Gruppe mussten TEAE bedingt die Studie verlassen. In der Placebo-Gruppe musste 1 Proband (1,7 %) TEAE-bedingt die Studie abbrechen. Während der Studie traten keine Todesfälle auf.

TEAEs nach Schweregrad

Die meisten TEAEs unter JZP-110 Behandlung waren von mildem oder moderatem Schweregrad. Es wurden 22 TEAEs (37,3 %) mit milden Schweregrad in der Behandlungsgruppe 75 mg JZP-110 beobachtet, gefolgt von der 150 mg JZP-110 Gruppe mit 21 TEAEs (35,6 %). In der Placebo-Gruppe wurden bei 20,3 % der Patienten milde TEAEs berichtet (12 TEAEs). Die meisten moderaten TEAEs traten mit 25 Fällen (42,4 %) in dem Behandlungsarm mit 150 mg JZP-110 auf. In dem Studienarm 75 mg JZP-110 wurden 12 Fälle (20,3 %) berichtet. In der Placebo-Gruppe wurde von 14 Fälle (23,7 %) von moderaten TEAEs

berichtet. In der 75 mg JZP-110 Behandlungsgruppe und in der Placebo-Gruppe wurde über je 1 Fall (1,7 %) für ein schweres TEAE berichtet. Die Mehrheit der Probanden unter JZP-110 Behandlung wiesen demnach leichte oder moderate TEAEs auf.

Tabelle 4.3-52: Überblick über die TEAEs in den 3 Behandlungsarmen der Studie 14-002 (Safety Population)

Behandlung	**Placebo (N= 59)**	**75 mg JZP-110 (N = 59)**		**150 mg JZP-110 (N = 59)**	
	n (%)	**n (%)**	**RR [95% KI] p-Wert**	**n (%)**	**RR [95% KI] p-Wert**
TEAEs					
Gesamtrate	27 (45,8)	34 (57,6)	0,79 [0,56, 1,13] 0,27	47 (79,7)	0,57 [0,42, 0,78] **0,0003**
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	9 (15,3)	19 (32,2)	0,47 [0,23, 0,96] **0,05**	26 (44,1)	0,35 [0,18, 0,67] **0,0011**
(vermutete) Verbindung zu Studienverfahren	1 (1,7)	1 (1,7)	1,00 [0,06, 15,62] 1,00	0	3,00 [0,12, 72,17] 1,00
Max. Schweregrad					
Mild	12 (20,3)	22 (37,3)	0,55 [0,30, 1,00] 0,07	21 (35,6)	0,57 [0,31, 1,05] 0,10
Moderat	14 (23,7)	12 (20,3)	1,17 [0,59, 2,31] 0,82	25 (42,4)	0,56 [0,32, 0,97] **0,05**
Schwer	1 (1,7)	0	3,00 [0,12, 72,17] 1,00	1 (1,7)	1,00 [0,06, 15,62] 1,00
TEAEs die zu einer Unterbrechung führten	1 (1,7)	4 (6,8)	0,25 [0,03, 2,17] 0,36	1 (1,7)	1,00 [0,06, 15,62] 1,00
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	0	3 (5,1)	0,14 [0,01, 2,71] 0,24	0	NE
(vermutete) Verbindung zu Studienverfahren	0	0	NE	0	NE
TEAEs, die zu einem Studienabbruch führten	1 (1,7)	1 (1,7)	1,00 [0,06, 15,62] 1,00	3 (5,1)	0,33 [0,04, 3,11] 0,62
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	0	0	NE	3 (5,1)	0,14 [0,01, 2,71] 0,24
(vermutete) Verbindung zu Studienverfahren	0	0	NE	0	NE
Schwerwiegende TEAEs	0	0	NE	1 (1,7)	0,33 [0,01, 8,02] 1,00
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	0	0	NE	0	NE
(vermutete) Verbindung zu Studienverfahren	0	0	NE	0	NE

N = Anzahl; NE = Nicht bestimmbar; TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)

Unerwünschte Ereignisse wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 18.0, kodiert. Ein UE ist definiert als ein Ereignis, das entweder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments beginnt oder sich nach der ersten Dosis des Studienmedikaments verschlechtert. Die Prozentsätze basieren auf N, der Anzahl der Probanden innerhalb jeder Behandlungsgruppe. Mehrere Einträge für eine Person unter der Systemorganklasse (SOC) werden nur einmal gezählt.

p-Wert basierend auf Fisher's Exact Test; Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.3.1.1.1.1

TEAEs nach SOK und PTs (mind. 10 % oder bei mind. 10 Patienten und 1 %, Safety Population)

In Tabelle 4.3-53 und Tabelle 4.3-54 sind die häufigsten TEAEs (mind. 10 % der Patienten oder mind. 10 Patienten und 1 % in einem Studienarm) getrennt nach SOK und PT dargestellt.

Die Auswertung der TEAE getrennt nach SOK zeigt, dass besonders häufig Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes auftraten. In diesem SOK wurde eine dosis-abhängige Erhöhung der Anzahl an Patienten mit einem TEAE mit 12 Patienten (20,3 %) bei 75 mg JZP-110 und 17 Patienten (28,8 %) bei 150 mg JZP-110 beobachtet. Das relative Risiko war statistisch nicht signifikant zuungunsten der Verum-Gruppe verändert. In den SOKs Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und psychische Erkrankungen traten Fälle bei 16,9 % der Probanden in der 150 mg JZP-110 Gruppe auf.

In dem SOK Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes wurde ein statistisch signifikantes relatives Risiko zuungunsten der Verum-Gruppe (150 mg JZP-110) berichtet. Bei diesen TEAEs handelte es sich allerdings UEs von mildem oder moderatem Schweregrad. Außerdem zeigte die Auswertung nach PT (siehe Tabelle 4.3-54), dass kein bestimmtes TEAE in diesen SOKs häufig auftrat. Daher handelt es sich vermutlich um eine zufällige Anhäufung an TEAEs, die bei einer geringen Fallzahl auftreten kann.

Tabelle 4.3-53: Häufig auftretende UEs getrennt nach SOKs in der Studie 14-002 (Safety Population)

TEAE	**Placebo (N= 59)**	**75 mg JZP-110 (N =59)**		**150 mg JZP-110 (N= 59)**	
MedDRA SOK	**n (%)**	**n (%)**	**RR [95 % KI] p-Wert**	**n (%)**	**RR [95 % KI] p-Wert**
Erkrankung des Gastrointestinaltraktes	8 (13,6)	12 (20,3)	0,67 [0,29, 1,51] 0,46	17 (28,8)	0,47 [0,22, 1,01] 0,07
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (5,1)	1 (1,7)	3,00 [0,32, 28,02] 0,62	10 (16,9)	0,30 [0,09, 1,04] 0,07
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 (22,0)	10 (16,9)	1,30 [0,62, 2,73] 0,64	16 (27,1)	0,81 [0,43, 1,54] 0,67
Untersuchungen	4 (6,8)	6 (10,2)	0,67 [0,20, 2,24] 0,74	4 (6,8)	1,00 [0,26, 3,81] 1,00
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (6,8)	6 (10,2)	0,67 [0,20, 2,24] 0,74	7 (11,9)	0,57 [0,18, 1,85] 0,53
Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes	3 (5,1)	5 (8,5)	0,60 [0,15, 2,40] 0,72	7 (11,9)	0,43 [0,12, 1,58] 0,32
Erkrankungen des Nervensystems	10 (16,9)	10 (16,9)	1,00 [0,45, 2,22] 1,00	17 (28,8)	0,59 [0,29, 1,18] 0,19
Psychiatrische Erkrankungen	3 (5,1)	6 (10,2)	0,50 [0,13, 1,91] 0,49	10 (16,9)	0,30 [0,09, 1,04] 0,07
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0	4 (6,8)	0,11 [0,01, 2,02] 0,12	8 (13,6)	0,06 [0,003, 1,00] **0,006**

Unerwünschte Ereignisse wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 18.0, kodiert. Ein UE ist definiert als ein Ereignis, das entweder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments beginnt oder sich nach der ersten Dosis des Studienmedikaments verschlechtert. Die Prozentsätze basieren auf N, der Anzahl der Probanden innerhalb jeder Behandlungsgruppe. Mehrere Einträge für eine Person unter der Systemorganklasse (SOC) werden nur einmal gezählt.

SOK = System Organ Klasse; TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)

p-Wert basierend auf Fisher's Exact Test; Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.3.1.2.1.

Die Auswertung der TEAE getrennt nach PT, welche ≥ 10 % in einem Studienarm auftreten, ist in Tabelle 4.3-54 gezeigt. Zu den am häufigsten auftretenden TEAEs gehörten Kopfschmerzen und Nasopharyngitis. Die Inzidenz der Kopfschmerzen nahm mit steigender JZP-110 Dosis zu. 6 Patienten (10,2 %) in der 75 mg JZP-110 Gruppe und 14 Patienten (23,7 %) in der 150 mg JZP-110 Gruppe berichteten über Kopfschmerzen, wobei das relative Risiko zuungunsten der Verumgruppe statistisch signifikant war. Eine Betrachtung dieses UEs nach Schweregrad ergab, dass es sich in der Mehrzahl der Fälle lediglich um milde Symptome handelt. Sowohl Nasopharyngitis als auch Übelkeit verzeichneten mit steigender JZP-110-

Dosis eine erhöhte Inzidenz. Für keine JZP-110 Dosis lag ein statistisch signifikantes relatives Risiko zuungunsten der JZP-110 Gruppe vor.

Tabelle 4.3-54: TEAEs getrennt nach Preferred Term (mind. 10 % der Patienten in einem Studienarm) der Studie 14-002 (Safety Population)

TEAE PT	**Placebo (N = 59)**	**75 mg JZP-110 (N = 59)**		**150 mg JZP-110 (N = 59)**	
	n (%)	**n (%)**	**RR [95 % KI] p-Wert**	**n (%)**	**RR [95 % KI] p-Wert**
Übelkeit	1 (1,7)	3 (5,1)	0,33 [0,04, 3,11] 0,62	6 (10,2)	0,17 [0,02, 1,34] 0,11
Nasopharyngitis	3 (5,1)	5 (8,5)	0,60 [0,15, 2,40] 0,72	8 (13,6)	0,38 [0,10, 1,34] 0,20
Kopfschmerzen	3 (5,1)	6 (10,2)	0,50 [0,13, 1,91] 0,49	14 (23,7)	0,21 [0,07, 0,71] **0,007**

Unerwünschte Ereignisse wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 18.0, kodiert. Ein TEAE ist definiert als ein Ereignis, das entweder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments beginnt oder sich nach der ersten Dosis des Studienmedikaments verschlechtert. Die Prozentsätze basieren auf N, der Anzahl der Probanden innerhalb jeder Behandlungsgruppe. Mehrere Einträge für eine Person unter der Systemorganklasse (SOC) werden nur einmal gezählt.

N = Anzahl der Probanden, TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event), PT = Preferred Term

p-Wert basierend auf Fisher's Exact Test; Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.3.1.2.1.

Deskriptive Darstellung der TEAs die zum Studienabbruch führten (Safety Population)

In Tabelle 4.3-55 ist ein Überblick über die TEAEs, die zum Abbruch der Studie oder der Studienmedikation führten, gegeben. Die TEAEs sind nach SOK und PT dargestellt.

UEs, die zum Studienabbruch führten, traten bei insgesamt 5 Probanden (davon 1 Proband mit Placebo) auf, die in der Mehrzahl als nicht in Verbindung mit der Studienmedikation stehend beurteilt wurden und von mildem oder moderatem Schweregrad waren.

Es wurden verschiedene Gründe für einen Studienabbruch genannt. Bei einem Probanden (1,7 %) in der Placebo-Gruppe trat Kataplexie auf; es konnte kein Zusammenhang mit der Studienmedikation ausgemacht werden. Weiterhin wurde bei einem Probanden (1,7 %) aus der 75 mg JZP-110 Behandlungsgruppe über eine Gewichtszunahme berichtet, welche als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingestuft wurde. Bei einem Probanden der JZP-110 Gruppe wurden die TEAEs Verstopfung und Durstgefühl während der Dosiseinstellung mit 75 mg JZP-110 (Tag 3) und Glossitis bei Einnahme von 150 mg JZP-110 an Studientag 4 verzeichnet. Alle TEAEs wurden als mild eingestuft und im Zusammenhang

zum Studienmedikament stehend. Für einen weiteren Probanden (150 mg JZP-110) wurden über moderate, nicht-kardiale Brustschmerzen berichtet, welche als in Zusammenhang zur Studienmedikation stehend eingestuft wurden. Auf Grund von moderater Affekt -Labilität, welche als im Zusammenhang zur Studienmedikation stehend beurteilt wurde, musste ein Proband (150 mg JZP-110) die Studie abbrechen.

Tabelle 4.3-55: TEAEs, die zum Abbruch der Studie und der Studienmedikation führten nach SOK und PT (Safety Population)

	Inzidenz n (%)		
MedDRA SOK PT	**Placebo (N = 59)**	**75 mg JZP-110 (N = 59)**	**150 mg JZP-110 (N = 59)**
Anzahl an Probanden mit mindestens einem UE	1 (1,7)	1 (1,7)	3 (5,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	0	0	1 (1,7)
Verstopfung	0	0	1 (1,7)
Glossitis	0	0	1 (1,7)
Allgemeine Erkrankungen und Konditionen am Verabreichungsort	0	0	2 (3,4)
Nicht-kardiale Brustschmerzen	0	0	1 (1,7)
Durst	0	0	1 (1,7)
Untersuchungen		1 (1,7)	0
Gewichtszunahme		1 (1,7)	0
Erkrankungen des Nervensystems	1 (1,7)	0	0
Kataplexie	1 (1,7)	0	0
Psychiatrische Erkrankungen	0	0	1 (1,7)
Affekt Labilität	0	0	1 (1,7)

Unerwünschte Ereignisse wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 18.0, kodiert. Ein TEAE ist definiert als ein Ereignis, das entweder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments beginnt oder sich nach der ersten Dosis des Studienmedikaments verschlechtert. Die Prozentsätze basieren auf N, der Anzahl der Probanden innerhalb jeder Behandlungsgruppe. Mehrere Einträge für eine Person unter der Systemorganklasse (SOK) werden nur einmal gezählt.

N = Anzahl der Probanden, TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event), SOK = Systemorganklasse, PT = Preferred Term, UE = unerwünschtes Ereignis

Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.3.1.11.1

Deskriptive Darstellung der Patienten, welche auf Grund eines UEs die Studie abbrechen mussten:

Das Auftreten von Kataplexien war das häufigste TEAE, welches zum Abbruch von 5 Patienten aus der Studie führte.

Proband 24010008 (Placebo): Kataplexie

Der Proband war ein 62-jähriger weißer Mann mit Narkolepsie mit Kataplexie. Er wurde auf Placebo randomisiert und erlitt an Tag 1 Kataplexie-Aattacken welche an Tag 4 aufhörten. An Tag 8 erfolgte die letzte Dosis des Studienmedikaments. Das TEAE wurde als schweres TEAE eingruppiert und es konnte kein Zusammenhang zum Studienmedikament ausgemacht werden.

Proband 21490009 (75 mg JZP-110): Gewichtszunahme

Der Proband war eine 28-jährige weiße Frau mit Narkolepsie ohne Kataplexie. Sie wurde auf 75 mg JZP-110 randomisiert und verzeichnete ab Tag 12 eine Gewichtszunahme. Innerhalb der ersten 8 Wochen erfolgte eine Gewichtzunahme um 4,4 kg. Dies war an Tag 56 der Studie beendet. An Tag 57 wurde die letzte Dosis eingenommen. Dieses TEAE wurde als mild eingestuft und es konnte kein Zusammenhang zum Studienmedikament ausgemacht werden.

Proband 21200008 (150 mg JZP-110): Nicht-kardiale Brustschmerzen

Dieser Proband war eine 38-jährige weiße Frau mit Narkolepsie mit Kataplexie. Sie wurde auf 150 mg JZP-110 randomisiert und an Tag 4 wurde über nicht-kardiale Brustschmerzen berichtet. Die Testperson wurde in einer Notaufnahme untersucht und berichtete, dass die Symptome von Brustengegefühl etwa 30 Minuten nach der Einnahme der Morgendosis JZP-110 und dem Trinken von Kaffee auftraten. Bis zu dem Zeitpunkt, als sie in der Notaufnahme untersucht wurde, waren die Symptome verschwunden und ihre EKGs, Troponinwerte und ein Röntgenbild der Brust wiesen keine Besonderheiten auf. Dieses TEAE wurde als moderat und im Zusammenhang zu dem Studienmedikament eingestuft. Anschließend erfolgte der Ausschluss aus der Studie.

Proband 21200010 (randomisiert zu 150 mg, Auftreten des TEAEs bei 75 mg JZP-110): Verstopfung, Durst und Glossitis

Dieser Proband war ein 40-jähriger weißer Mann mit Narkolepsie mit Kataplexie. Er wurde auf 150 mg JZP-110 randomisiert. Während der Dosiseinstellung an Tag 3 erhielt der Patient noch 75 mg JZP-110 und es wurden Verstopfungen und Durstgefühl verzeichnet, welche beide bis Tag 7 anhielten. An Tag 4, während der Patient 150 mg JZP-110 erhielt, wurde eine Glossitis beobachtet welche bis zum safety follow-up an Tag 21 andauernd war. An Tag 5 wurde die letzte Dosis eingenommen. Alle TEAEs wurden als mild eingestuft und stehen im Zusammenhand zum Studienmedikament.

Proband 21840002 (150 mg JZP-110): Affektlabilität

Der Proband war eine 21-jährige weise Frau mit Narkolepsie ohne Kataplexie. Sie wurde auf 150 mg JZP-110 randomisiert und an Tag 4 wurde über eine Affektlabilität berichtet, welche andauernd war. An Tag 6 wurde die letzte Dosis eingenommen. Sie wurde als moderat und im Zusammenhang zum Studienmedikament eingestuft.

TEAEs von besonderem Interesse (Safety population)

In Tabelle 4.3-56 bis Tabelle 4.3-59 sind TEAEs von besonderem Interesse in der Gesamtpopulation, basierend auf der Safety-Population aufgeführt. Diese TEAEs von besonderem Interesse wurden im SAP vordefiniert. Dabei orientierte sich die Auswahl der Ereignisse auf Basis der Pharmakologie/Wirkungsweise von JZP-110, Erfahrungen aus früheren Studien oder Bereiche, die für die aktuelle Behandlung der Narkolepsie relevant sind. Folgende TEAEs wurden als TEAEs von besonderem Interesse definiert: kardiovaskuläre oder potenziell kardiovaskuläre Ereignisse, psychiatrische Ereignisse (wie Depressionen, Angstzustände, Schlaflosigkeit), neuromotorische Ereignisse, Überempfindlichkeitsereignisse, potenziell missbrauchsrelevante Ereignisse und Schwangerschaft. Die Ereignisse von besonderem Interesse werden im Folgenden nach Clustered Term und Preferred Term kodiert, dargestellt.

Kardiovaskuläre und potenziell kardiovaskuläre TEAEs

Unter dem Terminus kardiovaskuläre und potenziell kardiovaskuläre Ereignisse wurden alle Ereignisse der SOK kardiovaskuläre Erkrankungen, der PTs nicht-kardiale Brustschmerzen, erhöhter Blutdruck und EKG Anomalitäten zusammengefasst. Insgesamt traten diese TEAEs bei einer geringen Anzahl Patienten auf. Bei einem Patienten in der JZP-110 behandelten Gruppen wurde Herzrasen (150 mg JZP-110), bei einem Patient (75 mg JZP-110) Rechtschenkelblock und bei einem weiteren Patienten (150 mg JZP-110) eine Sinustachykardie als ein TEAE im SOK kardiovaskuläre Erkrankungen verzeichnet. Bei einem Patienten der Placebo-Gruppe wurden ventrikuläre Extrasystolen verzeichnet. Weiterhin wurden bei einem Probanden der Placebo-Gruppe über milde, nicht-kardiale Brustschmerzen und bei zwei Patienten in der 150 mg JZP-110 Gruppe über milde bzw. moderate nicht-kardiale Brustschmerzen berichtet. Diese standen (vermutlich) nicht mit der Studienmedikation in Verbindung. Bei einem Patienten in der 150 mg JZP-110 Gruppe wurde ein erhöhter Blutdruck und bei einem weiteren Patienten (150 mg JZP-110) wurden Anomalitäten im EKG (T-Welle verändert) mit mildem Schweregrad gemeldet.

Tabelle 4.3-56: UEs von besonderem Interesse; Kardiale UEs nach SOK und PT und maximalem Schweregrad (Safety Population)

Clustered Term **SOK** PT	**Placebo (N = 59)**	**75 mg JZP-110 (N = 59)**		**150 mg JZP-110 (N = 59)**	
	n (%)	**n (%)**	**RR [95% KI] p-Wert**	**n (%)**	**RR [95% KI] p-Wert**
Kardiovaskuläre oder potenziell kardiovaskuläre Ereignisse					
Kardiovaskuläre Erkrankungen	1 (1,7)	1 (1,7)	1,00 [0,06, 15,62] 1,00	2 (3,4)	0,50 [0,05, 5,37] 1,00
Herzrasen	0	0	NE	1 (1,7) Mild	0,33 [0,01, 8,02] 1,00
Rechtsschenkelblock	0	1 (1,7) Mild	0,33 [0,01, 8,02] 1,00	0	NE

Sinustachykardie	0	0	NE	1 (1,7) Mild	0,33 [0,01, 8,02] 1,00
Ventrikuläre Extrasystolen	1 (1,7) Mild	0	3,00 [0,12, 72,17] 1,00	0	3,00 [0,12, 72,17] 1,00
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1,7)	0	3,00 [0,12, 72,17] 1,00	2 (3,4)	0,50 [0,05, 5,37] 1,00
Nicht-kardiale Brustschmerzen[1]	1 (1,7) Mild	0	3,00 [0,12, 72,17] 1,00	2 (3,4) 1 Mild 1 Moderat	0,50 [0,05, 5,37] 1,00
Untersuchungen	0	0	NE	1 (1,7)	0,33 [0,01, 8,02] 1,00
Erhöhter Blutdruck	0	0	NE	1 (1,7) Mild	0,33 [0,01, 8,02] 1,00
EKG T-Welle anormal	0	0	NE	1 (1,7) Mild	0,33 [0,01, 8,02] 1,00

[1] TEAEs mit PT „nicht kardialer Brustschmerz“ wurden in der Studie als potenziell kardiovaskuläres unerwünschtes Ereignis betrachtet.

Unerwünschte Ereignisse wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 18.0, kodiert. Ein UE ist definiert als ein Ereignis, das entweder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments beginnt oder sich nach der ersten Dosis des Studienmedikaments verschlechtert. Die Prozentsätze basieren auf N, der Anzahl der Probanden innerhalb jeder Behandlungsgruppe. Mehrere Einträge für eine Person unter der Systemorganklasse (SOC) werden nur einmal gezählt. UE = Unerwünschtes Ereignis; SOK = System Organ Klasse; TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)

NE = Nicht ermittelbar; UE = Unerwünschtes Ereignis; SOK = System Organ Klasse;
TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)

p-Wert basierend auf Fisher’s Exact Test; Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.3.1.13.1

Psychiatrische Ereignisse

Da bei Patienten, die andere wachheitsfördernde Medikamente (z. B. Nuvigil) erhielten, psychiatrische Ereignisse wie Angstzustände, Schlaflosigkeit oder Depression auftraten wurden psychiatrische TEAEs näher betrachtet [11].

Insgesamt traten bei 16 Patienten (13,6 %) in den beiden JZP-110 Gruppen TEAEs in der SOK psychiatrische Erkrankungen auf, während in der Placebo-Gruppe bei 2 Patienten (6,7%) TEAEs festgestellt wurden. Die Inzidenz an psychiatrischen TEAEs war in der JZP-110 150 mg größer mit 10 Fällen (16,9 %), als in der 75 mg JZP-110 Gruppe mit 6 Fällen (10,2 %).

TEAEs wurden nach dem Clustered Term Angstzustände und ähnliche Ereignisse zusammengefasst. Dieses Konzept umfasst die PTs Angstzustände, Unruhe, Panikattacken und Reizbarkeit (SOK psychiatrische Erkrankungen) sowie Nervosität (SOK generelle Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort). Angstzustände traten dosisabhängig in erhöhter Inzidenz auf. Bei einem Probanden (150 mg JZP-110) wurde eine Panikattacke

gemeldet. Die auftretenden TEAEs waren alle von milder oder moderater Ausprägung und führten nicht zu einer Unterbrechung der Studienmedikation oder einem Abbruch der Studie.

Die unter dem Clustered Term zusammengefassten UE Insomnie und Mittel-Insomnie traten bei insgesamt 3 Probanden mit JZP-110 Behandlung auf (2 TEAEs in 75 mg JZP-110 und 1 TEAE in 150 mg JZP-110). Die TEAEs waren von milder oder moderater Ausprägung.

Weitere auftretende Ereignisse zusammengefasst unter dem Clustered Term Depression/Suizidalität und ähnliche Ereignisse waren Depression (1 Patient – Placebo, 1 Patient 150 mg JZP-110; jeweils mild), depressive Stimmung (1 Patient - 150 mg JZP-110, moderat) und Weinen (1 Patient - 150 mg JZP-110, mild). Die TEAEs standen vermutlich nicht mit der Studienmedikation in Verbindung. Als „andere psychiatrische Ereignisse“ trat einzig bei einem Probanden in der 150 mg JZP-110 Gruppe und einem in der Placebo-Gruppe Affektlabilität (moderater Schweregrad) sowie Sprechdruck (1 Patient in 150 mg JZP-110, mild) auf. Diese Ereignisse wurden nicht als akutes manisches oder psychotisches Verhalten eingestuft und deuteten nicht auf ein Missbrauchspotenzial hin.

Tabelle 4.3-57: UEs von besonderem Interesse; Psychiatrische UEs nach Clustered Term und PT (Safety Population).

Clustered Term PT	**Placebo (N = 59)**	**75 mg JZP-110 (N = 59)**		**150 mg JZP-110 (N = 59)**	
	n (%),	**n (%)**	**RR [95 % KI] p-Wert**	**n (%)**	**RR [95 % KI] p-Wert**
Angstzustände und ähnliche Ereignisse	1 (1,7)	2 (3,4)	0,50 [0,05, 5,37] 1,00	5 (8,5)	0,20 [0,02, 1,66] 0,21
Angstzustände	1 (1,7) Mild	1 (1,7) Moderat	1,00 [0,06, 15,62] 1,00	3 (5,1) 2 Mild 1 Moderat	0,33 [0,04, 3,11] 0,62
Nervosität	0	1 (1,7) Mild	0,33 [0,01, 8,02] 1,00	0	NE
Panikattacke	0	0	NE	2 (3,4) 1 Mild 1 Moderat	0,20 [0,01, 4,08] 0,50
Insomnien und ähnliche Ereignisse					
Insomnie	0	2 (3,4) 1 Mild 1 Moderat	0,20 [0,01, 4,08] 0,50	0	NE
Mittel-Insomnie	0	0	NE	1 (1,7) Moderat	0,33 [0,01, 8,02] 1,00
Depression/ Suizidalität und andere psychiatrische Ereignisse					
Depressive Verstimmung	0	0	NE	1 (1,7) Moderat	0,33 [0,01, 8,02] 1,00
Depression	1 (1,7) Mild	0	3,00 [0,12, 72,17] 0,25	1 (1,7) Mild	1,00 [0,06, 15,62] 1,00

Weinen	0	0	NE	1 (1,7) Mild	0,33 [0,01, 8,02] 1,00
Stimmungs-änderungen	0	1 (1,7) Mild	0,33 [0,01, 8,02] 1,00	0	NE
Stimmungs-schwankungen	0	1 (1,7) Mild	0,33 [0,01, 8,02] 1,00	0	NE
Sprechdruck	0	0	NE	1 (1,7) Mild	0,33 [0,01, 8,02] 1,00
Affekt Labilität	1 (1,7) Moderat	0	3,00 [0,12, 72,17] 0,25	1 (1,7) Moderat	1,00 [0,06, 15,62] 1,00

Unerwünschte Ereignisse wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 18.0, kodiert. Ein UE ist definiert als ein Ereignis, das entweder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments beginnt oder sich nach der ersten Dosis des Studienmedikaments verschlechtert. Die Prozentsätze basieren auf N, der Anzahl der Probanden innerhalb jeder Behandlungsgruppe. Mehrere Einträge für eine Person unter der Systemorganklasse (SOC) werden nur einmal gezählt.

PT = Preferred Term; UE = Unerwünschtes Ereignis

p-Wert basierend auf Fisher's Exact Test; Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.3.1.2.1

Neuromotorische Ereignisse

Unter dem Clustered Term „Neuromotorische Ereignisse" wurden bei 2 Patienten das TEAE Tremor (1 Patient mit 75 mg JZP-110, 1 Patient mit Placebo, mild). Bei einem Patienten in der Placebo-Gruppe trat das TEAE Periodische Bewegungsstörung der Gliedmaßen mit moderatem Schweregrad auf. Keine der TEAEs führte zum Abbruch der Studienmedikation oder zum Ausscheiden aus der Studie.

Tabelle 4.3-58 UEs von besonderem Interesse; Neuromotorische UEs nach Clustered Term und PT (Safety Population)

Clustered Term PT	**Placebo (N = 59)**	**75 mg JZP-110 (N = 59)**		**150 mg JZP-110 (N = 59)**
	n (%),	**n (%)**	**RR [95% KI] p-Wert**	**n (%)**
Neuromotorische Ereignisse				
Tremor	1 (1,7) Mild	1 (1,7) Mild	1,00 [0,06, 15,62] 1,00	0
Periodische Bewegungsstörung der Gliedmaßen	1 (1,7) Moderat	0	3,00 [0,12, 72,17] 1,00	0

Unerwünschte Ereignisse wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 18.0, kodiert. Ein UE ist definiert als ein Ereignis, das entweder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments beginnt oder sich nach der ersten Dosis des Studienmedikaments verschlechtert. Die Prozentsätze basieren auf N, der Anzahl der Probanden innerhalb jeder Behandlungsgruppe. Mehrere Einträge für eine Person unter der Systemorganklasse (SOC) werden nur einmal gezählt.

PT = Preferred Term; UE = Unerwünschtes Ereignis

p-Wert basierend auf Fisher's Exact Test; Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.3.1.2.1

Hypersensitivitäts- oder Hautreaktionsereignisse

Es traten keine unerwünschten Ereignisse auf, die auf systemische oder schwere Überempfindlichkeitsreaktionen hindeuteten, einschließlich Anaphylaxie oder schwere Hautreaktionen auf JZP-110. Eine Übersicht der Hypersensitivitäts- oder Hautreaktionsereignisse ist in Tabelle 4.3-59 dargestellt. Es traten u. A. die unerwünschten Ereignisse Akne (2 Patienten; 75 mg und 150 mg JZP-110), Ausschlag (1 Proband – 150 mg JZP-110), Angioödem (1 Patient - 150 mg JZP-110, mild) und saisonale Allergie (2 Probanden 150 mg JZP-110) sowie Hypersensitivitätsreaktion (1 Proband – Placebo) auf.

Tabelle 4.3-59 UEs von besonderem Interesse; Hypersensitivitäts- oder Hautreaktionsereignisse nach SOK, PT und maximalem Schweregrad (Safety Population)

Clustered Term **SOK**PT	**Placebo (N = 59)**	**75 mg JZP-110 (N = 59)**		**150 mg JZP-110 (N = 59)**	
	n (%)	**n (%)**	**RR [95% KI] p-Wert**	**n (%)**	**RR [95% KI] p-Wert**
Hypersensitivitäts- oder Hautreaktionsereignisse					
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
Akne	0	2 (3,4) Mild	0,20 (0,01, 4,08) 0,50	2 (3,4) 1 Mild 1 Moderat	0,20 (0,01, 4,08) 0,50
Ausschlag	0	0	NE	1 (1,7) Mild	0,33 (0,01, 8,02) 1,00
Alopezie	0	0	NE	1 (1,7) Moderat	0,33 (0,01, 8,02) 1,00
Angioödem	0	0	NE	1 (1,7) Mild	0,33 (0,01, 8,02) 1,00
Trockene Haut	0	1 (1,7) Mild	0,33 (0,01, 8,02) 1,00	0	
Ekzem	0	0	NE	1 (1,7) Mild	0,33 (0,01, 8,02) 1,00
Erythrem	0	0	NE	1 (1,7) Mild	0,33 (0,01, 8,02) 1,00
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes					
Schwellung der Lippen	0	0	NE	1 (1,7) Mild	0,33 (0,01, 8,02) 1,00
Erkrankungen des Immunsystems					
Saisonale Allergie	0	1 (1,7) Moderat	0,33 (0,01, 8,02) 1,00	2 (3,4) Mild	0,20 (0,01, 4,08) 0,50
Hypersensitivität	1 (1,7) Mild	0	3,00 (0,12, 72,17) 1,00	0	3,00 (0,12, 72,17) 1,00

Unerwünschte Ereignisse wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 18.0, kodiert. Ein UE ist definiert als ein Ereignis, das entweder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments beginnt oder sich nach der ersten Dosis des Studienmedikaments verschlechtert. Die Prozentsätze basieren auf N, der Anzahl der Probanden innerhalb jeder Behandlungsgruppe. Mehrere Einträge für eine Person unter der Systemorganklasse (SOC) werden nur einmal gezählt.

PT = Preferred Term; SOK = Systemorganklassen; UE = Unerwünschtes Ereignis

p-Wert basierend auf Fisher's Exact Test; Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.3.1.2.1

Potenziell missbrauchsrelevante Ereignisse

Ereignisse innerhalb des SOKs Psychiatrische Erkrankungen wurden überprüft und TEAEs, die auf ein mögliches Missbrauchspotenzial hindeuten könnten, wurden identifiziert und unter "andere psychiatrische Ereignisse" beschrieben. Keines der Ereignisse deutete auf ein Missbrauchspotential hin.

Schwangerschaft

Die Testperson 21810004 (Patientin mit Narkolepsie mit Kataplexie), die zufällig auf Placebo randomisiert wurde, hatte in Woche 8 einen positiven Urin-Schwangerschaftstest. Die Testperson verwendete eine akzeptable Verhütungsmethode (Intrauterinpessar) und erfüllte zum Zeitpunkt der Aufnahme und zum Zeitpunkt des Ereignisses Einschlusskriterium 7. Das Studienmedikament wurde abgesetzt, und die Versuchsperson beendete die Studie. Die Versuchsperson entband am 25. August 2017 (Tag 283) ein gesundes Kind.

Zusammenfassung (Gesamtpopulation)

Insgesamt zeigt sich in der Gesamtpopulation eine gute Verträglichkeit von Solriamfetol. Das Relative Risiko für ein UE war mit Solriamfetol zwar zugunsten der Verumgruppe verschoben, die meisten UEs waren aber von moderatem oder milden Schweregrad. Es trat lediglich 1 SUE in der 150 mg JZP-110 Gruppe auf. Nur wenige Probanden mussten die Studie abbrechen (5 Probanden). Die am häufigsten auftretenden UEs (≥ 10 %) umfassten Kopfschmerzen, Nasopharynghitis und Übelkeit. Diese UEs traten dosisabhängig vermehrt auf, die UEs Nasopharyngitis und Übelkeit waren aber im Vergleich zu Placebo im RR nicht signifikant schlechter. Für das UE Kopfschmerzen wurde ein signifikant höheres RR für 150 mg JZP-110 vs. Placebo festgestellt. Hierbei handelte es sich im Großteil der Fälle um einen milden oder moderaten Schweregrad.

Die Auswertung der UEs von besonderem Interesse zeigt, dass hinsichtlich der kardiovaskulären Ereignisse kein erhöhtes RR von JZP-110 im Vergleich zu Placebo festzustellen ist. Es sind kardiovaskuläre UEs detektierbar, diese treten aber nicht signifikant häufiger auf als mit Placebo und waren zudem von mildem oder moderatem Schweregrad.

Die Analyse der psychiatrischen und ähnlichen Ereignisse zeigte ebenso kein erhöhtes Risiko für ein solches UE mit Solriamfetol-Einnahme. Auch ein erhöhtes Risiko für Hypersensitivitätsreaktionen konnten mithilfe der Betrachtung der UEs nach dem Clustered Term Hypersensitivitäts- oder Hautreaktionsereignisse unter Einnahme von Solriamfetol ausgeschlossen werden.

2. Population der Probanden ohne Kataplexie

Im vorliegenden Dossier wird die Population der Patienten ohne Kataplexie betrachtet. Daher werden die für die Gesamtpopulation dargestellten UEs ebenso differenziert für die Population der Probanden ohne Kataplexie dargestellt.

Überblick über die Anzahl der UEs und TEAEs (Safety Population, Population Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie)

Tabelle 4.3-60 gibt einen Überblick über die Anzahl und die Gesamtrate der auftretenden TEAEs in der relevanten Population der Probanden ohne Kataplexie, jeweils für die 3 Behandlungsarme der Studie 14-002. Die höchste Inzidenz von Probanden mit TEAEs war in der Gruppe 150 mg JZP-110 mit 25 von 29 Probanden (86,2 %) und einem relativen Risiko von 0,54 (95 % KI 0,36, 0,82; p = 0,002) zu verzeichnen. In der 75 mg JZP-110 Gruppe trat bei 15 von 28 Patienten (53,6 %) ein TEAE auf, wobei sich die Gesamtrate mit einem RR von 0,87 (95 % KI 0,52, 1,46) und p = 0,79 als nicht signifikant gegenüber Placebo erwies. In der Placebo Gruppe wurden von 14 Probanden TEAEs (46,7 %) berichtet. Der Prozentsatz der Patienten mit TEAEs, die (vermutlich) mit einem Studienmedikament in Verbindung stehen, war in der Placebo-Behandlungsgruppe am niedrigsten (16,7 %) und zeigte einen Dosis-abhängigen Anstieg in den JZP-110-Behandlungsgruppen (28,6 % und 48,3 % in den Gruppen 75 mg und 150 mg JZP-110). In der 150 mg JZP-110 Gruppe erwies sich das relative Risiko mit 0,35 (95 % KI 0,14, 0,84; p = 0,013) für ein TEAE in Verbindung zur Studienmedikation als statistisch signifikant gegenüber Placebo. Es traten keine TEAEs auf, die im Zusammenhang mit dem Studienverfahren betrachtet wurden.

Das RR für die Gesamtrate an TEAEs war mit 0,54 (95 % KI 0,36, 0,82) in 150 mg JZP-110 vs. Placebo zuungunsten der Verumgruppe verschoben. Betrachtet man den maximalen Schweregrad der UEs, so ergibt sich, dass die meisten UEs in dieser Dosisgruppe von mildem oder moderatem Schweregrad waren. Die Betrachtung nach Schweregrad zeigt, dass nicht signifikant mehr milde oder moderate TEAEs unter Behandlung mit 150 mg JZP-110 auftraten. Ebenso konnte die Betrachtung nach SOK kein signifikant erhöhtes Risiko für die TEAEs in einem SOK ausmachen (siehe Tabelle 4.3-61). Daher ist die Gesamtrate der TEAEs nicht negativ zu bewerten.

Die Inzidenz von Probanden, welche TEAE-bedingt die Studie unter- bzw. abbrechen mussten, war insgesamt sehr gering. Insgesamt brachen 2 Probanden (3,5 %), davon jeweils ein Proband in jedem JZP-110 Behandlungsarm, die Studie TEAE-bedingt ab. In der Placebo-Gruppe musste kein Proband TEAE-bedingt die Studie unter bzw. abbrechen. Während der Studie trat ein schwerwiegende TEAEs bei einem Probanden in der 150 mg JZP-110 Gruppe auf. Der Proband hatte nicht-kardiale Brustschmerzen und Angstzustände. Beide SAEs wurden als nicht in Verbindung stehend mit der Studienmedikation eingestuft und der Proband beendete die Studie planmäßig. Während der Studie traten keine Todesfälle auf.

TEAEs nach Schweregrad

Die Mehrheit der Probanden wiesen leichte oder moderate TEAEs auf. In der Behandlungsgruppe 150 mg JZP-110 traten mit 12 TEAEs (41,4 %) die meisten milden TEAEs auf. In der 75 mg JZP-110 Gruppe wurden mit 8 milden TEAEs (28,6 %) weniger TEAEs verzeichnet. In der Placebo-Gruppe wurden bei 32,2 % der Patienten milde TEAEs berichtet (7 TEAEs). Die meisten moderaten TEAEs traten mit 13 Fällen (44,8 %) in dem Behandlungsarm mit 150 mg JZP-110 auf. In dem Studienarm 75 mg JZP-110 wurden 7 Fälle (25,0 %) berichtet. In der Placebo-Gruppe wurden 7 Fälle (23,3 %) moderate TEAEs berichtet. In den beiden JZP-110 Behandlungsgruppen und der Placebo-Gruppe traten keine schweren TEAEs auf. Die Analyse des relativen Risikos zeigte keine statistische Signifikanz für das Auftreten von milden, moderaten oder schweren TEAEs in den einzelnen JZP-110 Gruppen gegenüber Placebo.

Tabelle 4.3-60: Überblick über die TEAEs in den drei Behandlungsarmen der Studie 14-002 (Safety Population, Population Probanden ohne Kataplexie)

Behandlung	**Placebo (N = 30)**	**75 mg JZP-110 (N = 28)**		**150 mg JZP-110 (N = 29)**	
	n (%)	**n (%)**	**RR [95 % KI] p-Wert**	**n (%)**	**RR [95 % KI] p-Wert**
TEAEs					
Gesamtrate	14 (46.7)	15 (53.6)	0,87 [0,52, 1,46] 0,79	25 (86.2)	0,54 [0,36, 0,82] **0,002**
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	5 (16.7)	8 (28.6)	0,58 [0,22, 1,57] 0,35	14 (48.3)	0,35 [0,14, 0,84] **0,013**
(vermutete) Verbindung zu Therapie	0	0	NE	0	NE
Max. Schweregrad					
Mild	7 (23.3)	8 (28.6)	0,82 [0,34, 1,96] 0,77	12 (41.4)	0,56 [0,26, 1,23] 0,17
Moderat	7 (23.3)	7 (25.0)	0,93 [0,37, 2,32] 1,00	13 (44.8)	0,52 [0,24, 1,12] 0,10
Schwer	0	0	NE	0	NE
TEAEs die zu einer Unterbrechung führten	0	2 (7.1)	0,19 [0,01, 3,73] 0,23	1 (3.4)	0,32 [0,01, 7,60] 0,49
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	0	1 (3.6)	0,31 [0,01, 7,34] 0,48	0	NE
(vermutete) Verbindung zu Studienverfahren	0	0	NE	0	NE
TEAEs, die zu einem Studienabbruch führten	0	1 (3.6)	0,31 [0,01, 7,34] 0,48	1 (3.4)	0,32 [0,01, 7,60] 0,49
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	0	0	NE	1 (3.4)	0,32 [0,01, 7,60] 0,49
(vermutete) Verbindung zu Studienverfahren	0	0	NE	0	NE
Schwerwiegende	0	0	NE	1 (3.4)	0,32 [0,01, 7,60]

TEAEs					0,49
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	0	0	NE	0	NE
(vermutete) Verbindung zu Studienverfahren	0	0	NE	0	NE

Unerwünschte Ereignisse wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 18.0, kodiert. Ein UE ist definiert als ein Ereignis, das entweder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments beginnt oder sich nach der ersten Dosis des Studienmedikaments verschlechtert. Die Prozentsätze basieren auf N, der Anzahl der Probanden innerhalb jeder Behandlungsgruppe. Mehrere Einträge für eine Person unter der Systemorganklasse (SOC) werden nur einmal gezählt.

N = Anzahl; NE = Nicht ermittelbar; TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)

p-Wert basierend auf Fisher's Exact Test; Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.3.1.1.1.1

TEAEs nach SOK und PTs (mind. 10 % oder bei mind. 10 Patienten und 1 %, Safety Population, Population Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie)

In Tabelle 4.3-61 und Tabelle 4.3-62 sind die häufigsten TEAEs (mind. 10 % der Patienten oder mind. 10 Patienten und 1 % in einem Studienarm) getrennt nach SOK und PT dargestellt.

Die Auswertung der TEAE getrennt nach SOK zeigt, dass mit einer Inzidenz von ≥10 % TEAEs in verschiedenen SOKs in mindestes einem Studienarm zu verzeichnen waren. Die Inzidenz der TEAEs in der SOK Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes von JZP-110-behandelten Patienten war dosisabhängig mit 21,4 % bei 75 mg JZP-110 und 31,0 % bei 150 mg JZP-110. Das relative Risiko erwies sich im Vergleich zu Placebo aber jeweils als nicht signifikant (JZP-110 75 mg, p = 0,50; 150 mg, p = 0,13).

In der SOK Erkrankungen des Nervensystems wurde ebenso eine dosis-abhängige Erhöhung der Inzidenz an TEAE mit 5 TEAEs (17,9 %) bei 75 mg JZP-110 und 8 TEAEs (27,6 %) bei 150 mg JZP-110 beobachtet. Das relative Risiko war in den Behandlungsarmen im Vergleich zu Placebo statistisch nicht signifikant verändert (JZP-110 75 mg, p = 1,00; 150 mg, p = 0,55). Unter der SOK psychiatrische Erkrankungen wurde eine höhere Inzidenz an TEAEs von 20,7 % in der JZP-110 150 mg Gruppe berichtet, während 3,6 % in der 75 mg Gruppe auftraten. Das RR für ein UE in dieser SOK war unter Einnahme von JZP-110 (beide Dosierungen) nicht höher als mit Placebo (75 mg JZP-110 p = 1,00; 150 mg JZP-110 p = 0,15).

Die Auswertung der TEAE getrennt nach PT zeigt einen dosisabhängigen Effekt auf das Auftreten des PT Kopfschmerzen. In der 75 mg Gruppe war eine Inzidenz von 10,7 % zu verzeichnen, während in der 150 mg Gruppe 17,2 % Kopfschmerzen als TEAE gemeldet wurden Das RR für da Auftreten eines der genannten PT war in den JZP-110 Gruppen nicht signifikant höher als in der Placebo-Gruppe.

Tabelle 4.3-61: UEs getrennt nach SOKs (mind. 10 % der Patienten in einem Studienarm) der Studie 14-002 (Safety Population, Population der Probanden ohne Kataplexie)

MedDRA SOK	**Placebo (N= 28)**	**75 mg JZP-110 (N =29)**		**150 mg JZP-110 (N= 29)**	
	n (%)	**n (%)**	**RR [95 % KI] p-Wert**	**n (%)**	**RR [95 % KI] p-Wert**
Erkrankung des Gastrointestinaltraktes	4 (13,3)	6 (21,4)	0,62 [0,20, 1,98] 0,50	9 (31,0)	0,43 [0,15, 1,24] 0,13
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (3,3)	0	2,80 [0,12, 66,05] 1,00	5 (17,2)	0,19 [0,02, 1,56] 0,10
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (23,3)	2 (7,1)	3,27 [0,74, 14,42] 0,15	7 (24,1)	0,97 [0,39, 2,41] 1,00
Verletzungen, Vergiftungen und Verfahrenskomplikationen	2 (6,7)	0	4,67 [0,23, 93,20] 0,49	4 (13,8)	0,48 [0,10, 2,44] 0,42
Untersuchungen	2 (6,7)	3 (10,7)	0,62 [0,11, 3,45] 0,67	3 (10,3)	0,64 [0,12, 3,58] 0,67
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (3,3)	3 (10,7)	0,31 [0,03, 2,82] 0,34	3 (10,3)	0,32 [0,04, 2,92] 0,35
Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes	1 (3,3)	2 (7,1)	0,47 [0,04, 4,87] 0,61	4 (13,8)	0,24 [0,03, 2,04] 0,19
Erkrankungen des Nervensystems	6 (20,0)	5 (17,9)	1,12 [0,38, 3,26] 1,00	8 (27,6)	0,73 [0,29, 1,83] 0,55
Psychiatrische Erkrankungen	2 (6,7)	1 (3,6)	1,87 [0,18, 19,5] 1,00	6 (20,7)	0,32 [0,07, 1,47] 0,15
Erkrankungen des Reproduktiven Systems und der Brust	3 (10,0)	3 (10,7)	0,93 [0,21, 4,25] 1,00	2 (6,9)	1,45 [0,26, 8,06] 1,00

Unerwünschte Ereignisse wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 18.0, kodiert. Ein UE ist definiert als ein Ereignis, das entweder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments beginnt oder sich nach der ersten Dosis des Studienmedikaments verschlechtert. Die Prozentsätze basieren auf N, der Anzahl der Probanden innerhalb jeder Behandlungsgruppe. Mehrere Einträge für eine Person unter der Systemorganklasse (SOC) werden nur einmal gezählt.

SOK = System Organ Klasse; TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)

p-Wert basierend auf Fisher's Exact Test; Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.3.1.2.1.1

Tabelle 4.3-62: TEAEs getrennt nach Preferred Term (mind. 10 % der Patienten in einem Studienarm) der Studie 14-002 (Safety Population, Population der Probanden ohne Kataplexie)

TEAE PT	**Placebo (N = 30)**	**75 mg JZP-110 (N = 28)**		**150 mg JZP-110 (N = 29)**	
	n (%)	**n (%)**	**RR [95 % KI] p-Wert**	**n (%)**	**RR [95 % KI] p-Wert**
Übelkeit	1 (3,3)	2 (7,1)	0,47 [0,04, 4,87] 0,61	3 (10,3)	0,32 [0,04, 2,92] 0,35
Nasopharyngitis	2 (6,7)	1 (3,6)	1,87 [0,18, 19,47] 1,00	3 (10,3)	0,64 [0,12, 3,58] 0,67
Verminderter Appetit	0	3 (10,7)	0,13 [0,01, 2,47] 0,11	2 (6,9)	0,19 [0,01, 3,86] 0,24
Kopfschmerzen	1 (3,3)	3 (10,7)	0,31 [0,03, 2,82] 0,34	5 (17,2)	0,19 [0,02, 1,56] 0,10

Unerwünschte Ereignisse wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 18.0, kodiert. Ein TEAE ist definiert als ein Ereignis, das entweder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments beginnt oder sich nach der ersten Dosis des Studienmedikaments verschlechtert. Die Prozentsätze basieren auf N, der Anzahl der Probanden innerhalb jeder Behandlungsgruppe. Mehrere Einträge für eine Person unter der Systemorganklasse (SOC) werden nur einmal gezählt.

N = Anzahl der Probanden, TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event), PT = Preferred Term

p-Wert basierend auf Fisher's Exact Test; Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.3.1.2.1.1

TEAEs die zum Studienabbruch führten (Safety Population, Population Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie)

In Tabelle 4.3-63 ist ein Überblick über die TEAEs, die zum Abbruch der Studie oder der Studienmedikation führten gegeben. Die TEAEs sind getrennt nach SOK und PT dargestellt.

Insgesamt brachen zwei Probanden die Studie aufgrund von TEAEs ab. Die Probanden befanden sich unter Behandlung mit JZP-110, davon jeweils ein Proband in jedem Behandlungsarm.

Es trat Affektlabilität bei einem Probanden in der 150 mg JZP-110 Gruppe auf, welche einen moderaten Schweregrad aufwies und im Zusammenhang zu dem Studienmedikament eingestuft wurde. Bei einem Probanden der 75 mg JZP-110 Gruppe trat eine Gewichtszunahme auf. Das TEAE wurde als mild und nicht im Zusammenhang-stehend zu dem Studienmedikament eingruppiert.

Tabelle 4.3-63: TEAEs, die zum Abbruch der Studie und der Studienmedikation führten nach SOK und PT (Safety Population, Population der Probanden ohne Kataplexie)

	Inzidenz, n (%)		
MedDRA SOK PT	**Placebo (N = 30)**	**75 mg JZP-110 (N = 28)**	**150 mg JZP-110 (N = 29)**
Anzahl an Probanden mit mindestens einem UE	0	1 (3,6)	1 (3,4)
Untersuchungen	0	1 (3,6)	0
Gewichtszunahme	0	1 (3,6)	0
Psychiatrische Erkrankungen	0	0	1 (3,4)
Affektlabilität	0	0	1 (3,4)

Unerwünschte Ereignisse wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 18.0, kodiert. Ein TEAE ist definiert als ein Ereignis, das entweder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments beginnt oder sich nach der ersten Dosis des Studienmedikaments verschlechtert. Die Prozentsätze basieren auf N, der Anzahl der Probanden innerhalb jeder Behandlungsgruppe. Mehrere Einträge für eine Person unter der Systemorganklasse (SOK) werden nur einmal gezählt.

N = Anzahl der Probanden, TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event), SOK = Systemorganklasse, PT = Preferred Term, UE = unerwünschtes Ereignis

Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.3.1.1.1.1

TEAEs von besonderem Interesse (Safety Population, Population Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie)

In Tabelle 4.3-64 bis Tabelle 4.3-67 sind TEAEs von besonderem Interesse in der hier relevanten Population der Probanden ohne Kataplexie, basierend auf der Safety-Population aufgeführt. Diese TEAEs von besonderem Interesse wurden im SAP vordefiniert, wie im Abschnitt weiter oben beschrieben. Folgende TEAEs wurden als TEAEs von besonderem Interesse definiert: kardiovaskuläre oder potenziell kardiovaskuläre Ereignisse, psychiatrische Ereignisse (wie Depressionen, Angstzustände, Schlaflosigkeit), neuromotorische Ereignisse, Überempfindlichkeitsereignisse, potenziell missbrauchsrelevante Ereignisse und Schwangerschaft. Die Ereignisse von besonderem Interesse werden im Folgenden nach Clustered Term und Preferred Term kodiert, für die Population der Probanden ohne Kataplexie dargestellt.

Kardiovaskuläre und potenziell kardiovaskuläre TEAEs

Unter dem Terminus kardiovaskuläre und potenziell kardiovaskuläre Ereignisse wurden alle Ereignisse der SOK kardiovaskuläre Erkrankungen, der PTs nicht-kardiale Brustschmerzen, erhöhter Blutdruck, erhöhte Herzfrequenz, Arrhythmien und EKG-Anomalitäten zusammengefasst. Insgesamt traten diese TEAEs mit einer geringen Inzidenz auf. Bei einem Patienten in der JZP-110 behandelten Gruppen wurde Herzrasen (150 mg JZP-110) als ein UE im SOK kardiovaskuläre Erkrankungen verzeichnet, und ventrikuläre Extrasystolen bei einem Probanden der Placebo-Gruppe. Weiterhin wurden bei einem Patienten (3,4 %) in der 150 mg JZP-110 Gruppe und einem Probanden der Placebo-Gruppe (3,3 %) milde, nicht-kardiale Brustschmerzen berichtet. Diese standen (vermutlich) nicht mit der Studienmedikation in Verbindung. Bei einem Patienten (3,4 %) in der 150 mg JZP-110 Gruppe wurden Anomalitäten im EKG (T-Welle verändert) mit mildem Schweregrad gemeldet. Keines der TEAEs erwies sich im Vergleich zu Placebo im relativen Risiko signifikant.

Tabelle 4.3-64: UEs von besonderem Interesse; Kardiale UEs nach SOK, PT und maximalem Schweregrad (Safety Population, Population der Probanden ohne Kataplexie)

Clustered Term **SOK** PT	**Placebo (N = 30)**	**75 mg JZP-110 (N = 28)**		**150 mg JZP-110 (N = 29)**	
	n (%)	**n (%)**	**RR [95% KI] p-Wert**	**n (%)**	**RR [95% KI] p-Wert**
Kardiovaskuläre oder potenziell kardiovaskuläre Ereignisse					
Kardiovaskuläre Erkrankungen	1 (3,3)	0	2,80 [0,12, 66,05] 1,00	1 (3,4)	0,97 (0,06, 14,74) 1,00
Herzrasen	0	0	NE	1 (3,4) Mild	0,32 (0,01, 7,60) 0,49
Ventrikuläre Extrasystolen	1 (3,3) Mild	0	2,80 [0,12, 66,05] 1,00	0	2,90 [0,12, 68,42] 1,00
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (3,3)	0	2,80 [0,12, 66,05] 1,00	1 (3,4)	0,97 (0,06, 14,74) 1,00
Nicht-kardiale Brustschmerzen[1]	1 (3,3) Mild	0	2,80 [0,12, 66,05] 1,00	1 (3,4) Mild	0,97 (0,06, 14,74) 1,00
Untersuchungen					
EKG T-Welle anormal	0	0	NE	1 (3,4) Mild	0,32 (0,01, 7,60) 0,49

[1] TEAEs mit PT „nicht kardialer Brustschmerz“ wurden in der Studie als potenziell kardiovaskuläres unerwünschtes Ereignis betrachtet.
Unerwünschte Ereignisse wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 18.0, kodiert. Ein UE ist definiert als ein Ereignis, das entweder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments beginnt oder sich nach der ersten Dosis des Studienmedikaments verschlechtert. Die Prozentsätze basieren auf N, der Anzahl der Probanden innerhalb jeder Behandlungsgruppe. Mehrere Einträge für eine Person unter der Systemorganklasse (SOC) werden nur einmal gezählt.

NE = Nicht bestimmbar; UE = Unerwünschtes Ereignis; SOK = System Organ Klasse;
TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)

p-Wert basierend auf Fisher’s Exact Test; Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.3.1.2.1.1; zusätzliche Analysen Tabelle 14.3.1.3.a

Psychiatrische Ereignisse

Insgesamt traten bei 7 Patienten (12,3 %) in den beiden JZP-110 Gruppen TEAEs in der SOK psychiatrische Erkrankungen auf, während in der Placebo-Gruppe bei 2 Patienten (6,7 %) TEAEs festgestellt wurden.

TEAEs wurden nach dem Clustered Term Angstzustände und ähnliche Ereignisse zusammengefasst. Dieses Konzept umfasst die PTs Angstzustände, Unruhe, Panikattacken und Reizbarkeit (SOK psychiatrische Erkrankungen) sowie Nervosität (SOK generelle Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort). Angstzustände traten dosisabhängig in erhöhter Inzidenz auf. Bei einem Probanden (150 mg JZP-110) wurde eine Panikattacke

gemeldet. Die auftretenden TEAEs waren alle von milder oder moderater Ausprägung und führten nicht zu einer Unterbrechung der Studienmedikation oder einem Abbruch der Studie.

Weitere auftretende Ereignisse zusammengefasst unter dem Clustered Term Depression/Suizidalität und ähnliche Ereignisse waren Depression (1 Patient – Placebo, 1 Patient 150 mg JZP-110; jeweils mild), depressive Stimmung (1 Patient – 150 mg JZP-110, moderat) und Weinen (1 Patient – 150 mg JZP-110, mild). Die TEAEs standen vermutlich nicht mit der Studienmedikation in Verbindung. Als „andere psychiatrische Ereignisse“ trat einzig bei einem Probanden in der 150 mg JZP-110 Gruppe Affektlabilität (moderater Schweregrad) auf.

Potenziell missbrauchsrelevante Ereignisse

Ereignisse innerhalb des SOKs Psychiatrische Erkrankungen wurden überprüft und TEAEs, die auf ein mögliches Missbrauchspotenzial hindeuten könnten, wurden identifiziert und unter "andere psychiatrische Ereignisse" beschrieben. Keines der Ereignisse deutete auf ein Missbrauchspotential hin.

Tabelle 4.3-65: UEs von besonderem Interesse; Psychiatrische UEs nach PT und maximalem Schweregrad (Safety Population, Population der Probanden ohne Kataplexie)

Clustered Term PT	**Placebo (N = 30)**	**75 mg JZP-110 (N = 28)**		**150 mg JZP-110 (N = 29)**	
	n (%)	**n (%)**	**RR [95 % KI] p-Wert**	**n (%)**	**RR [95 % KI] p-Wert**
Angstzustände und ähnliche Ereignisse	1 (3,3)	1 (3,6)	0,93 [0,06, 14,22] 1,00	3 (10,3)	0,32 [0,04, 2,92] 0,35
Angstzustände	1 (3,3)	1 (3,6) Moderat	0,93 [0,06, 14,22] 1,00	2 (6,9) Mild	0,48 [0,05, 5,05] 0,61
Panikattacke	0	0	NE	1 (3,4) Mild	0,32 [0,01, 7,60] 0,49
Insomnien und ähnliche Ereignisse					
Insomnie	0	1 (3,6) Mild	0,31 [0,01, 7,34] 0,48	0	NE
Depression/Suizidalität und ähnliche Ereignisse					
Depression	1 (3,3) Mild	0	2,80 [0,12, 66,05] 0,48	1 (3,4) Mild	0,97 [0,06, 14,74] 1,00
Depressive Verstimmung	0	0	NE	1 (3,4) Moderat	0,32 [0,01, 7,60] 0,49
Weinen	0	0	NE	1 (3,4) Mild	0,32 [0,01, 7,60] 0,49
Andere psychiatrische Ereignisse					
Affekt Labilität	0	0	NE	1 (3,4) Moderat	0,32 [0,01, 7,60] 0,49

Unerwünschte Ereignisse wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 18.0, kodiert. Ein UE ist definiert als ein Ereignis, das entweder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments beginnt oder sich nach der ersten Dosis des Studienmedikaments verschlechtert. Die Prozentsätze basieren auf N, der Anzahl der Probanden innerhalb jeder Behandlungsgruppe. Mehrere Einträge für eine Person unter der Systemorganklasse (SOC) werden nur einmal gezählt.

UE = Unerwünschtes Ereignis; SOK = System Organ Klasse; TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)

p-Wert basierend auf Fisher's Exact Test; Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.3.1.2.1.1; zusätzliche Analysen Tabelle 14.3.1.3.a

Neuromotorische Ereignisse

Unter dem Clustered Term „Neuromotorische Ereignisse" wurden insgesamt 2 TEAE (beide in der Placebo-Gruppe) gemeldet. Bei einem Patienten trat das TEAE Periodische Bewegungsstörung der Gliedmaßen mit moderatem Schweregrad auf. Ein Proband meldete das TEAE Tremor mit mildem Schweregrad.

Tabelle 4.3-66: UEs von besonderem Interesse; Neuromotorische UEs nach Clustered Term, PT und maximalem Schweregrad (Safety Population, Population der Probanden ohne Kataplexie)

Clustered Term **PT**	**Placebo (N = 30)**	**75 mg JZP-110 (N = 28)**	**150 mg JZP-110 (N = 29)**
	n (%),	**n (%)**	**n (%)**
Neuromotorische Ereignisse			
Tremor	1 (3,3) Mild	0	0
Periodische Bewegungsstörung der Gliedmaßen	1 (3,3) Moderat	0	0

Unerwünschte Ereignisse wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 18.0, kodiert. Ein UE ist definiert als ein Ereignis, das entweder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments beginnt oder sich nach der ersten Dosis des Studienmedikaments verschlechtert. Die Prozentsätze basieren auf N, der Anzahl der Probanden innerhalb jeder Behandlungsgruppe. Mehrere Einträge für eine Person unter der Systemorganklasse (SOC) werden nur einmal gezählt.

UE = Unerwünschtes Ereignis; SOK = System Organ Klasse; TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event).

Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.3.1.2.1.1; zusätzliche Analysen Tabelle 14.3.1.3.a

Hypersensitivitäts- oder Hautreaktionsereignisse

Es traten keine unerwünschten Ereignisse auf, die auf systemische oder schwere Überempfindlichkeitsreaktionen hindeuteten, einschließlich Anaphylaxie oder schwere Hautreaktionen auf JZP-110. Auftretende Ereignisse waren Akne (2 Patienten; 75 mg und 150 mg JZP-110), Angioödem (1 Patient – 150 mg JZP-110), saisonale Allergie (2 Probanden 150 mg JZP-110), und Hypersensitivitätsreaktion (1 Proband – Placebo). Keines der Ereignisse erwies sich im relativen Risiko für die Verumgruppe gegenüber Placebo signifikant unterschiedlich.

Tabelle 4.3-67: UEs von besonderem Interesse; Hypersensitivitäts- oder Hautreaktionsereignisse nach SOK, PT und maximalem Schweregrad (Safety Population, Population der Probanden ohne Kataplexie)

Clustered Term **SOK** PT	**Placebo (N = 30)**	**75 mg JZP-110 (N = 28)**		**150 mg JZP-110 (N = 29)**	
	n (%)	**n (%)**	**RR [95 % KI] p-Wert**	**n (%)**	**RR [95 % KI] p-Wert**
Hypersensitivitäts- oder Hautreaktionsereignisse					
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0	2 (7,1)	0,19 [0,01, 3,72] 0,23	2 (6,9)	0,19 [0,01, 3,86] 0,24
Akne	0	1 (3,6) Mild	0,31 [0,01, 7,34] 0,48	1 (3,4) Mild	0,32 [0,01, 7,60] 0,49
Angioödem	0	0	NE	1 (3,4) Mild	0,32 [0,01, 7,60] 0,49
Erkrankungen des Immunsystems					
Saisonale Allergie	0	0	NE	2 (6,9) Mild	0,19 [0,01, 3,86] 0,24
Hypersensitivitätsreaktion	1 (3,3) Mild	0	2,80 [0,12, 66,05] 0,49	0	NE

Unerwünschte Ereignisse wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 18.0, kodiert. Ein UE ist definiert als ein Ereignis, das entweder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments beginnt oder sich nach der ersten Dosis des Studienmedikaments verschlechtert. Die Prozentsätze basieren auf N, der Anzahl der Probanden innerhalb jeder Behandlungsgruppe. Mehrere Einträge für eine Person unter der Systemorganklasse (SOC) werden nur einmal gezählt.

UE = Unerwünschtes Ereignis; SOK = System Organ Klasse; TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)

p-Wert basierend auf Fisher's Exact Test; Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.3.1.2.1.1; zusätzliche Analysen Tabelle 14.3.1.3.a

Schwangerschaft

Es wurde kein Ereignis Schwangerschaft in der Population der Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie registriert.

Zusammenfassung

In der Gesamtschau bestätigen sich in der Population der Probanden ohne Kataplexie die Ergebnisse der Gesamtpopulation. Daher weist Solriamfetol in dieser Population das gleiche, gute Verträglichkeitsprofil wie in der Gesamtpopulation auf. Die TEAEs, die auftraten waren mit einer Ausnahme von mildem oder moderatem Schweregrad. Die Abbruchrate war in der Population ohne Kataplexie mit insgesamt 2 Studienabbrechern gering. Erhöhte Risiken unter Solriamfetol-Einnahme hinsichtlich kardiovaskulärer, psychiatrischer Ereignisse oder Hypersensitivitätsreaktionen konnten nicht ausgemacht werden.

Damit weist Solriamfetol neben der Wirksamkeit auf die Reduktion der EDS und die positiven Effekte auf die Lebensqualität auch eine gute Verträglichkeit auf. Mit diesem Profil ergibt sich eine wirksame und sichere medikamentöse Alternative für Narkolepsie-Patienten (mit oder ohne Kataplexie).

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1 [16].

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

[16] unbesetzt

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4.3-68 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Land**	**An- oder Abwesenheit von Kataplexie**
ESS-Gesamtscore					
14-002	n.d.	n.d.	●	●	●
Schlaflatenzzeit mittels MWT					
14-002		n.d.	●	●	●
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.					

Im SAP wurden Subgruppenanalysen wie folgt präspezifiziert:

- Probanden mit oder ohne Kataplexie
- Probanden nach Region (Nordamerika und Europa)

- Probanden nach Land (z. B. USA, Kanada, Finnland, Frankreich, Deutschland, Italien)

Subgruppen-Analysen wurden für die wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte und die Sicherheits-Endpunkte vorgenommen. Die Subgruppenanalysen der Wirksamkeitsendpunkte basierten auf der mITT-Population und wurden mit der MMRM-Methode für die primäre Endpunktanalyse und dem Chi-Quadrat-Test für die sekundäre Endpunktanalysen durchgeführt. Die Subgruppenanalyse der Sicherheitsendpunkte basierte auf der Safety-Population. Für diese Analysen wurden keine formalen statistischen Tests durchgeführt.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2 dargelegt, kam die überwiegende Anzahl der Probanden aus Nordamerika (72,9-87,9 %) und war weißer Abstammung (78,0-80,0 %). Aufgrund der geringen Anzahl an Probanden in einem Teil der Subgruppen wurde die Darstellung der Subgruppenanalysen nach Land/Region als nicht adäquat erachtet.

Da im vorliegenden Dossier die Population der Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie die Zielpopulation darstellt entfällt die Darstellung dieser Subgruppenanalyse in diesem Abschnitt für diese Subpopulation.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-15 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

In den nachfolgenden Tabellen werden die Ergebnisse des Interaktionstests für die Gesamtpopulation der Studie 14-002 dargestellt, welche die potenzielle Effektmodifikation der Subgruppen Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie auf die ko-primären Endpunkte ESS und MWT (Änderung von Baseline zu Woche 12) untersuchen.

In Tabelle 4.3-69 ist das Ergebnis des Interaktionstests für den Endpunkt ESS (Änderung Baseline zu Woche 12) und in Tabelle 4.3-70 für den Endpunkt Schlaflatenzzeit mittels 40 min MWT (Änderung Baseline zu Woche 12) dargestellt. Die Analysen basieren auf der mITT-Population. In beiden Endpunkten zeigt die Analyse keinen Beleg für eine Effektmodifikation. Der p-Wert des Interaktionstests beträgt beim ESS für 75 mg JZP-110 p = 0,2796 und für 150 mg JZP-110 p = 0,9194. Für den ko-primären Endpunkt ergeben sich p-Werte von p = 0,4395 für 75 mg JZP-110 und p = 0.2619 für 150 mg JZP-110.

Tabelle 4.3-69: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt ESS (Änderung Baseline zu Woche 12, mITT-Population)

Parameter	**Behandlungsgruppe**		
	Placebo (N=58)	**75 mg JZP-110 (N=59)**	**150 mg JZP-110 N=55**
Narkolepsie mit Kataplexie			
n	26	25	26
LS Mean (SE)	-1,8 (0,93)	-3,1 (0,94)	-5,6 (0,95)
LSM		-1,3	-3,8
95 % KI		(-3,9, 1,4)	(-6,4, -1,1)
Narkolepsie ohne Kataplexie	26	24	26
n	-1,5 (0,92)	-4,5 (0,95)	-5,2 (0,93)
LS Mean (SE)		-3,0	-3,8
LSM		(-5,6, -0,4)	(-6,3, -1,2)
p-Wert des Interaktionstests[a]		0,2796	0,9194

[a] p-Wert aus einem Interaktionstest nach Subgruppe (basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Woche 12 Änderung von der Basislinie als Responsevariable und Termen für Behandlung, Subgruppe, Behandlung nach Subgruppeninteraktion, Randomisierungsstratifizierungsfaktor und Kovariate der Baseline).

ESS = Epworth Sleepiness Scale; n = Anzahl an Probanden mit nicht fehlenden Werten; N = Anzahl an Probanden in der Behandlungsgruppe; LS = Least Squares; LSM = LS Mean; SE = Standardfehler

Quelle: 14-002 zusätzliche Analyse Subgruppe ESS

Tabelle 4.3-70: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Schlaflatenzzeit mittels 40 min MWT (Änderung Baseline zu Woche 12, mITT-Population)

Parameter	**Behandlungsgruppe**		
	Placebo (N=58)	**75 mg JZP-110 (N=59)**	**150 mg JZP-110 N=55**
Narkolepsie mit Kataplexie			
n	26	23	24
LS Mean (SE)	1,78 (1,847)	3,41 (1,893)	7,85 (1,914)
LSM		1,63	6,07
95 % KI		(-3,60, 6,86)	(0,74, 11,40)
Narkolepsie ohne Kataplexie			
n	25	23	26
LS Mean (SE)	2,58 (1,843)	6,01 (1,922)	11,63 (1,879)
LSM		3,43	9,05
		(-1,85, 8,70)	(3,83, 14,27)
p-Wert des Interaktionstests[a]		0,4395	0,2619

[a] p-Wert aus einem Interaktionstest nach Subgruppe (basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Woche 12 Änderung von der Basislinie als Responsevariable und Termen für Behandlung, Subgruppe, Behandlung nach Subgruppeninteraktion, Randomisierungsstratifizierungsfaktor und Kovariate der Baseline).

MWT = Maintenance of Wakefulness Test; n = Anzahl an Probanden mit nicht fehlenden Werten; N = Anzahl an Probanden in der Behandlungsgruppe; LS = Least Squares; LSM = LS Mean; SE = Standardfehler

Quelle: 14-002 Zusatzanalyse Subgruppe MWT

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich" und „männlich") als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig" und „hoch") eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Fazit

Zusammenfassend ist kein Einfluss der Subgruppen Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie auf die primären Endpunkte im Interaktionstest festzustellen. Damit ergibt sich kein Beleg für eine Effektmodifikation.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Datenquellen
14-002	Studienbericht [2]
	Studienregistereinträge [73, 74, 76-80]
	Studienpublikation [72, 75]

Studienbericht zu 14-002:

Jazz Pharmaceuticals Inc., Clinical Study Report 14-002 - A Twelve-week, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Parallel-group, Multicenter Study of the Safety and Efficacy of JZP-110 [(R)-2-amino-3-phenylpropylcarbamate hydrochloride] in the Treatment of Excessive Sleepiness in Subjects with Narcolepsy [Aufgerufen am: 30.05.2019]. 2017

Studienregistereinträge zu 14-002:

1.) Jazz Pharmaceuticals, Inc., clinicaltrials.gov, Studienregistereintrag NCT02348593: Twelve-week Study of the Safety and Efficacy of JZP-110 in the Treatment of Excessive Sleepiness in Narcolepsy. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02348593, [Aufgerufen am: 19.02.2020]. 2016

2.). Jazz Pharmaceuticals, Inc., International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), Studienregistereintrag NCT02348593: Twelve-week Study of the Safety and Efficacy of JZP-110 in the Treatment of Excessive Sleepiness in Narcolepsy. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02348593, [Aufgerufen am: 19.02.2020]. 2015

3.) Jazz Pharmaceuticals, Inc, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Studienregistereintrag EUCTR2014-005487-15-DE. A clinical trial undertaken around the world in adult patients with excessive daytime sleepiness. These patients are randomly given a drug or an inactive drug to increase their ability to stay awake throughout the day. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005487-15, [Aufgerufen am: 19.02.2020]. 2015

4.). Jazz Pharmaceuticals, Inc., EU Clinical Trials Register., Studienregistereintrag EUCTR2014-005487-15: A Twelve-week, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Parallel-group, Multicenter Study of the Safety and Efficacy of JZP-110 [(R)-2-amino-3-phenylpropylcarbamate hydrochloride] in the Treatment of Excessive Sleepiness in Subjects with Narcolepsy. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-005487-15/DE, [Aufgerufen am: 19.02.2020]. 2015

5.) Jazz Pharmaceuticals, Inc., Pharm.Net.Bund. A Twelve-week, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Parallel-group, Multicenter Study of the Safety and Efficacy of JZP-110 [(R)-2-amino-3-phenylpropylcarbamate hydrochloride] in the Treatment of Excessive Sleepiness in Subjects with Narcolepsy URL: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__, [Aufgerufen am: 19.02.2020]. 2015

6.) Jazz Pharmaceuticals Inc. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Euctr, EUCTR2014-005487-15-NL N. L. A clinical trial undertaken around the world in adult patients with excessive daytime sleepiness. These patients are randomly given a drug or an inactive drug to increase their ability to stay awake throughout the day. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01873561/full, [Aufgerufen am: 02.04.2020]. 2015

7.) Jazz Pharmaceuticals Inc. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). clinicaltrials.gov NCT02348593. "Twelve-week Study of the Safety and Efficacy of JZP-110 in the Treatment of Excessive Sleepiness in Narcolepsy". URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01551767/full, [Aufgerufen am: 02.04.2020]. 2015

Studienpublikationen zu 14-002

1.) Thorpy, M. J., Shapiro, C., Mayer, G., Corser, B. C., Emsellem, H. et al. A randomized study of solriamfetol for excessive sleepiness in narcolepsy. Ann Neurol 2019; 85(3): 359-370.

2.) Emsellem, H. A., Thorpy, M. J., Lammers, G. J., Shapiro, C. M., Mayer, G. et al. Measures of functional outcomes, work productivity, and quality of life from a randomized, phase 3 study of solriamfetol in participants with narcolepsy. Sleep medicine 2020; 67: 128-136.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien – Indirekter Vergleich Population Narkolepsie ohne Kataplexie

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Website des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4.3-71: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für den indirekten Vergleich

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
Solriamfetol					
ADX-N05 201	Nein	ja	abgeschlossen	4 Wochen	A: ADX-N05 (Solriamfetol): Woche 1-2: 150 mg; Woche 2-3: 300 mg B: Placebo: 2 Wochen
ADX-N05 202	Ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	A: ADX-N05 (Solriamfetol): Woche 1 – 4: 150 mg/Tag Woche 5 – 12: 300 mg/Tag B: Placebo: Woche 1-12
14-002	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	A: Solriamfetol 75 mg/Tag B: Solriamfetol 150 mg/Tag C: Solriamfetol 300 mg/Tag D: Placebo Dauer: 12 Wochen
14-005 (randomisierte Phase)	Ja	ja	abgeschlossen	2 Wochen	A: Solriamfetol 75 mg/Tag B: Solriamfetol 150 mg/Tag, C: Solriamfetol 300 mg/Tag, D: Placebo Dauer: 2 Wochen
15-005	Nein	Ja	abgeschlossen	8 Wochen	A: Solriamfetol, B: Placebo
Modafinil					
OMC-SXB-22	Nein	Ja	abgeschlossen	8 Wochen	Arm A: 6 g/Tag Natriumoxybat für 4 Wochen anschließend 9 g/Tag für 4 Wochen + 1-3 Kapseln/Tag Placebo für 8 Wochen Arm B: 12 ml/Tag Placebo für Natriumoxybat für 4 Wochen und anschließend 18 ml/Tag Placebo für Natriumoxybat + 1-3

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Kapseln/Tag Placebo für Modafinil für 8 Wochen Arm C: 12 ml/Tag Placebo für Natriumoxybat für 4 Wochen und anschließend 18 ml/Tag Placebo für Natriumoxybat + 200-600 mg/Tag Modafinil Kapseln für 8 Wochen Arm D: 6 g/Tag Natriumoxybat für 4 Wochen anschließend 9 g/Tag für 4 Wochen + 200-600 mg/Tag Modafinil Kapseln für 8 Wochen

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4.3-71hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Informationen ist der 28.02.2020.

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

Tabelle 4.3-72: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ADX-N05-202	Zu kurze Studiendauer mit zugelassener Dosierung von Solriamfetol (Grund A2)
ADX-N05 201	Zu kurze Studiendauer (Grund A6)
15-005	Endpunkte nicht relevant für die Nutzenbewertung (Grund A4), abgeschlossene Studie ohne Ergebnisse (Grund A7)
14-005 (randomisierte Phase)	Zu kurze Studiendauer (Grund A6)

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Suche nach RCTs für den indirekten Vergleich

Solriamfetol:

Die Suche entspricht der Suche wie unter Abschnitt 4.3.1.1.2 und wird aus Gründen der Vollständigkeit erneut dargestellt.

Diese systematische Suche nach RCTs mit dem zbAM Solraimfetol in bibliografischen Datenbanken wurde am 02.04.2020 entsprechend Abschnitt 4.2.3 durchgeführt und ergab insgesamt 130 Zitationen (10 in MEDLINE/Pubmed, 60 in EMBASE und 60 in der Cochrane-Datenbank). Es wurden 63 Treffer ausgeschlossen, da es sich um Duplikate handelte.

Die nach Deduplikation verbliebenen 63 Publikationen wurden auf Basis der Informationen aus Titel und, soweit vorhanden, Abstract von 2 Personen unabhängig voneinander nochmals nach Relevanz für den indirekten Vergleich selektiert. Die Selektionskriterien sind in Abschnitt 4.2.2 beschrieben. Alle Publikationen, die den Einschlusskriterien nicht entsprachen, wurden ausgeschlossen (n = 49).

Die weiteren möglichen relevanten Publikationen wurden im Volltext analysiert und mit den definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Relevanz selektiert. Insgesamt ergab die bibliografische Literaturrecherche 2 relevante Volltextpublikationen und 2 Registereinträge in CENTRAL mit dem zbAM Solriamfetol für einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator „Placebo" (Abbildung 4.3-12) [72-75]. Alle hier genannten Publikationen

und Registereinträge sind der Studie 14-002 zuzuordnen, die aufgrund der Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien maßgeblich für die Nutzenbewertung herangezogen wird.

Modafinil:

Diese systematische Suche nach RCTs mit der zVT Modafinil in bibliografischen Datenbanken wurde am 02.04.2020 in Medline/Embase und am 23.04.2020 in der Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) entsprechend Abschnitt 4.2.3 durchgeführt und ergab insgesamt 299 Zitationen (63 in MEDLINE/Pubmed, 112 in EMBASE und 124 in der Cochrane-Datenbank). Es wurden 136 Treffer ausgeschlossen, da es sich um Duplikate handelte.

Die verbliebenen 143 Publikationen wurden auf Basis der Informationen aus Titel und, soweit vorhanden, Abstract von 2 Personen unabhängig voneinander nochmals nach Relevanz für den indirekten Vergleich selektiert. Die Selektionskriterien sind in Abschnitt 4.2.2 beschrieben. Alle Publikationen, die den Einschlusskriterien nicht entsprachen, wurden ausgeschlossen (n = 143). 20 Publikationen wurden im Volltext gesichtet, 17 Publikationen stellten sich entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien als nicht relevant heraus.

Wie dem Flussdiagramm in Abbildung 4.3-13 zu entnehmen, wurden die meisten Publikationen aufgrund der nicht übereinstimmenden Population ausgeschlossen. Diese Volltexte umfassen die Zulassungsstudien zu Modafinil und die Pitolisant-Studien Harmony I und Harmony Ibis [5, 24-26, 28]. In diesen Studien wurde Modafinil bei einer gemischten Narkolepsie-Population (mit oder ohne Kataplexie) eingesetzt. Eine Auswertung der Baseline-Charakteristika der Studien ergab, dass die meisten Probanden (> 70 %) eine Diagnose „Narkolepsie mit Kataplexie“ aufwiesen. Demensprechend wurden diese Studien nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Nach Sichtung der Volltexte wurde eine Studie (2 Volltextpublikationen und 1 Registereintrag in CENTRAL) identifiziert, in der die Population der Narkolepsie-Patienten nach An- oder Abwesenheit von Kataplexie getrennt ausgewertet wurde [7, 85, 86]. Die Interventionen umfasste außerdem Modafinil und als Komparator Placebo und die Studie lief über einen Zeitraum von 8 Wochen. Diese Studie von Black et al. 2016 wurde aufgrund der Erfüllung der Einschlusskriterien als relevant für die Nutzenbewertung erachtet [7].

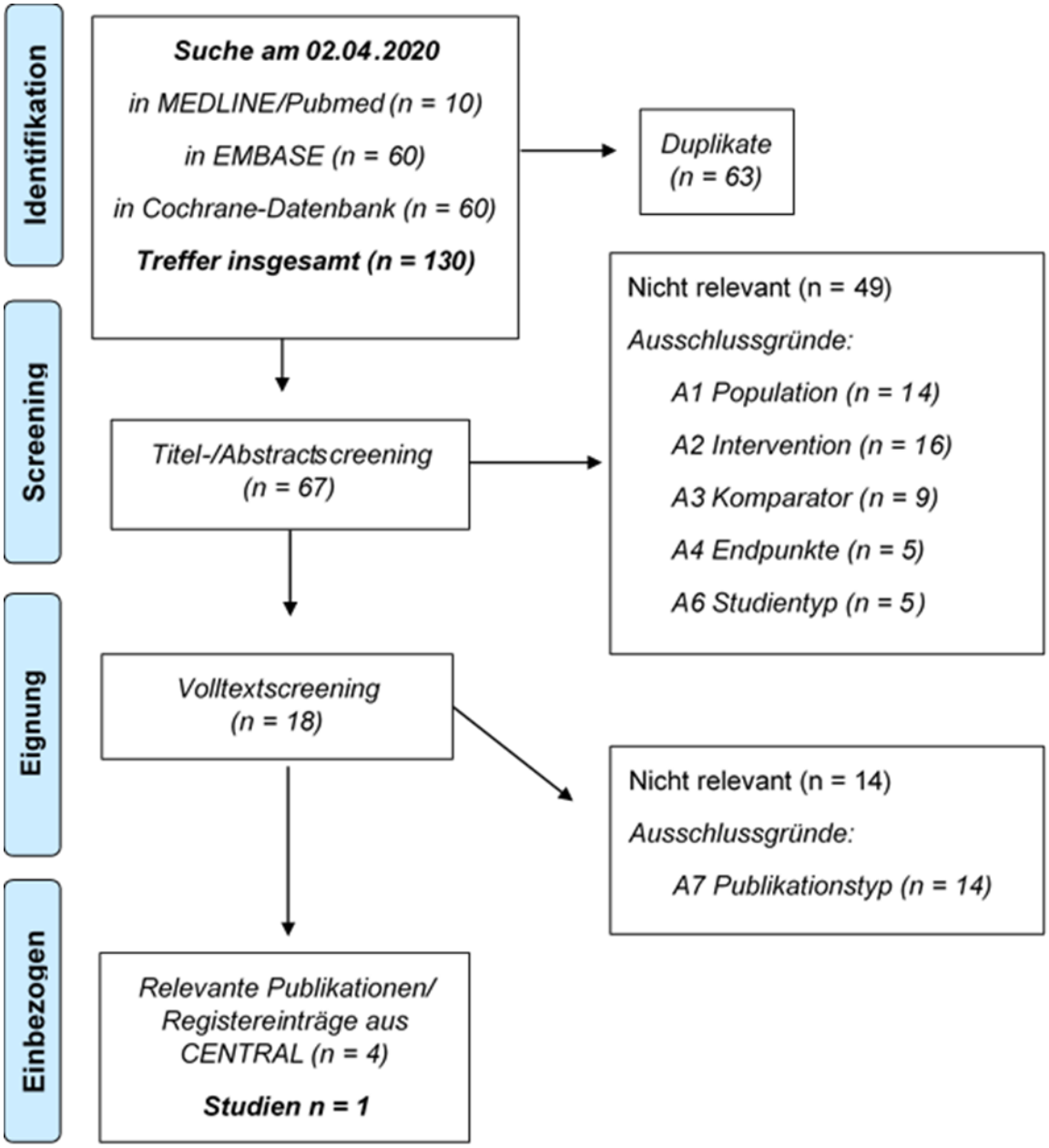


Abbildung 4.3-12: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Solriamfetol für den indirekten Vergleich

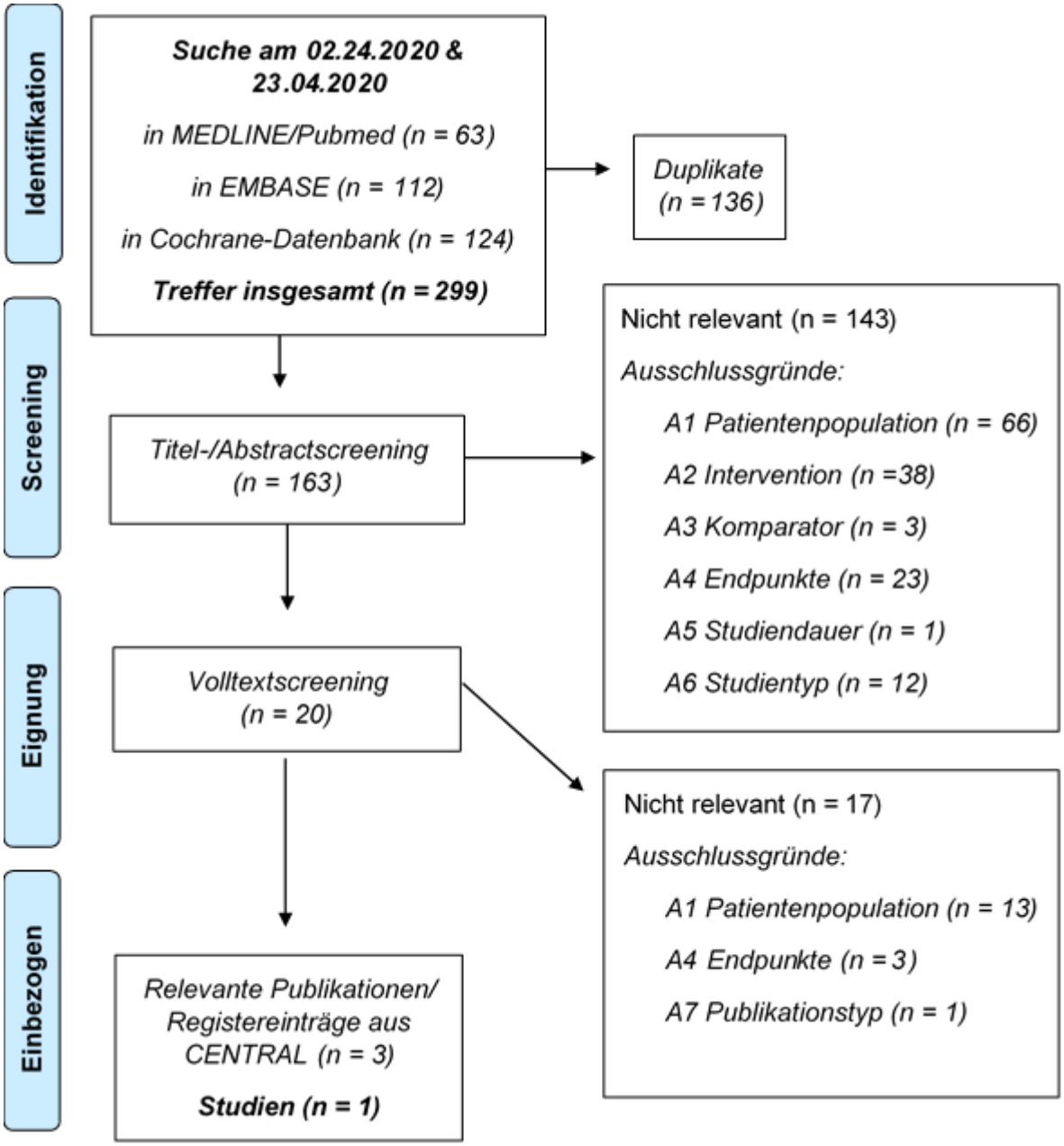


Abbildung 4.3-13: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Modafinil für den indirekten Vergleich

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Tabelle 4.3-73: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – Studien für den indirekten Vergleich

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
Solriamfetol				
14-002	clinicaltrials.gov [NCT02348593] [76] WHO ICTRP [NCT02348593] [77] [EUCTR2014-005487-15] [78] EU-CTR [EUCTR2014-005487-15] [79] PharmNet.Bund [2014-005487-15] [80]	Ja	Ja [72-75]	abgeschlossen
Modafinil				
OMC-SXB-22	clinicaltrials.gov. NCT00066170 [87] WHO ICTRP [NCT00066170] [88]	Ja	Ja [7, 86]	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4.3-76 *hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Studienregisterrecherche zur Identifizierung von RCTs für den indirekten Vergleich wurde am 19. Februar 2020 für das zbAM Solriamfetol und am 20.02.2020 für die zVT Modafinil in den Studienregistern Clinicaltrials.gov, ICTRP, EU-CTR und PharmNet.Bund und des Internetportals der EMA durchgeführt. Die anschließende Selektion erfolgte gemäß den in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander.

Über die Studienregisterrecherche konnte insgesamt zwei relevante Studie für den indirekten Vergleich identifiziert werden (siehe Tabelle 4.3-73), die in den Studienregistern gelistet ist. Es ergibt sich eine Trefferzahl von insgesamt sieben Registereinträgen.

4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4.3-71*) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

Tabelle 4.3-74: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien für den indirekten Vergleich

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4.3-74 *hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Suche nach Studien zu Solriamfetol ergab keine Treffer. Die Suche nach der zVT des zbAM gegenüber Placebo mit den Stichwörtern „Modafinil Placebo Narkolepsie" ergab 9 Treffer (alle Bereiche) inklusive 3 Treffern im Bereich Beschlüsse, 6 Treffern in der Kategorie Nutzenbewertungsverfahren und einem Treffer im Bereich Abschlussberichte.

Aus diesen Treffern auf der Webseite des G-BA wurden keine relevanten Studien zu Modafinil oder Solriamfetol in der betrachteten Patientenpopulation der Narkolepsie-Patienten ohne Kataplexie identifiziert.

Die Recherche wurde am 19.02.2020 durchgeführt.

4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Tabelle 4.3-75: Studienpool – Studien für den indirekten Vergleich

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung von Solriamfetol (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Studien mit Solriamfetol (placebo-kontrolliert)						
14-002	Ja	Ja	Nein	Ja [2]	Ja [73, 74, 76-80]	Ja [72, 75]
Studien mit Modafinil (placebo-kontrolliert)						
OMC-SXB-22	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja [85, 87, 88]	Ja [7, 86]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

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

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

Die Darstellung des Studiendesigns und der Studienpopulation der Patienten ohne Kataplexie der Studie 14-002 ist Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

Im Folgenden wird, die für den indirekten Vergleich relevante Studie zu Modafinil beschrieben.

Tabelle 4.3-76: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien für den indirekten Vergleich

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
OMC-SXB-22	RCT, Phase 3, doppelblind, doppel-dummy, parallel, placebo-kontrolliert	Erwachsene Narkolepsie Patienten mit oder ohne Kataplexie	N= 222 (Total ITT-Population) Arm A: 6 g/Tag Natriumoxybat für 4 Wochen anschließend 9 g/Tag für 4 Wochen + 1-3 Kapseln/Tag Placebo für Modafinil für 8 Wochen (n = 50) Arm B: 12 ml/Tag Placebo für Natriumoxybat für 4 Wochen und anschließend 18 ml/Tag Placebo für Natriumoxybat + 1-3 Kaspeln/Tag Placebo für Modafinil für 8 Wochen (n = 55) Arm C: 12 ml/Tag Placebo für Natriumoxybat für 4 Wochen und anschließend 18 ml/Tag Placebo für Natriumoxybat+ 200-600 mg/Tag Modafinil Kapseln für 8 Wochen (n = 63) Arm D: 6 g/Tag Natriumoxybat für 4 Wochen anschließend 9 g/Tag für 4 Wochen + 200-600 mg/Tag Modafinil Kapseln für 8 Wochen (n = 54) Patienten ohne Kataplexie (n = 127) Arm A: n=36 Arm B: n=23 Arm C: n=37 Arm D: n=31	- Screening/ Lead-In: 1-2 Wochen - Run-In: 2 Wochen - Behandlung: 8 Wochen	04/2003-11/2004 44 Zentren in den USA, Kanada, Tschechien, Frankreich, Deutschland, Niederlande, Schweiz, UK	Primärer Endpunkt: - Veränderung im 20 min MWT zu Visite 5 (Woche 8) Sekundärer Endpunkt: - Veränderung im ESS-Score zu Woche 8 - Veränderung der Krankheitsschwere mittels CGIs, CGIc - -Veränderung der wöchentlichen Schlafattacken zu Woche 8 - Totale Schlafzeit und Schlafphasen (N1, N2, N3, REM, non-REM) mittels PSG Sicherheit: An Visite 1 und 5 (Woche 8) - Körperliche Untersuchung - Vitalzeichen - Laborparameter - EKG - -Adverse Events während der gesamten Studie • AEs > 5% (ein Studienarm)

Tabelle 4.3-77: Demografische Daten der Studienpopulationen (Population ohne Kataplexie) – RCT für indirekte Vergleiche

	14-002			**OMC-SXB-22[1]**	
	Placebo	**75 mg JZP-110**	**150 mg JZP-110**	**Placebo**	**Modafinil**
N	29	28	28	23	37
Mittleres Alter (SD) in Jahren	33,1 (12,74)	37,0 (14,37)	38,0 (13,45)	40,7 (11,6)	40,1 (14,7)
Geschlecht, n (%)					
Männlich	14 (48,3)	11 (39,3)	7 (25,0)	11 (47,8)	16 (43,2)
Weiblich	15 (51,7)	17 (60,7)	21 (75,0)	12 (52,2)	21 (56,8)
Abstammung, n (%)					
Afroamerikanisch	6 (20,7)	6 (21,4)	5 (17,9)	4 (17,4)	3 (8,1)
Weiß	21 (72,4)	21 (75,0)	20 (71,4)	19 (82,6)	34 (91,9)
Andere	2 (6,9)	1 (3,6)	3 (10,7)	0	0
Mittlere Schlaf-Latenzzeit in min, n (40 min MWT)					
n	29	28	27		
Mittelwert (SD)	7,88 (5,790)	8,65 (4,759)	7,90 (5,418)	NR	NR
Median (min, max)	5,75 (0,6, 25,4)	9,44 (0,6, 19,8)	6,63 (0,9, 22,0)	NR	NR
Mittlere Schlaf-Latenzzeit in min, n (20 min MWT)					
n	29	28	27	23	37
Mittelwert (SD)	7,21 (4,57)	8,23 (4,27)	7,29 (4,51)	9,96 (6,46)	12,56 (5,62)
Median (min, max)	5,75 (0,6, 16,8)	8,75 (0,6, 16,5)	6,63 (0,9, 18,4)	NR	NR
ESS-Gesamtscore, n					
n	29	28	28	23	37
Mittelwert (SD)	16,3 (2,41)	16,4 (3,73)	16,5 (3,05)	12,7 (5,3)	13,8 (5,3)
Median (min, max)	16,0 (11, 20)	16,5 (10, 23)	17,0 (11, 22)	NR	NR

[1] Es sind die zwei von vier Studienarmen dargestellt, welche von Relevanz für den indirekten Vergleich sind.
ESS = Epworth Sleepiness Scale; N = Anzahl; NR = nicht berichtet; SD = Standardabweichung

Studie 14-002

Das Studiendesign und die demografischen Daten der Studienpopulation sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 detailliert beschrieben.

OMC-SBX-22

Das Design der Studie OMC-SXB-22 wird in Tabelle 4.6-5 gemäß CONSORT-Kriterien detailliert beschrieben.

Studiendesign

Bei der Studie OMC-SXB-22 handelt es sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde, doppel-dummy, multizentrische Phase 3 Studie. In Parallelgruppen wurden die Wirkstoffe Modafinil, Natriumoxybat, eine Kombinationstherapie der beiden Wirkstoffe und Placebo über einen Zeitraum von 8 Wochen miteinander verglichen.

Ein- und Ausschlusskriterien

Zur Teilnahme an der Studie waren erwachsene Patienten mit diagnostizierter Narkolepsie (nach ICSD Kriterien) unabhängig des Kataplexie Status berechtigt. Über einen Zeitraum von mind. 3 Monaten vor Beginn der Studie mussten Patienten Modafinil eingenommen haben, wobei mind. 1 Monat vor Beginn der Studie eine stabile Dosis eingenommen werden musste. Patienten mussten bereit sein, nach Ermessen des Arztes auf das Bedienen von Maschinen und das Autofahren zu verzichten.

Patienten, welche innerhalb 30 Tage vor Studienbeginn Gamma-Hydroxybutyrat oder Natriumoxybat eingenommen hatten, waren nicht zur Teilnahme an der Studie berechtigt. Weiterhin waren Patienten mit bestehendem Schlafapnoesyndrom oder anderen bestehenden, schweren Erkrankungen von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

Intervention und Randomisierung

Das doppel-dummy Design umfasst die Gabe von Placebo für Modafinil (Tablette) und/ oder Placebo für Natriumoxybat (Lösung zum Einnehmen). Die Patienten wurden auf 4 verschiedene Behandlungsarme randomisiert.

- Behandlungsarm A: Natriumoxybat Gruppe (Natriumoxybat 9 g + Placebo für Modafinil)

- Behandlungsarm B: Placebo Gruppe (Placebo für Natriumoxybat + Placebo für Modafinil)

- Behandlungsarm C: Modafinil Gruppe (Modafinil + Placebo für Natriumoxybat)

- Behandlungsarm D: Natriumoxybat 9 g+ Modafinil

In Abbildung 4.3-14 wird das Studiendesign der Studie OMC-SXB-22 beschrieben. Nach dem Screening (Visite 1) erfolgte eine 1-2-wöchige Lead-In Phase. In dieser Phase nahmen die Patienten Modafinil in ihrer etablierten Dosis ein. Es wurde ein Übernacht-Polysomnogramm (PSG) durchgeführt, gefolgt von einem Maintenance of Wakefulness Test (MWT), während die Patienten weiterhin die etablierten Dosen von Modafinil und anderen Begleitmedikamenten einnahmen, um die Ausgangswirksamkeit von Modafinil für die Behandlung des EDS zu beurteilen.

Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, traten in die zweiwöchige, einfach verblindete Run-In Phase ein. Hier nahmen die Probanden einfach verblindetes Modafinil in ihrer etablierten Dosis von 200-600 mg pro Tag ein und zusätzlich nachts die Placebo-Natriumoxybatlösung. Anschließend an die Run-In Phase wurden die Patienten auf die 4 Behandlungsgruppen randomisiert. Visite 4 erfolgte nach 4 Wochen des randomisierten Parts und zu Studienende (Woche 8) erfolgte Visite 5.

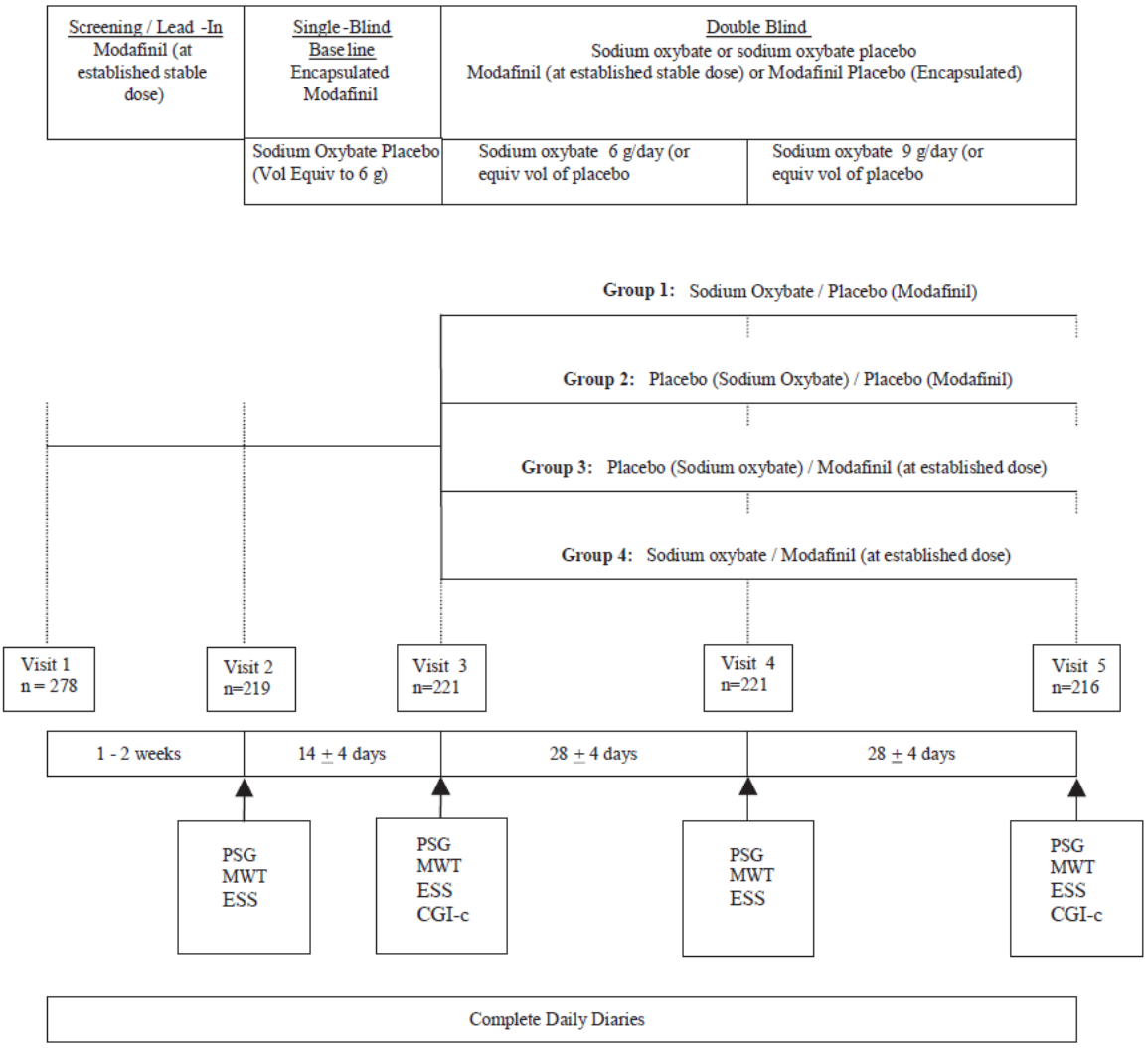


Abbildung 4.3-14: Studiendesign der Studie OMC-SXB-22.

Quelle: Black et al. 2006 [86]

Ziele der Studie und Endpunkte

Das Ziel der Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit von Natriumoxybat und Modafinil und der Kombination der beiden Wirkstoffe zur Behandlung der exzessive Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie-Patienten, die zuvor Modafinil eingenommen hatten.

Zur Bewertung der Wirksamkeit wurde als primärer Endpunkt die Veränderung im 20-minütigem MWT von Baseline zu Visite 5 formuliert.

Als sekundäre Endpunkte wurde die Veränderung im ESS Score zu Woche 8, die Veränderung der Krankheitsschwere mittels CGIs und CGIc, die Veränderung der wöchentlichen Schlafattacken zu Woche 8 und die totale Schlafzeit und Schlafphasen mittels PSG formuliert.

Sicherheitsdaten wurden an Visite 1 und 5 erhoben, dies schloss körperliche Untersuchungen, Vitalzeichen, Laborparameter und ein EKG mit ein. Auftretende Unerwünschte Ereignisse wurden während der gesamten Studie dokumentiert.

Statistische Analysen

Die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte basierte auf der ITT-Population und umfasste Patienten welche mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhielten und Messwerte zu Visite 3 (Baseline) und Visite 4/5 aufwiesen. Die Primäranalyse erfolgte mit Werten zu Visite 5. Fehlende Werte wurden mittels der LOCF Methode imputiert. Der MWT wurde mittels ANCOVA analysiert und der CGI-c mittels einer nicht-parametrischen ANCOVA. Auf Grund einer nicht-normalen Datenverteilung wurde der ESS und die Anzahl der wöchentlichen Schlafattacken mittels einer nicht-parametrischen ANCOVA Analyse, welche auf einer Rang-Transformation der Baseline und des Endpunkts beruht, durchgeführt. Es wurden zweiseitige T-Tests durchgeführt, und das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0,05$ getestet.

Unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb einer Behandlungsgruppe zusammengefasst und die Inzidenz wurde mittels Fisher's Exact Test verglichen.

Die Auswertung der Populationen der Probanden mit und ohne Kataplexie erfolgte als post-hoc Analyse. Dazu wurden die Patienten retrospektiv basierend auf ihrer Anamnese bezüglich der Kataplexie und der Einnahme anti-kataplektischer Medikamente außer Natriumoxybat und die Anwesenheit von SOREMPs in einem PSG nach Andlauer et al. identifiziert. Patienten die nicht als „mit Kataplexie" klassifiziert wurden, wurden der Gruppe „Narkolepsie ohne Kataplexie" zugeteilt [7].

Analysezeitraum

Die Studie startete im April 2003 und war final im November 2004 abgeschlossen. Der primäre Endpunkt wurde im Juli 2004 erreicht.

Studienpopulation

Insgesamt wurden 278 Patienten gescreent, von denen 231 Patienten auf die 4 Behandlungsarme randomisiert wurden. 222 Patienten bildeten die ITT Population (Narkolepsie Patienten mit und ohne Kataplexie). In der retrospektiven Analyse wurden 127 Probanden als „Narkolepsie ohne Kataplexie" und 95 Probanden als „Narkolepsie mit Kataplexie" klassifiziert. In der Population der Probanden mit der Diagnose Narkolepsie ohne Kataplexie waren 23 Patienten der Placebo-Gruppe zugeteilt und 37 Patienten der Modafinil-Gruppe zugeordnet. Diese Verteilung ist auf die Tatsache zurückzuführen, dass die

Randomisierung nicht nach An-/ beziehungsweise Abwesenheit von Kataplexie erfolgte und die Zuteilung retrospektiv erfolgte.

Demografische Daten und Patientencharakteristika

Insgesamt bildeten 222 Patienten die ITT Population ab, wobei mit 48,2 % Männern und 51,8 % Frauen ein ausgewogenes Geschlechterverhältnis vorlag. Die Mehrheit der Probanden (87,8 %) war weiß und das Durchschnittsalter lag bei 38,8 Jahren (± SD 14,6).

Der MWT Wert zu Visite 3 war zwischen den 4 Behandlungsgruppen mit Werten zwischen 9,74 bis 11,29 min vergleichbar. Der ESS Score war zu Visite 3 mit Werten zwischen 14,0 bis 16,0 war ebenfalls annähernd vergleichbar.

In der Population der Probanden ohne Kataplexie lag das durchschnittliche Alter bei 38,1 Jahren in der Placebo-Gruppe und bei 40,1 Jahren in der Modafinil-Gruppe. In beiden Gruppen war das Geschlechterverhältnis zugunsten der Frauen verschoben mit 52,2 % (Placebo-Gruppe) und 56,8 % (Modafinil-Gruppe). Die Mehrheit der Probanden war weiß (82,6 % in Placebo, 91,9% in Modafinil).

Der Baseline-MWT Wert war zwischen den 2 Behandlungsgruppen mit Werten von 9,96 min (SD 6,46) und 12,56 min (SD 5,62) leicht unterschiedlich. Der Baseline-ESS Score war mit Werten von 12,7 (SD 5,3) Punkten in der Placebo-Gruppe und 13,8 (SD 5,3) Punkten in der Modafinil-Gruppe vergleichbar.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie fand in 44 Zentren in Kanada, USA und Europa statt. Der Hauptanteil der Patienten war weiß, sodass das Patientenkollektiv für Patienten europäischer Abstammung repräsentativ ist. Es kann von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

Vergleichbarkeit der Studien

Behandlung (Brückenkomparator)

Die zu untersuchende Fragestellung betrifft den Zusatznutzen von Solriamfetol in der Population „Narkolepsie ohne Kataplexie“ gegenüber der durch den G-BA bestimmten zVT Modafinil. Für diese Fragestellung liegen keine direkt vergleichenden randomisierten kontrollierten Studien vor. Der pU legt aufgrund dessen einen adjustierten indirekten Vergleich vor, welcher Solriamfetol mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Modafinil über den Brückenkomparator Placebo vergleicht.

Hierfür zieht der pU nach Durchführung einer systematischen Literaturrecherche die Studie OMC-SXB-22 und 14-002 heran. Hierbei handelt es sich jeweils um randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studien der Phase 3. In beiden Studien waren ausschließlich erwachsene Teilnehmer eingeschlossen.

Die beiden Studien sind in Bezug auf den Brückenkomparator Placebo vergleichbar. Placebo für Modafinil wurde als identisch aussehende Tablette verabreicht, sodass keine Unterscheidung möglich war. Dies trifft auch für die Gabe von Placebo in der Studie zu Solriamfetol (Studie 14-002) zu. In der Studie OMC-SXB-22 nahmen die Patienten in der Placebo-Gruppe und der Modafinil-Gruppe eine Placebo-Lösung für Natriumoxybat ein. Dies führt aus Sicht des pU zu keinem relevanten Effekt, da beide Gruppen innerhalb der Studie das Placebo-Präparat einnahmen.

Patientenpopulation

Die Studie OMC-SXB-22 und 14-002 sind hinsichtlich der Studienpopulation ausreichend vergleichbar. Beide Studien schlossen Erwachsene Patienten mit oder ohne Kataplexie ein, welche eine Diagnose nach Kriterien des ICSD hatten. Die Randomisierung der Studie 14-002 war stratifiziert nach An- oder Abwesenheit von Kataplexie, im Unterschied zur Studie OMC-SXB-22, welche keine Stratifizierung aufwies. Die Patienten mit oder ohne Kataplexie wurden retrospektiv anhand der vorliegenden Daten zur Anamnese, vorhergehender antikataplektischer Medikation außer Natriumoxybat, Präsenz von SOREMPs in einem Übernacht-PSG nach Andlauer et al. identifiziert. Patienten, die nicht als „mit Kataplexie“ klassifiziert wurden, wurden der Gruppe „ohne Kataplexie“ zugeordnet. Diese Aufhebung der Randomisierungssequenz führte nicht dazu, dass sich die beiden Gruppen in ihren Baseline-Charakteristika maßgeblich unterschieden. Das mittlere Alter in der Population mit Kataplexie betrug 39,2 Jahre (SD 15,8), in der Population ohne Kataplexie 38,1 Jahre (SD 18,7). In der Population mit Kataplexie war ein Anteil von 45,3 % Frauen, in der Population ohne Kataplexie 56,7 %. Der größte Anteil der Probanden der Population mit Kataplexie war weißer Abstammung (83,2 %), was auch in der Population ohne Kataplexie der Fall war (91,3 %).

Im Vergleich der Population ohne Kataplexie waren die Merkmale Alter, Geschlecht und Rasse innerhalb und zwischen den Studien in der Population der Patienten ohne Kataplexie vergleichbar. In der Studie OMC-SXB-22 wurden Patienten mit einem mittleren Alter von 40,7 Jahren (SD 11,6, Placebo) bzw. 40,1 Jahren (SD 14,7 Modafinil) untersucht. In der Studie 14-002 lag das mittlere Alter in den Studienarmen Placebo bei 33,1 (SD 12,74), 75 mg JZP-110 bei 37,0 (SD 14,3) und 150 mg JZP-110 bei 38,0 Jahren (SD 13,0). In der Studie OMC-SXB-22 wurden hauptsächlich Frauen (56,7 %, Placebo 52,2 %, Modafinil 56,8 %) untersucht. Dies gilt auch für die Studie 14-002, in der mehr Frauen als Männer eingeschlossen waren (Placebo 51,7 %, 75 mg JZP-110 60,7 %, 150 mg JZP-110 75,0 %). In beiden Studien wurden hauptsächlich Probanden weißer Abstammung untersucht. In der Studie OMC-SXB-22 war hier der Anteil mit gesamt 91,3 % etwas höher als in der Studie 14-002 mit 71,4-75 % in den drei Studienarmen.

Die Probanden der Studie OMC-SXB-22 und der Studie 14-002 wiesen hinsichtlich ihres Krankheitsstatus einen unterschiedlichen Baseline-Wert der Schlaf-Latenz-Zeit mittels 20 min MWT und der subjektiv empfunden EDS erfasst mittels ESS auf. Der MWT betrug in der Placebo-Gruppe in OMC-SXB-22 im Mittel 9,96 Minuten (SD 6,46) und mit Modafinil im Mittel 12,6 Minuten (SD 5,6). Probanden der Studie 14-002 zeigten etwas niedrigere Baseline-Werte im 20 min MWT zwischen 7,21-8,23 Minuten. Der ESS-Score betrug dabei im Mittel 16,3 (SD 2,4 Placebo), 16,4 (SD 3,7, 75 mg JZP-110) und 16,5 Punkte (SD 3,1, 150 mg JZP-110). In der Studie OMC-SXB-22 lag der Baseline-ESS Wert etwas niedriger mit 12,7 (SD 5,3) Punkten in der Placebo-Gruppe und der Modafinil-Gruppe im Mittel mit 13,8 (SD 5,3) Punkten. Die Unterschiede im MWT und ESS zwischen den beiden Studien könnten damit zusammenhängen, dass in die Studie OMC-SXB-22 vorbehandelte Patienten ohne echte wash out Phase eingeschlossen worden sind. Über die Einschätzung des Krankheitsstatus zu Baseline, ermittelt mittels CGIs liegen für die Population ohne Kataplexie in OMC-SXB-22 keine Daten vor.

Studiendauer

Die Laufzeit der Studien unterscheidet sich dahingehend, dass die Studie OMC-SBX-22 über 8 Wochen lief und die Studie 14-002 über 12 Wochen. In der Studie 14-002 erfolgte die Erhebung des Endpunktes Veränderung des ESS-Scores neben dem Studienende auch zu Woche 8, sodass ein Vergleich mit identischer Studiendauer möglich ist.

Versorgungskontext

Bei der Studienplanung wurden beide RCTs als multizentrische, internationale Studien angelegt. In beiden Studien waren Zentren aus Deutschland und anderen europäischen Ländern wie z. B. Frankreich beteiligt. Aus Sicht des pU ist die regionale Übertragbarkeit der Ergebnisse der Einzelstudien – und damit auch der Ergebnisse des indirekten Vergleichs – auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet. Die Studie war durch die Beteiligung von Zentren beispielsweise in Frankreich, hinreichend für eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Deutschland konzipiert.

Patientenrelevante Endpunkte

Für folgende in beiden Studien 14-002 und OMC-SXB-22 als patientenrelevant identifizierte Endpunkte werden Analysen des indirekten Vergleiches durchgeführt und für die Zusatznutzenableitung herangezogen.

- ESS-Score Veränderung zu Woche 8

- Verträglichkeit der untersuchten Therapie anhand der Art und Häufigkeit von UE.

Da der Endpunkt Schlaflatenzzeit mittels MWT in beiden Studien als primärer Endpunkt definiert war und der MWT von klinischer Relevanz ist, werden die Ergebnisse des indirekten Vergleichs ergänzend dargestellt.

Insgesamt zeigt sich über beide Studien ein homogenes Set patientenrelevanter Endpunkte. Die Schlaflatenzzeit war in beiden Studien als primärer Endpunkt definiert. Entsprechend war die Fallzahlplanung beider Studien auf diesen Endpunkt ausgerichtet.

Soweit sich die Operationalisierung der Endpunkte zwischen den Studien unterschied, wurde dies im Rahmen der Analysen berücksichtigt. Die Operationalisierung des MWT unterschied sich zwischen beiden Studien bzgl. der Länge des Tests (20 min vs. 40 min.). Dies wurde im Rahmen des indirekten Vergleichs beachtet, indem die patientenindividuellen Messwerte des 40 min MWT der Studie 14-002 auf 20 min zensiert wurde, um vergleichbare Daten zu dem Endpunkt in der Studie OMC-SXB-22 zu erhalten.

Zusammenfassung

Die beiden Studien weisen vergleichbare Strukturmerkmale hinsichtlich des Brückenkomparators, der Studiendauer, der Studienpopulation und der Operationalisierung der patientenrelevanten Endpunkte ESS und Sicherheit auf. Wesentliche Unterschiede bestehen hinsichtlich der Baseline-Werte der Tagesschläfrigkeit (ESS und MWT), da die Probanden der Studie OMC-SXB-22 vorbehandelt waren und keine echte wash out Phase stattfand. Die Probanden der Studie 14-002 wiesen diese wash out Phase auf und starteten mit ihrem Ausgangswert der EDS ohne Behandlung. Angesichts der Tatsache, dass die Studie OMC-SXB-22 die einzig verfügbare Evidenz darstellt, welche die Wirksamkeit von Modafinil getrennt für Probanden ohne Kataplexie untersuchte, ist es aus Sicht des pU adäquat einen indirekten Vergleich zu Solriamfetol durchzuführen. Die Bewertung erfolgt unter Einbezug der möglichen Verzerrung der zugrundeliegenden Studien.

4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotential auf Studienebene

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

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

Tabelle 4.3-78: Verzerrungspotential auf Studienebene – RCT für den indirekten Vergleich

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
14-002	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig
OMC-SBX-22	Unklar	Unklar	Ja	Ja	Ja	Nein	niedrig

Die Studie 14-002 wurde als randomisierte doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie durchgeführt. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat, durch Verwendung einer zentralen Randomisierung über ein Interactive Voice Response System (IVRS) oder ein Interactive Web Response System, erzeugt. Zur Gewährleistung der Verblindung wurden die verschiedenen Wirkstoffe (Solriamfetol, Placebo) als blickdichte Kapseln bereitgestellt, die in ihrem Aussehen absolut identisch waren. Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren somit in der Studie verblindet. Die Patientenpopulationen der verschiedenen Behandlungsarme waren hinsichtlich wichtiger Faktoren wie Alter, Geschlecht und krankheitsspezifische Charakteristika vergleichbar. Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte basierte auf der mITT-Population. Diese Population schloss Probanden ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten und Baseline-Bewertungen sowie mindestens 1 post-Baseline-Bewertung des MWT oder ESS hatten. Das ITT-Prinzip wurde bei der Auswertung adäquat umgesetzt. Es wurden weniger als 5 % der Patienten aus der mITT-Population ausgeschlossen, welche nur eine Dosis des Studienmedikamentes erhielten und die Auswertung der Patienten erfolgte entsprechend ihrer Gruppenzuteilung. Fehlende Daten von ausgeschiedenen Patienten wurden mit dem Mixed-Effect Model with Repeat Measures (MMRM) ausgewertet. Als Sensitivitätsanalyse diente eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) und fehlende Daten wurden mittels LOCF imputiert. Der Patientenfluss der Studie ist transparent und nachvollziehbar. Daher wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die Studie OMC-SXB-22 wurde als randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie durchgeführt. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist unklar. Die Probanden und das Studienpersonal waren verblindet. Modafinil und Placebo für Modafinil wurden in identisch aussehenden Laktose-gefüllten Gelatine-Kapseln zur Verfügung gestellt. Das Natriumoxybat-Placebo bestand aus einer Natrium-Citrat-Lösung, welches äquimolar hinsichtlich des Natriumgehalts von Natriumoxybat war und keine Unterscheidung ermöglichte. In der Auswertung wurde das ITT Prinzip adäquat umgesetzt, da die ITT-Population nur Probanden einschloss, die mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes erhielten und Wirksamkeitsdaten zu Baseline (Besuch 3), Besuch 4 (Woche 4) und/oder Besuch 5 (Woche 8) lieferten. Fehlende Daten von ausgeschiedenen Patienten wurden für die Analysen des ESS und MWT mit einem LOCF-Modell ersetzt. Der Patientenfluss der Studie ist transparent und nachvollziehbar.

Da die Randomisierung nicht stratifiziert nach An- oder Abwesenheit von Kataplexie erfolgte, handelt es sich bei der Auswertung der Population ohne Kataplexie um eine post-hoc Analyse. Die Auswertung der Studiendaten erfolgte in der post-hoc Analyse basierend auf der ITT-Population und mit adäquaten statistischen Methoden und entsprechender Adjustierung; fehlende Werte zu Studienende wurden mit der Methode LOCF ersetzt. Daher wird die Auswertung als adäquat erachtet. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist nicht zu vermuten. Da die Patientenpopulation in der Studie vorbehandelt war und keine wash out Phase stattfand, ist unklar, ob dies zu einer relevanten Verzerrung führen könnte. Das Verzerrungspotential der Studie OMC-SXB-22 wird insgesamt als niedrig eingestuft, bei dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse hingegen als hoch.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4.3-79: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Morta-lität	Morbidität	Gesundheits-bezogene Lebens-qualität	Unerwünschte Ereignisse
14-002	Nein	Schlaf-Latenzzeit mittels MWT ESS-Score	Nein	• Gesamtrate aller UEs (TEAEs) • TEAEs nach PT, die bei mind. 5% der Patienten aufgetreten sind
OMC-SXB-22	Nein	Schlaf-Latenzzeit mittels MWT ESS-Score	Nein	• Gesamtrate aller UEs (TEAEs) • TEAEs nach PT, die bei mind. 5% der Patienten aufgetreten sind

ESS = Epworth Sleepiness Scale; MWT = Maintenance of Wakefulness Test; PT = Preferred Term; TEAE = treatment emergent adverse event

4.3.2.1.3.1 ESS-Gesamtscore – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4.3-80: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	JZP-110 75 mg	JZP-110 150 mg	Modafinil	Placebo
1	14-002	●	●		●
2	OMC-SXB-22			●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

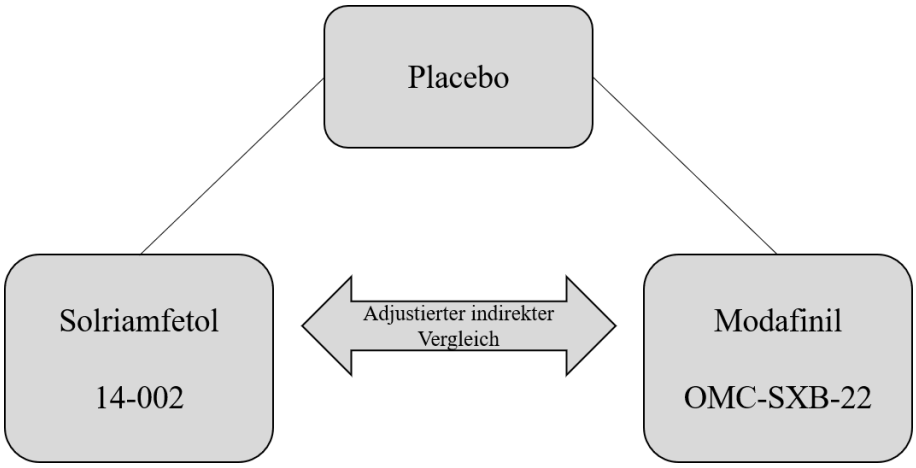


Abbildung 4.3-15: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt ESS-Gesamtscore

Die Netzwerkstruktur beinhaltet die Studie 14-002 mit der Intervention Solriamfetol 75 mg und 150 mg, sowie den Brückenkomparator Placebo aus den Studien 14-002 und OMC-SXB-22. Der Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Modafinil erfolgt mittels der Studie OMC-SXB-22 über den Brückenkomparator Placebo. Da Modafinil in der Studie OMC-SXB-22 in verschiedenen Dosierungen (200-600 mg) eingesetzt werden konnte, wird ein indirekter Vergleich gegenüber Modafinil mit der kombinierten JZP-110 Gruppe (75 mg und 150 mg) gegenüber Placebo vorgenommen. Die Netzwerkstruktur gilt für alle nachfolgenden Endpunkte und wird daher nur in diesem Abschnitt erläutert.

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

Tabelle 4.3-81: Operationalisierung von ESS-Gesamtscore – indirekter Vergleich

Studie	Operationalisierung
14-002	Die Operationalisierung ist in Tabelle 4.3-12 beschrieben. **Statistische Analysen (Post-hoc)** Die in diesem Abschnitt zusätzlich dargestellte kombinierte Gruppe JZP-110 umfasst die Dosis 75 mg JZP-110 und 150 mg JZP-110. Die dargestellten Analysen erfolgten basierend auf der im CSR genannten Definition für die kombinierte Gruppe JZP-110 unter Ausschluss der Dosis 300 mg JZP-110.
OMC-SXB-22	Die Operationalisierung erfolgte nach Johns (1991) [38]. Der ESS Fragebogen wurde dementsprechend wie in der Studie 14-002 eingesetzt. **Untersuchungszeitpunkte** Der ESS wurde zu Baseline, Woche 4 und 8 (oder bei vorzeitigem Beenden der Studie) erhoben. **Statistische Analysen** Die Analyse des ESS beruhte auf der ITT Population. Dies schloss alle Patienten ein, welche mind. eine Dosis des Studienmedikaments doppel-verblindet erhalten hatten und Messwerte zu Baseline und mind. 1 Post-Baseline Messung besaßen. Die statistische Analyse erfolgte mittels Kovarianzanalyse adjustiert für die Faktoren Behandlungsgruppe, gepoolter Ort, Baseline-ESS oder Schlaflatenz. Fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert. Der paarweise Vergleich von Modafinil allein gegenüber Placebo beinhaltete keine Adjustierung für multiple Vergleiche. Zusätzliche Analysen für den indirekten Vergleich: Da die Standardabweichungen der mittleren Differenz der Veränderung zu Baseline der einzelnen Studienarme in der Publikation von Black et al. 2016 nicht angegeben waren, wurden diese wie folgt berechnet: - Imputation der Standardabweichung nach Anweisung der Cochrane Collaboration [89]. Für beide Studienarme wurde die imputierte Standardabweichung verwendet. - Berechnung der Konfidenzintervalle basierend auf der Standardformel: $KI_{95\,\%} = \bar{x} \pm 1{,}96 * SE$ $\bar{x}$ = Mittelwertdifferenz, SE = Standardfehler

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

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

Tabelle 4.3-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ESS-Gesamtscore in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
14-002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
OMC-SXB-22	niedrig	ja	ja	ja	unklar	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ESS der Studie 14-002 wird wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 beschrieben als niedrig eingestuft. Die zusätzlich durchgeführten Analysen der kombinierten JZP-110 Gruppe (75 mg und 150 mg JZP-110) erfolgte gemäß den Angaben im SAP zur kombinierten JZP-110 Gruppe unter Ausschluss der 300 mg Behandlungsgruppe. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

Das Verzerrungspotenzial Endpunkts ESS der Studie OMC-SXB-22 wird als niedrig eingestuft. Die Probanden und das Studienpersonal waren verblindet und das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Da die Randomisierung nicht nach An- oder Abwesenheit von Kataplexie stratifiziert war, handelt es sich bei der Auswertung der Population ohne Kataplexie um eine post-hoc Analyse, die mit adäquaten statistischen Methoden vorgenommen wurde. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung Es ist unklar, ob die Vorbehandlung der Patienten mit Modafinil zu einer Verzerrung der Ergebnisse führte. [7].

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

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien zwischen Solriamfetol und dem Vergleichswirkstoff Modafinil vor. Die Zusatznutzenbewertung von Solriamfetol wird anhand eines adjustierten indirekten Vergleiches über den Brückenkomparator "Placebo" durchgeführt. Eine Prüfung der Konsistenz der Ergebnisse aus direkten und indirekten Vergleichen, oder innerhalb eines indirekten Vergleiches mit komplexer Netzwerkstruktur entfällt daher.

Ergebnisse zu Solriamfetol

Für den indirekten Vergleich wurden die Ergebnisse des Endpunktes ESS Score – Veränderung von Woche 8 zu Baseline der kombinierten JZP-110 Gruppe (75 mg JZP-110 und 150 mg JZP-110) herangezogen. Eine Übersicht der beobachteten Werte und der Veränderung von Baseline zu Woche 8, sowie die Ergebnisse der Primäranalyse mittels MMRM der einzelnen Behandlungsarme und der kombinierten JZP-110 Gruppe sind in Tabelle 4.3-83 zusammengefasst. Für die kombinierte JZP-110 Gruppe ergibt in der Primäranalyse eine Veränderung von Woche 8 zu Baseline LSM = -4,4 Punkten (SE 0,63). Für Placebo beträgt die LSM = -2,1 Punkte (SE 0,91). Die Primäranalyse der Gruppe kombiniertes JZP-110 vs. Placebo zeigt eine signifikanten LSM Differenz von -2,3 Punkten (95 % KI -4,5, -0,2, p = 0,0367).

Tabelle 4.3-83: Ergebnisse für Endpunkt ESS-Score Veränderung Woche 8 zu Baseline aus RCT 14-002 für indirekte Vergleiche

Zeitpunkt Behandlung	**Beobachtete Werte**						**Veränderung zu Baseline**			**Primäranalyse MMRM[a]**		
	Baseline			**Woche 8**						**JZP-110 vs. Placebo**		
	n	**Mittelwert (SD)**	**Median (min, max)**	**n**	**Mittelwert (SD)**	**Median (min, max)**	**n**	**Mittelwert (SD)**	**Median (min, max)**	**LSM (SE)**	**LSM Differenz (95 % KI)**	**p-Wert[1]**
Woche 8												
Placebo (N=29)	29	16,3 (2,41)	16,0 (11, 20)	26	14,4 (4,10)	14,5 (4, 21)	26	-2,1 (4,12)	-1,0 (-14, 4)	-2,1 (0,91)		
75 mg JZP-110 (N=28)	28	16,4 (3,73)	16,5 (10, 23)	24	12,8 (5,27)	13,5 (3, 24)	24	-4,0 (4,65)	-3,5 (-14, 4)	-3,9 (0,94)	-1,7 (-4,3, 0,8)	0,1842
150 mg JZP-110 (N=28)	28	16,5 (3,05)	17,0 (11, 22)	26	11,3 (4,82)	12,0 (4, 20)	26	-5,3 (5,36)	-5,0 (-15, 6)	-4,9 (0,92)	-2,8 (-5,4, -0,2)	**0,0332**
komb, JZP-110[b] (N=56)	56	16,5 (3,37)	17,0 (10, 23)	50	12,0 (5,05)	12,5 (3, 24)	50	-4,7 (5,03)	-4,0 (-15, 6)	-4,4 (0,63)	-2,3 (-4,5, -0,2)	**0,0367**

[a] Post-hoc-Analyse; Mixed-effect model with repeated measures (MMRM) mit Veränderung von Baseline als die Zielgröße und den Faktoren Besuch, Behandlung, Behandlung*Besuch, Baseline als Kovariate und unstrukturierter Varianz-/Kovarianz Struktur.
[b] Das kombinierte JZP-110 umfasst die Dosis 75 mg und 150 mg JZP-110
KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean; mITT = modified Intent-To-Treat; MWT = Maintenance of Wakefulness Test; N = Anzahl an Probanden in der Behandlungsgruppe, n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am jeweiligen Besuch; NA = nicht zutreffend; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler;

Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: 14-002 zusätzliche Analyse ITC Primäranalyse und Veränderung ESS, kombiniert, Population ohne Kataplexie

Ergebnisse zu Modafinil

Aus der Studie OMC-SXB-22 liegen Daten zur Veränderung des ESS-Scores von Baseline zu Woche 8 (Differenz) und die p-Werte der primären Analyse vor. Fehlende Daten zur Standardabweichung wurden nach Anleitung der Cochrane-Collaboration imputiert und für beide Behandlungsarme übernommen. Die mittlere Differenz und die 95 % KIs wurden basierend auf den vorliegenden Daten berechnet.

Die Ergebnisse des Endpunktes ESS-Score sind in Tabelle 4.3-84 in der Übersicht dargestellt. In der Placebo-Gruppe und der Modafinil-Gruppe ist in der Differenz von Baseline zu Woche 8 eine Verschlechterung im ESS-Score von +0,8 Punkten (SD -6,557) in Placebo und +0,3 Punkten (SD -6,557) in der Modafinil-Gruppe vorhanden. Die primäre Analyse von Modafinil vs. Placebo ergibt eine numerische mittlere Differenz von -0,5 Punkten (95 % KI -3,91, 2,91; p = 0,775). Die stärkere Verschlechterung in der Placebo-Gruppe resultiert vermutlich aus dem Entzugsdesign der Studie.

Tabelle 4.3-84: Ergebnisse für Endpunkt ESS-Score Woche 8 aus RCT OMC-SXB-22 für indirekte Vergleiche (ITT-Population)

	Veränderung Baseline zu Woche 8[a]				Analyse	
Behandlung	**n**	**Differenz**	**SE**	**SD**	**Modafinil vs. Placebo (95% KI)**	**p-Wert**
Placebo (N=23)	23	0,8	-1,74[b]	-6,557[b]		
Modafinil (N=37)	37	0,3	-1,74[b]	-6,557[b]	-0,5 (-3,91, 2,91)[c]	0,775[d]

[a] LOCF, Kovarianzanalyse adjustiert für die Faktoren Behandlungsgruppe, gepoolter Ort, Baseline-ESS oder Schlaflatenz;
[b] SE- & SD-Imputation nach Anleitung der Cochrane-Collaboration. Für Placebo wurde die Standardabweichung der Behandlungsgruppe angenommen [89]
[c] Das zweiseitige 95 % KI der mittleren Differenz wurde mit der Standardformel berechnet.
[d] Entnommen aus Black et al. 2016

ESS = Epworth Sleepiness Scale; ITT = Intent-To-Treat; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl an Probanden in der Behandlungsgruppe, n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am jeweiligen Besuch; NA = nicht zutreffend; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler;

Quelle: Black et al. 2016 [7]

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Der indirekte Vergleich wurde aus Gründen der Vergleichbarkeit mit der kombinierten JZP-110 Gruppe vs. Modafinil durchgeführt.

Im indirekten Vergleich der Ergebnisse des ESS-Scores (Veränderung Baseline zu Woche 8) von komb. JZP-110 vs. Modafinil über den Brückenkomparator Placebo ergibt sich eine mittlere Differenz von -1,80 (95 % KI -5,83, 2,23). Somit ist JZP-110 in der Reduktion des ESS-Scores Modafinil numerisch überlegen. Es ergibt sich keine statistisch signifikante Differenz (Tabelle 4.3-85). Somit weist Solriamfetol eine mindestens vergleichbare Effektivität in der Reduktion des ESS-Scores zu Woche 8 auf.

Tabelle 4.3-85: Ergebnisse für den Endpunkt ESS-Score zu Studienende - indirekter Vergleich JZP-110 komb vs. Modafinil

14-002 JZP-110	**OMC-SXB-22 Modafinil**	**Indirekter Vergleich**
Behandlungsdifferenz vs. Placebo	**Behandlungsdifferenz vs. Placebo**	**Mittlere Differenz 95 % KI**
Baseline zu Woche 8 (95 % KI)	**Baseline zu Woche 8 (95 % KI)**	
Indirekter Vergleich JZP-110 komb vs. Modafinil (1)		
-2,3 (-4,5, -0,2)	-0,5 (-3,91, 2,91)	-1,80 (-5,83, 2,23)
(1) Nach Bucher et al.		

4.3.2.1.3.2 Schlaflatenzzeit mittels 20 min MWT – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4.3-86: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	JZP-110 75 mg	JZP-110 150 mg	Modafinil	Placebo
1	14-002	●	●		●
2	OMC-SXB-22			●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.1

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

Tabelle 4.3-87: Operationalisierung von 20 min MWT – indirekter Vergleich

Studie	Operationalisierung
14-002	Die Operationalisierung ist in Tabelle 4.3-21 beschrieben. **Statistische Analysen (Post-hoc)** Der MWT wurde wie im CSR beschrieben als 40-minütiger MWT durchgeführt und nach SAP ausgewertet. Für den indirekten Vergleich wurden die patientenindividuellen Messwerte des 40 min MWT auf 20 min zensiert, um vergleichbare Daten zu dem Endpunkt der Studie OMC-SXB-22 zu erhalten. Die statistische Analyse der so zensierten Daten erfolgte basierend auf der mITT-Population und genauso wie die primäre Analyse für die Patienten ohne Kataplexie, d.h. mit einem MMRM-Model mit Veränderung von Baseline als Zielgröße und den Faktoren Besuch, Behandlung, Behandlung*Besuch, Baseline als Kovariate und unstrukturierter Varianz-/Kovarianz Struktur. Die in diesem Abschnitt zusätzlich dargestellte kombinierte Gruppe JZP-110 umfasst die Dosis 75 mg JZP-110 und 150 mg JZP-110. Die dargestellten Analysen erfolgten basierend auf der im CSR genannten Definition für die kombinierte Gruppe JZP-110 unter Ausschluss der Dosis 300 mg JZP-110.

OMC-SXB-22	Die MWT begann etwa um 10.00 Uhr und bestand aus vier 20-minütigen Tests im Abstand von 2 Stunden. Die Patienten wurden aufgefordert, sich in einem ruhigen, schwach beleuchteten Schlafzimmer zurückzulehnen und wurden angewiesen, so lange wie möglich wach zu bleiben. Die Studie wurde nach Beginn des Schlafs oder nach 20 Minuten, wenn kein Schlaf eintrat, beendet. Der Schlafbeginn wurde mit einer Standard-PSG aufgezeichnet und war definiert als drei aufeinanderfolgende Perioden von 30 Sekunden im Schlafstadium 1 oder 30 Sekunden im Schlafstadium 2, 3, 4 oder im Schlaf mit rapid eye movement (REM). **Untersuchungszeitpunkte** Der MWT wurde zu Baseline, Woche 4 und 8 (oder bei vorzeitigem Beenden der Studie) erhoben. **Statistische Analysen** Die Analyse des ESS beruhte auf der ITT Population. Dies schloss alle Patienten ein, welche mind. eine Dosis des Studienmedikaments doppelverblindet erhalten hatten und Messwerte zu Baseline (Visite 3) und mind. 1 Post-Baseline Messung besaßen. Fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert. Der sekundäre paarweise Vergleich von Modafinil allein gegenüber Placebo beinhaltete keine Anpassung für Mehrfachvergleiche. Zusätzliche Analysen für den indirekten Vergleich: Da die Standardabweichungen der mittleren Differenz der Veränderung zu Baseline der einzelnen Studienarme in der Publikation von Black et al. 2016 nicht angegeben waren, wurden diese wie folgt berechnet: - Imputation der Standardabweichung nach Anweisung der Cochrane Collaboration [89]. Für beide Studienarme wurde die imputierte Standardabweichung verwendet. - Berechnung der Konfidenzintervalle basierend auf der Standardformel: $KI_{95\,\%} = \bar{x} \pm 1{,}96 * SE$ $\bar{x}$ = Mittelwertdifferenz, SE = Standardfehler

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

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

Tabelle 4.3-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 20 min MWT in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
14-002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
OMC-SXB-22	niedrig	ja	ja	ja	unklar	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts 20 min MWT der Studie 14-002 wird als niedrig eingestuft. Die Analysen basieren auf der mITT-Population der Teilpopulation der Probanden ohne Kataplexie. Die Zensierung der Daten des 40 min MWT auf den 20 min MWT erfolgte auf Patientenebene und die primäre Analyse wurde, wie im SAP für den 40 min MWT beschrieben, durchgeführt. Die zusätzlich durchgeführten Analysen der kombinierten JZP-110 Gruppe (75 mg und 150 mg JZP-110) erfolgte gemäß den Angaben im SAP zur kombinierten JZP-110 Gruppe unter Ausschluss der 300 mg Behandlungsgruppe. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden. Es ergeben sich keine sonstigen Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Das Verzerrungspotenzial Endpunkts 20 min MWT der Studie OMC-SXB-22 wird als niedrig eingestuft. Die Probanden und das Studienpersonal waren verblindet und das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Da die Randomisierung nicht nach An- oder Abwesenheit von Kataplexie stratifiziert war, handelt es sich bei der Auswertung der Population ohne Kataplexie um eine post-hoc Analyse, die mit adäquaten statistischen Methoden vorgenommen wurde. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung Es ist unklar, ob die Vorbehandlung der Patienten zu einer Verzerrung der Ergebnisse führte [7].

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Schlaflatenzzeit mittels 20 min MWT für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse zu Solriamfetol

In Tabelle 4.3-89 sind die Ergebnisse des Endpunktes Schlaflatenzzeit mittels 20 min MWT (post-hoc) aus der Studie 14-002 dargestellt. Die primäre MMRM-Analyse von Baseline zu Woche 4 und Woche 12 wurde mit der mITT-Population (Population Probanden ohne Kataplexie) durchgeführt. Die Ergebnisse der Analyse zeigen eine statistisch signifikante, dosisabhängige Verbesserung zugunsten der JZP-110 Dosisgruppen bereits zu Woche 4 mit LSM (SE)-Werten von 1,31 (0,847) Minuten in Placebo, 3,77 (0,854) Minuten in 75 mg JZP-110, 6,10 (0,883) Minuten und 5,69 in der 150 mg JZP-110 Dosisgruppe . Diese Differenz ist im Vergleich zu Placebo für die 75 mg, 150 mg und die kombinierte JZP-110 Gruppe mit LSM Differenz von 2,46 Minuten (95 % KI 0,07, 4,84; p=0,0437), 4,79 Minuten (95 % KI 2,36, 7,21; p = 0,0002) und 3,60 Minuten (95 % KI 1,58, 5,61; P=0,0007) statistisch signifikant. Die Verbesserung im der Schlaflatenzzeit bleibt konstant bis zu Studienende mit einer LSM-Differenz zu Placebo mit 2,42 Minuten (95 % KI -0,32, 5,15) für 75 mg JZP-110, 4,94 Minuten (95 % KI 2,27, 7,62; p=0,0004) für 150 mg JZP-110 und 3,76 Minuten (95 % KI 1,45, 6,08; p = 0,0018) für die kombinierte Gruppe.

Tabelle 4.3-89: Ergebnisse für Schlaflatenzzeit mittels 20 min MWT aus der Studie 14-002 für indirekte Vergleiche (mITT-Population, Probanden ohne Kataplexie)

Zeitpunkt Behandlung	Beobachtete Werte						Veränderung zu Baseline			Primäranalyse MMRM[a]		
	Baseline			Woche 4 / 12						JZP-110 vs. Placebo		
	n	Mittelwert (SD)	Median (min, max)	n	Mittelwert (SD)	Median (min, max)	n	Mittelwert (SD)	Median (min, max)	LSM (SE)	LSM Differenz (95% KI)	p-Wert[1]
Woche 4												
Placebo (N=29)	29	7,21 (4,568)	5,75 (0,6, 16,8)	26	8,55 (5,420)	7,69 (1,0, 19,0)	26	1,22 (4,320)	1,06 (-6,5, 10,6)	1,31 (0,847)		
75 mg JZP-110 (N=28)	28	8,23 (4,274)	8,75 (0,6, 16,5)	26	11,45 (5,716)	12,31 (1,3, 19,6)	26	3,60 (4,525)	2,94 (-3,9, 13,5)	3,77 (0,854)	2,46 (0,07, 4,84)	**0,0437**
150 mg JZP-110 (N=28)	27	7,29 (4,512)	6,63 (0,9, 18,4)	24	13,21 (5,425)	14,06 (2,8, 20,0)	24	6,19 (3,557)	6,25 (-1,6, 13,8)	6,10 (0,883)	4,79 (2,36, 7,21)	**0,0002**
komb. JZP-110[b] (N=56)	56	7,77 (4,377)	7,38 (0,6, 18,4)	50	12,30 (5,592)	13,75 (1,3, 20,0)	50	4,85 (4,254)	5,69 (-3,9, 13,8)	4,93 (0,595)	3,60 (1,58, 5,61)	**0,0007**
Woche 12												
Placebo (N=29)	29	7,21 (4,568)	5,75 (0,6, 16,8)	25	8,00 (5,032)	6,63 (0,6, 16,5)	25	0,62 (5,359)	0,00 (-9,6, 13,4)	0,98 (0,954)		
75 mg JZP-110 (N=28)	28	8,23 (4,274)	8,75 (0,6, 16,5)	23	11,04 (5,787)	12,50 (0,9, 20,0)	23	3,32 (4,152)	3,25 (-6,0, 11,4)	3,39 (0,997)	2,42 (-0,32, 5,15)	0,0828
150 mg JZP-110 (N=28)	27	7,29 (4,512)	6,63 (0,9, 18,4)	26	13,31 (6,101)	15,06 1,3, 20,0	26	5,87 (4,723)	6,00 (-3,6, 15,0)	5,92 (0,956)	4,94 (2,27, 7,62)	**0,0004**
komb. JZP-110[b] (N=56)	56	7,77 (4,377)	7,38 (0,6, 18,4)	49	12,24 (6,004)	12,63 0,9, 20,0	49	4,67 (4,602)	3,75 (-6,0, 15,0)	4,71 (0,681)	3,76 (1,45, 6,08)	**0,0018**

[a] Post-hoc-Analyse; Mixed-effect model with repeated measures (MMRM) mit Veränderung von Baseline als die Zielgröße und den Faktoren Besuch, Behandlung, Behandlung*Besuch, Baseline als Kovariate und unstrukturierter Varianz-/Kovarianz Struktur.
[b] Das kombinierte JZP-110 umfasst die Dosis 75 mg und 150 mg JZP-110
KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean; mITT = modified Intent-To-Treat; MWT = Maintenance of Wakefulness Test; N = Anzahl an Probanden in der Behandlungsgruppe, n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am jeweiligen Besuch; NA = nicht zutreffend; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler.

Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: 14-002 zusätzliche Analysen ITC, Veränderung 20 min MWT und Primäranalyse, Population ohne Kataplexie

Ergebnisse zu Modafinil

Aus der Studie OMC-SXB-22 liegen Daten zur Veränderung der Schlaflatenzzeit von Baseline zu Woche 8 (Differenz) und die p-Werte der primären Analyse vor. Fehlende Daten zur Standardabweichung wurden nach Anleitung der Cochrane-Collaboration imputiert und für beide Behandlungsarme übernommen. Die mittlere Differenz wurde basierend auf den vorliegenden Daten berechnet.

Die Ergebnisse des Endpunktes sind in Tabelle 4.3-90 in der Übersicht dargestellt. Sowohl die Placebo-Gruppe als auch die Probanden der Modafinil-Gruppe zeigen in der Differenz von Baseline zu Woche 8 eine Verschlechterung im 20 min MWT von -2,90 Minuten (SD 3,015) in Placebo und -1,20 Minuten (SD 3,015) in der Modafinil-Gruppe. Die primäre Analyse von Modafinil vs. Placebo ergibt eine signifikant unterschiedliche mittlere Differenz von 1,7 Minuten (95 % KI 0,13, 3,27; p = 0,038).

Tabelle 4.3-90: Ergebnisse für Schlaflatenzzeit mittels 20 min MWT aus der Studie OMC-SXB-22 für indirekte Vergleiche (ITT-Population)

Behandlung	**Veränderung Baseline zu Woche 8[a]**				**Primäre Analyse**	
	n	**Differenz**	**SE**	**SD**	**MD (95% KI)[b]**	**p-Wert[c]**
Placebo (N=23)	23	-2,90	0,80	3,015		
Modafinil (N=37)	37	-1,20	0,80	3,015	1,7 (0,13, 3,27)	**0,038**

[a] LOCF, Kovarianzanalyse adjustiert für die Faktoren Behandlungsgruppe, gepoolter Ort, Baseline-ESS oder Schlaflatenz; SE- & SD-Imputation nach Anleitung der Cochrane-Collaboration. Für Placebo wurde die Standardabweichung der Behandlungsgruppe angenommen [89]
[b] Das zweiseitige 95 % KI wurde mithilfe der Standardformel berechnet
[c] Der p-Wert wurde aus Black et al. 2016 entnommen.

KI = Konfidenzintervall; ITT = Intent-To-Treat; MD = Mittlere Differenz; MWT = Maintenance of Wakefulness Test; N = Anzahl an Probanden in der Behandlungsgruppe, n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am jeweiligen Besuch; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler
Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: Black et al. 2016 [7]

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

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

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

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien zwischen Solriamfetol und dem Vergleichswirkstoff Modafinil vor. Die Zusatznutzenbewertung von Solriamfetol wird anhand eines adjustierten indirekten Vergleiches über den Brückenkomparator "Placebo" durchgeführt. Eine Prüfung der Konsistenz der Ergebnisse aus direkten und indirekten Vergleichen, oder innerhalb eines indirekten Vergleiches mit komplexer Netzwerkstruktur entfällt daher.

Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Der indirekte Vergleich wurde aus Gründen der Vergleichbarkeit mit der kombinierten JZP-110 Gruppe vs. Modafinil durchgeführt. Da keine Daten für JZP-110 zu Woche 8 vorliegen wurden sowohl die Daten zu Woche 12 als auch zu Woche 4 (als Sensitivitätsanalyse) für den indirekten Vergleich herangezogen.

Im indirekten Vergleich komb. JZP-110 vs Modafinil über den Brückenkomparator Placebo zeigt sich, dass JZP-110 komb. (Veränderung zu Woche 12) um eine Differenz von 2,06 (95 % KI -0,74, 4,86) besser ist als Modafinil (Tabelle 4.3-91). Der Vergleich der Veränderung zu Woche 4 von JZP-110 komb. vs. Modafinil ergibt ein ähnliches Ergebnis mit einer Differenz von 1,9 (95 % KI -0,65, 4,45).

Damit ist JZP-110 im indirekten Vergleich zu Modafinil numerisch leicht überlegen in der Reduktion der Schlaflatenzzeit, die mittels 20 min MWT erhoben wurde. Die Differenz von ca. 2 Minuten ist dabei größer als die Differenz, die in der Modafinil-Studie gemessen worden ist. Trotz dessen ergibt sich aufgrund der methodischen Anforderungen kein signifikanter Unterschied zwischen Solriamfetol und Modafinil. Solriamfetol kann auf Basis des indirekten Vergleichs als ebenso wirksam wie Modafinil in der Verbesserung der Schlaflatenzzeit beschrieben werden.

Tabelle 4.3-91: Ergebnisse für den Endpunkt Schlaflatenzzeit mittels 20 min MWT zu Studienende - indirekter Vergleich JZP-110 komb vs. Modafinil

14-002 JZP-110	**OMC-SXB-22 Modafinil**	**Indirekter Vergleich**
Behandlungsdifferenz vs. Placebo	**Behandlungsdifferenz vs. Placebo**	**Mittlere Differenz 95 % KI**
Baseline zu Woche 12 (95 % KI)	**Baseline zu Woche 8 (95 % KI)**	
Indirekter Vergleich JZP-110 komb vs. Modafinil (1)		
3,76 (1,45, 6,08)	1,7 (0,13, 3,27)	2,06 (-0,74, 4,86)
Indirekter Vergleich JZP-110 komb vs. Modafinil (1, 2)		
3,6 (1,58, 5,61)	1,7 (0,13, 3,27))	1,9 (-0,65, 4,45)
(1) Nach Bucher et al. (2) Als Sensitivitätsanalyse indirekter Vergleich Ergebnisse der Woche 4 komb. JZP-110 Studie 14-002 vs. Ergebnisse der Woche 8 Modafinil Studie OMC-SXB-22		

4.3.2.1.3.3 Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4.3-92: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**JZP-110 75 mg**	**JZP-110 150 mg**	**Modafinil**	**Placebo**
1	14-002	●	●		●
2	OMC-SXB-22			●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.1

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

Tabelle 4.3-93: Operationalisierung von Unerwünschter Ereignisse – indirekter Vergleich

Studie	Operationalisierung
14-002	Die Operationalisierung ist in Tabelle 4.3-50 beschrieben. **Statistische Analysen (Post hoc)** Die in diesem Abschnitt dargestellte kombinierte Gruppe JZP-110 umfasst die Dosis 75 mg JZP-110 und 150 mg JZP-110. Die Analysen erfolgten basierend auf der im CSR genannten Definition für die kombinierte Gruppe JZP-110 unter Ausschluss der Dosis 300 mg JZP-110.
OMC-SXB-22	Die Sicherheitsbeurteilungen umfassten eine körperliche Untersuchung und die Messung der Vitalparameter an den Visiten 1 und 5. Die Patienten führten ein Tagebuch, in dem u. A. das Auftreten unerwünschter Ereignisse dokumentiert wurde. Die Tagebücher wurden an jeder Visite überprüft. Die Sicherheitsbeurteilungen wurden zwischen Visite 1 und 5 (oder bei vorzeitigem Beenden der Studie) dokumentiert. Es wurde nach MedDRA Version 6.0 codiert. Alle während der Studie gemeldeten UEs wurden bis zur Auflösung verfolgt. In jedem Fall wurden die Zeichen und Symptome in Zusammenhang mit dem Ereignis; Dauer, Schwere, Verhältnis zur Behandlung oder eine andere Therapie; jede Abhilfemaßnahme; und das Ergebnis jedes Ereignisses aufgezeichnet. Alle Patienten, die während der Doppelblindphase die Studienmedikation erhielten, sich aber später für den Abbruch der Studie entschieden (aus irgendeinem Grund vor dem Abschluss der Studie) wurden gebeten, eine endgültige Messung der Vitalparameter und klinische Labortests vor Abbruch der Studie durchzuführen. Wenn die vorzeitige Beendigung auf eine UE zurückzuführen ist, wurde der Patient wurde so lange beobachtet, bis eine zufriedenstellende Lösung oder endgültige Auflösung gefunden des Ergebnisses erzielt wurde. **Untersuchungszeitpunkte** Sicherheitsbewertungen wurden zu Visite 1 und 5 (oder bei vorzeitigem Beenden der Studie) durchgeführt. Tägliche Tagebücher mit Berichten von Patienten über unerwünschte Ereignisse (UE) wurden bei jeder Visite überprüft. **Statistische Analysen** Unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb einer Behandlungsgruppe zusammengefasst und die Inzidenz wurde mittels Fisher's Exact Test verglichen. Die Analyse basierte auf der Safety-Population, welche alle Probanden umfasste, die mindestens eine Dosis Studienmedikament erhalten hatten. Die Auswertung der Populationen der Probanden mit und ohne Kataplexie erfolgte als post-hoc Analyse. Statistische Analysen für den indirekten Vergleich: Für die Berechnung des relativen Risikos wurden die Informationen der Inzidenz der auftretenden UEs aus der Publikation von Black et al. 2016 entnommen. Das relative Risiko und entsprechende 95 % Konfidenzintervalle wurde in eigenen Analysen berechnet und mittels des Exact Tests nach Fisher p-Werte mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % angegeben

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

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

Tabelle 4.3-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
14-002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
OMC-SXB-22	niedrig	ja	ja	ja	unklar	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.8 beschrieben, liegt für die Studie 14-002 ein niedriges Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene vor. Die zusätzlich durchgeführten Analysen der kombinierten JZP-110 Gruppe (75 mg und 150 mg JZP-110) erfolgte gemäß den Angaben im SAP zur kombinierten JZP-110 Gruppe unter Ausschluss der 300 mg Behandlungsgruppe. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann ausgeschlossen werden

In der Studie OMC-SXB-22 erfolgte eine adäquate Verblindung der Probanden und der Endpunkterheber sowie eine adäquate Umsetzung des ITT Prinzips. Die Auswertung erfolgte mit angemessenen statistischen Methoden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es ist unklar, inwiefern die Vorbehandlung der Patienten das Ergebnis dieser Endpunkte beeinflusst. Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen. Dieses ergibt sich aus der Vorbehandlung der Patienten mit Modafinil. Durch die Vorbehandlung kann davon ausgegangen werden, dass die UEs unterschätzt werden, da Patienten entweder bereits die Behandlung abgebrochen hatten oder die UEs eher zu Beginn der Behandlung mit Modafinil aufgetreten sind.

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

Tabelle 4.3-95: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus OMC-SXB-22 (Safety Population, Population Probanden ohne Kataplexie) – Relatives Risiko für Auftreten von UE - RCT für indirekte Vergleiche

Unerwünschtes Ereignis	Placebo		Modafinil		Behandlungseffekt Modafinil vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	RR (95 % KI)	p-Wert[a]
Jegliches UE	23	19 (82,6)	37	24 (64,9)	1,27 (0,94, 1,72)	1,00
Übelkeit	23	0	37	2 (5,4)	0,32 (0,02, 6,41)	0,52
Kopfschmerzen	23	5 (21,7)	37	5 (13,5)	1,61 (0,52, 4,96)	0,52
Schwindel	23	1 (4,3)	37	2 (5,4)	0,80 (0,08, 8,38)	1,00
Erbrechen	23	0	37	2 (5,4)	0,32 (0,02, 6,41)	0,52
Athralgie	23	1 (4,3)	37	3 (8,1)	0,54 (0,06, 4,85)	1,00
Somnolenz	23	0	37	2 (5,4)	0,32 (0,02, 6,41)	0,52

KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Patienten in der Safety-Population, RR = Relatives Risiko

[a] Zweiseitige p-Werte mittels Fisher's Exact Test

Quelle: Black et al. 2016 [7]

In Tabelle 4.3-95 und Tabelle 4.3-96 sind die unerwünschten Ereignisse der Studien dargestellt. Es wurde die Gesamtrate der UEs und jene unerwünschten Ereignisse analysiert, welche bei mind. 5 % der Studienteilnehmer in einem Studienarm in der Studie OMC-SXB-22 aufgetreten sind. In der Studie OMC-SXB-22 berichteten 82,6 % der Placebo Gruppe und 64,9 % der Modafinil Gruppe über das Auftreten eines jeglichen UEs. Mit einem RR von 1,27 (95 % KI 0,94, 1,72) und einem p-Wert von 1,00 liegt kein signifikanter Behandlungseffekt von Modafinil gegenüber Placebo vor.

In der Studie 14-002 berichten 46,7 % der Patienten in der Placebo Gruppe und 70,2 % der Patienten der kombinierten JZP-110 Behandlungsgruppe über das Auftreten eines jeglichen UEs. Mit einem RR von 0,67 (95 % KI 0,44, 1,01) und einem p-Wert von 0,04 ist der Behandlungseffekt der kombinierten JZP-110 Gruppe gegenüber Placebo signifikant unterschiedlich. Dabei handelt es sich im Wesentlichen um UEs vom Grad 1 und 2. Es gab keine UEs von Grad 3-5 oder SUEs in der betrachteten Zielpopulation. Insgesamt treten somit mehr UEs unter Solriamfetol als unter Placebo auf, die aber jeweils nur eine leichte Symptomatik darstellen.

Für die weiter berichteten UEs Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwindel und Erbrechen liegt in keiner der untersuchten Studien ein signifikanter Behandlungseffekt des zu untersuchenden AMs gegenüber Placebo vor.

Tabelle 4.3-96: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus 14-002 (Safety Population, Population Probanden ohne Kataplexie) – Relatives Risiko für Auftreten von UE - RCT für indirekte Vergleiche

Unerwünschtes Ereignis	Placebo		Kombiniertes JZP-110[a]		Behandlungseffekt komb. JZP-110 vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	RR (95 % KI)	p-Wert[b]
Jegliches UE	30	14 (46,7)	57	40 (70,2)	0,67 (0,44, 1,01)	**0,04**
Kopfschmerzen	30	1 (3,4)	57	8 (14,0)	0,24 (0,03, 1,81)	0,16
Übelkeit	30	1 (3,4)	57	5 (8,8)	0,38 (0,05, 3,11)	0,66
Schwindel	30	2 (6,7)	57	2 (3.5)	1,90 (0,28, 12,82)	0,61
Erbrechen	30	0	57	1 (1,6)	0,63 (0,03, 15,08)	1,00
Athralgie	30	NR	57	NR	-	-
Somnolenz	30	NR	57	NR	-	-

KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Patienten in der Safety-Population, NR = Nicht berichtet; RR = Relatives Risiko

[a] Das kombinierte JZP-110 umfasst die Dosis 75 mg und 150 mg JZP-110

[b] Zweiseitige p-Werte mittels Fisher's Exact Test

Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.3.1.2.2.1

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

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

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

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien zwischen Solriamfetol und dem Vergleichswirkstoff Modafinil vor. Die Zusatznutzenbewertung von Solriamfetol wird anhand eines adjustierten indirekten Vergleiches über den Brückenkomparator "Placebo" durchgeführt. Eine Prüfung der Konsistenz der Ergebnisse aus direkten und indirekten Vergleichen, oder innerhalb eines indirekten Vergleiches mit komplexer Netzwerkstruktur entfällt daher.

Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs (Tabelle 4.3-97) zeigen, dass sich bei dem UE „jegliches UE“ für Solriamfetol ein relativer Nachteil gegenüber Modafinil ergibt mit einem signifikanten RR von 0,52 (95 % KI 0,31, 0,87). Die weiteren Analysen der berichteten UEs mit >5 % aus der Studie OMC-SXB-22 zeigen im indirekten Vergleich zu Solriamfetol keine signifikanten Unterschiede zwischen Solriamfetol und Modafinil. Hinsichtlich der Bewertung des beobachteten Effekts muss beachtet werden, dass die Patienten, die Modafinil erhielten, laut Informationen aus Black et al. 2016 vor Studienstart auf einer stabilen Dosis Modafinil eingestellt waren (mind. 1 Monat, insgesamt 3-monatige Einnahme vor Studienstart) [7]. Von Golicki et al. 2010 wird in einem systematischen Review von 9 RCTs zu Modafinil berichtet, dass unter Modafinil-Behandlung ein höheres Risiko für einen Studienabbruch im Vergleich zu Placebo assoziiert war mit einem RR = 2,06 (95 % KI 0,84, 5,10). Außerdem trat signifikant häufiger das UE Übelkeit unter Modafinil-Behandlung vs. Placebo auf (RR 2,84, 95 % KI 1,44, 5,57) [8]. Da die Patienten in der Studie OMC-SXB-22 bereits 1 Monat stabil auf eine Dosis Modafinil eingestellt waren, kann angenommen werden, dass nur solche Patienten, welche die Medikation vertragen und wenige/keine UE erleiden, in die Studie eingeschlossen waren. Daher ist der hier zu berichtende Nachteil von Solriamfetol vs. Modafinil unter diesem Aspekt zu relativieren: zum einen kann nicht beurteilt werden, ob es zuvor zu Studienabbrüchen unter Modafinil gekommen war, zum anderen treten die UEs eher zu Beginn der Behandlung auf. Da es sich bei den UES der Studie 14-002 im Wesentlichen um UEs Grad 1-2 handelt, dürfen die Unterschiede zwischen Solriamfetol und Modafinil aufgrund des Verzerrungspotenzials nicht überbewertet werden.

Vergleicht man die Konfidenzintervalle beim UE „Jegliches UE“ von Solriamfetol vs. Placebo (RR 0,67, 95 % KI 0,44, 1,01) und Modafinil vs. Placebo (RR 1,27, 95 % KI 0,94, 1,72) in einem konservativeren Ansatz direkt miteinander, so ergibt sich eine Überlappung der KIs. Nach der im Cochrane-Handbuch beschriebenen Methode besteht nur dann ein Unterschied zwischen zwei Therapien, wenn sich die KIs nicht überschneiden [90, 91]. Ein signifikanter Unterschied kann nach diesem alternativen Ansatz somit nicht festgestellt werden.

Zusammenfassend ergeben sich keine patientenrelevanten Unterschiede zwischen den auftretenden UEs im indirekten Vergleich. Damit zeigt sich, dass das Verträglichkeitsprofil von Solriamfetol mindestens so gut ist wie das von Modafinil. Solriamfetol zeigt gegenüber der zVT Modafinil weder einen Schaden noch einen Zusatznutzen.

Tabelle 4.3-97: Ergebnisse für den Endpunkte Unerwünschte Ereignisse - indirekter Vergleich

Unerwünschtes Ereignis	**14-002**				**OMC-SXB-22**				**Indirekter Vergleich[a]**
	Placebo		**komb. JZP-110[b]**		**Placebo**		**Modafinil**		**komb. JZP-110 vs. Modafinil**
	N	**Patienten mit Ereignis, n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis, n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis, n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis, n (%)**	**RR (95 % KI)**
Jegliches UE	30	14 (46,7)	57	40 (70,2)	23	19 (82,6)	37	24 (64,9)	0,52 (0,31, 0,87)
Übelkeit	30	1 (3,4)	57	8 (14,0)	23	0	37	2 (5,4)	1,18 (0,03, 45,70)
Kopfschmerzen	30	1 (3,4)	57	5 (8,8)	23	5 (21,7)	37	5 (13,5)	0,29 (0,03, 2,98)
Schwindel	30	2 (6,7)	57	2 (3.5)	23	1 (4,3)	37	2 (5,4)	4,68 (0,23, 96,16)
Erbrechen	30	0	57	1 (1,6)	23	0	37	2 (5,4)	1,96 (0,03, 146,52)
Athralgie	30	NR	57	NR	23	1 (4,3)	37	3 (8,1)	NE
Somnolenz	30	NR	57	NR	23	0	37	2 (5,4)	NE

[a] Nach Bucher et al.

[b] Das kombinierte JZP-110 umfasst die Dosis 75 mg und 150 mg JZP-110

KI = Konfidenzintervall; NE = Nicht ermittelbar; NR = Nicht berichtet; RR = Relatives Risiko

4.3.2.1.3.4 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studien zu Solriamfetol

Studie	Datenquellen
14-002	Studienbericht [2]
	Studienregistereinträge [73, 74, 76-80]
	Studienpublikation [72, 75]

Studienbericht zu 14-002:

Jazz Pharmaceuticals Inc., Clinical Study Report 14-002 - A Twelve-week, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Parallel-group, Multicenter Study of the Safety and Efficacy of JZP-110 [(R)-2-amino-3-phenylpropylcarbamate hydrochloride] in the Treatment of Excessive Sleepiness in Subjects with Narcolepsy [Aufgerufen am: 30.05.2019]. 2017

Studienregistereinträge zu 14-002:

1.) Jazz Pharmaceuticals, Inc., clinicaltrials.gov, Studienregistereintrag NCT02348593: Twelve-week Study of the Safety and Efficacy of JZP-110 in the Treatment of Excessive Sleepiness in Narcolepsy. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02348593, [Aufgerufen am: 19.02.2020]. 2016

2.). Jazz Pharmaceuticals, Inc.,International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), Studienregistereintrag NCT02348593: Twelve-week Study of the Safety and Efficacy of JZP-110 in the Treatment of Excessive Sleepiness in Narcolepsy. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02348593, [Aufgerufen am: 19.02.2020]. 2015

3.) Jazz Pharmaceuticals, Inc, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Studienregistereintrag EUCTR2014-005487-15-DE. A clinical trial undertaken around the

world in adult patients with excessive daytime sleepiness. These patients are randomly given a drug or an inactive drug to increase their ability to stay awake throughout the day. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005487-15, [Aufgerufen am: 19.02.2020]. 2015

4.). Jazz Pharmaceuticals, Inc.,EU Clinical Trials Register., Studienregistereintrag EUCTR2014-005487-15: A Twelve-week, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Parallel-group, Multicenter Study of the Safety and Efficacy of JZP-110 [(R)-2-amino-3-phenylpropylcarbamate hydrochloride] in the Treatment of Excessive Sleepiness in Subjects with Narcolepsy. . URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-005487-15/DE, [Aufgerufen am: 19.02.2020]. 2015

5.) Jazz Pharmaceuticals, Inc., Pharm.Net.Bund. A Twelve-week, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Parallel-group, Multicenter Study of the Safety and Efficacy of JZP-110 [(R)-2-amino-3-phenylpropylcarbamate hydrochloride] in the Treatment of Excessive Sleepiness in Subjects with Narcolepsy URL: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__, [Aufgerufen am: 19.02.2020]. 2015

6.) Jazz Pharmaceuticals Inc. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Euctr, EUCTR2014-005487-15-NL N. L. A clinical trial undertaken around the world in adult patients with excessive daytime sleepiness. These patients are randomly given a drug or an inactive drug to increase their ability to stay awake throughout the day. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01873561/full, [Aufgerufen am: 02.04.2020]. 2015

7.) Jazz Pharmaceuticals Inc. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). clinicaltrials.gov NCT02348593. "Twelve-week Study of the Safety and Efficacy of JZP-110 in the Treatment of Excessive Sleepiness in Narcolepsy". URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01551767/full, [Aufgerufen am: 02.04.2020]. 2015

Studienpublikationen zu 14-002

1.) Thorpy, M. J., Shapiro, C., Mayer, G., Corser, B. C., Emsellem, H. et al. A randomized study of solriamfetol for excessive sleepiness in narcolepsy. Ann Neurol 2019; 85(3): 359-370.

2.) Emsellem, H. A., Thorpy, M. J., Lammers, G. J., Shapiro, C. M., Mayer, G. et al. Measures of functional outcomes, work productivity, and quality of life from a randomized, phase 3 study of solriamfetol in participants with narcolepsy. Sleep medicine 2020; 67: 128-136.

Studien zu Modafinil

Studie	Datenquellen
OMC-SXB-22	Studienregistereinträge [85, 87, 88]
	Studienpublikation [7, 86]

Studienpublikation zu OMC-SXB-22:

1.) Black, J., Swick, T., Bogan, R., Lai, C., Carter, L. P. Impact of sodium oxybate, modafinil, and combination treatment on excessive daytime sleepiness in patients who have narcolepsy with or without cataplexy. Sleep Med 2016; 24: 57-62.

2.) Black, J., Houghton, W. C. Sodium oxybate improves excessive daytime sleepiness in narcolepsy. Sleep 2006; 29(7): 939-46.

Studienregistereinträge zu OMC-SXB-22:

1.) Jazz Pharmaceuticals, Inc., clinicaltrials.gov, Studienregistereintrag NCT00066170: Trial Comparing Effects of Xyrem Taken Orally and Modafinil With Placebo in Treating Daytime Sleepiness in Narcolepsy. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00066170, [Aufgerufen am: 20.02.2020]. 2011

2.) Jazz Pharmaceuticals, Inc., International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP): Studienregistereintrag NCT00066170 Trial Comparing Effects of Xyrem Taken Orally and Modafinil With Placebo in Treating Daytime Sleepiness in Narcolepsy. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00066170, [Aufgerufen am: 20.02.2020]. 2017

3.) Jazz Pharmaceuticals Inc. clinicaltrials.gov NCT00066170 Trial Comparing Effects of Xyrem Taken Orally and Modafinil With Placebo in Treating Daytime Sleepiness in Narcolepsy. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01509424/full, [Aufgerufen am: 02.04.2020]. 2003

4.3.2.2 Indirekter Vergleich auf Basis randomsierter kontrollierter Studien– Gesamtpopulation

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirektee Vergleiche - Gesamtpopulation

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Website*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4.3-98: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für den indirekten Vergleich - Gesamtpopulation

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
Solriamfetol					
ADX-N05 201	Nein	ja	abgeschlossen	4 Wochen	A: ADX-N05 (Solriamfetol): Woche 1-2: 150 mg; Woche 2-3: 300 mg B: Placebo: 2 Wochen
ADX-N05 202	Ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	A: ADX-N05 (Solriamfetol): Woche 1 – 4: 150 mg/Tag Woche 5 – 12: 300 mg/Tag B: Placebo: Woche 1-12
14-002	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	A: Solriamfetol 75 mg/Tag B: Solriamfetol 150 mg/Tag C: Solriamfetol 300 mg/Tag D: Placebo Dauer 12 Wochen
14-005 (randomisierte Phase)	Ja	ja	abgeschlossen	2 Wochen	A: Solriamfetol 75 mg/Tag B: Solriamfetol 150 mg/Tag, C: Solriamfetol 300 mg/Tag, D: Placebo Dauer: 2 Wochen
15-005	Nein	Ja	abgeschlossen	8 Wochen	A: Solriamfetol, B: Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4.3-98 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Informationen ist der 28.02.2020.

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

Tabelle 4.3-99: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche Gesamtpopulation

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
ADX-N05-202	Zu kurze Studiendauer mit zugelassener Dosierung von Solriamfetol (Grund A2)
ADX-N05 201	Zu kurze Studiendauer (Grund A6)
15-005	Endpunkte nicht relevant für die Nutzenbewertung (Grund A4), abgeschlossene Studie ohne Ergebnisse (Grund A7)
14-005 (randomisierte Phase)	Zu kurze Studiendauer (Grund A6)

4.3.2.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Suche nach RCTs für den indirekten Vergleich mit der Gesamtpopulation

Solriamfetol:

Die Suche entspricht der Suche wie unter Abschnitt 4.3.1.1.2 und wird aus Gründen der Vollständigkeit erneut dargestellt.

Diese systematische Suche nach RCTs mit dem zbAM Solraimfetol in bibliografischen Datenbanken wurde am 02.04.2020 entsprechend Abschnitt 4.2.3 durchgeführt und ergab insgesamt 130 Zitationen (10 in MEDLINE/Pubmed, 60 in EMBASE und 60 in der Cochrane-Datenbank). Es wurden 63 Treffer ausgeschlossen, da es sich um Duplikate handelte.

Die nach Deduplikation verbliebenen 63 Publikationen wurden auf Basis der Informationen aus Titel und, soweit vorhanden, Abstract von 2 Personen unabhängig voneinander nochmals nach Relevanz für den indirekten Vergleich selektiert. Die Selektionskriterien sind in Abschnitt 4.2.2 beschrieben. Alle Publikationen, die den Einschlusskriterien nicht entsprachen, wurden ausgeschlossen (n = 49).

Die weiteren möglichen relevanten Publikationen wurden im Volltext analysiert und mit den definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Relevanz selektiert. Insgesamt ergab die bibliografische Literaturrecherche 2 relevante Volltextpublikationen und 2 Registereinträge in CENTRAL mit dem zbAM Solriamfetol für einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator „Placebo“ (Abbildung 4.3-16) [72-75]. Alle hier genannten Publikationen und Registereinträge sind der Studie 14-002 zuzuordnen, die aufgrund der Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien maßgeblich für die Nutzenbewertung herangezogen wird.

Pitolisant:

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken wurde am 17.04.2020 entsprechend Abschnitt 4.2.3 durchgeführt und ergab insgesamt 90 Zitationen (17 in MEDLINE/Pubmed, 55 in EMBASE und 32 in der Cochrane-Datenbank). Es wurden 35 Treffer ausgeschlossen, da es sich um Duplikate handelte.

Die verbleibenden 69 Publikationen wurden auf Basis der Informationen aus Titel und, soweit vorhanden, Abstract von 2 Personen unabhängig voneinander nach Relevanz selektiert. Die Selektionskriterien sind in Abschnitt 4.2.2 beschrieben. Alle Publikationen, die den Einschlusskriterien nicht entsprachen, wurden ausgeschlossen (n = 51).

Die weiteren möglichen relevanten Publikationen wurden im Volltext analysiert und mit den definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Relevanz selektiert. Somit ergab die bibliografische Literaturrecherche 3 relevante Volltextpublikationen und 4 Registereinträge in CENTRAL mit der zVT Pitolisant für einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator „Placebo“ (Abbildung 4.3-17) identifiziert werden [26, 27, 92-96].

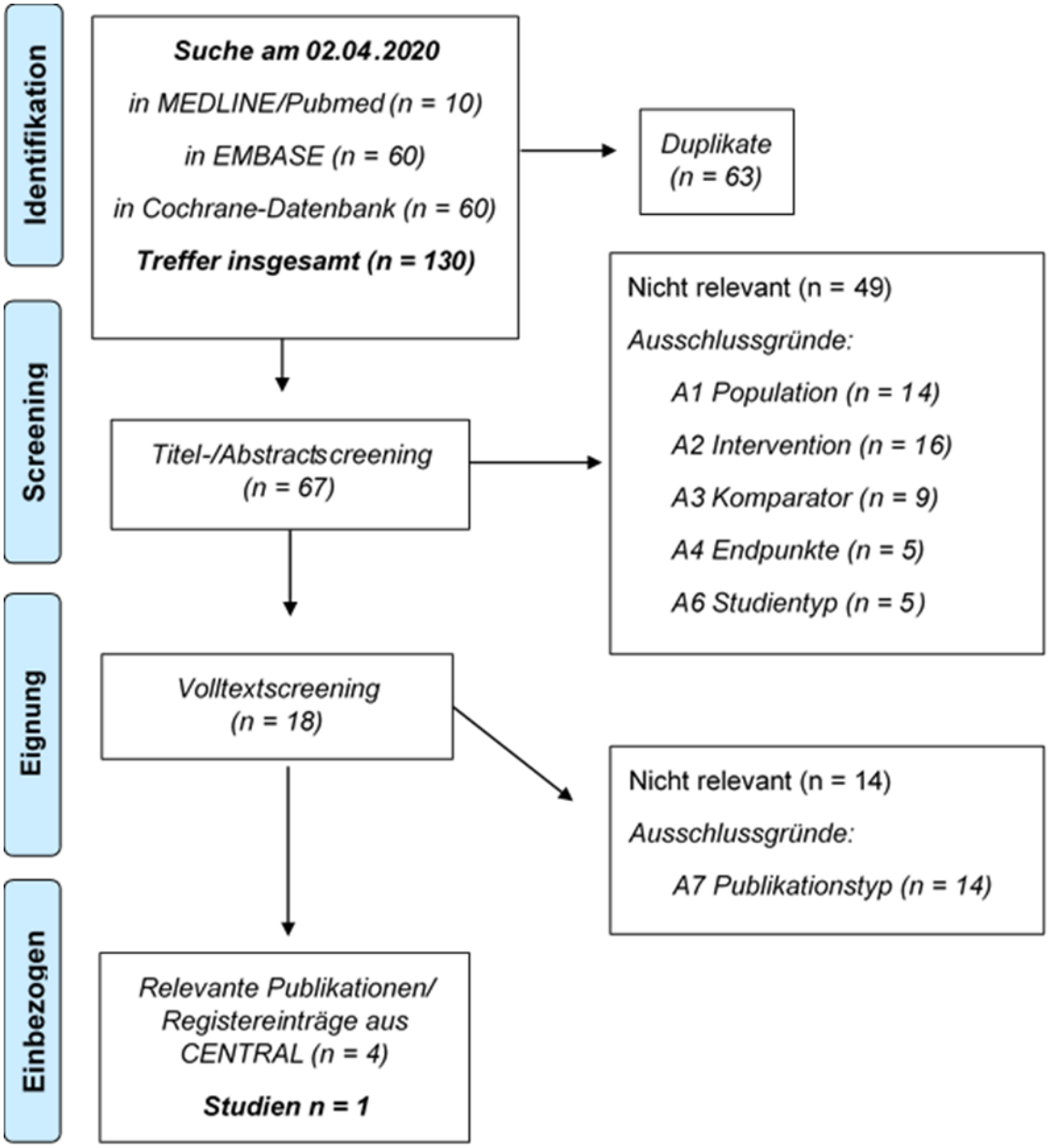


Abbildung 4.3-16: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Solriamfetol für den indirekten Vergleich

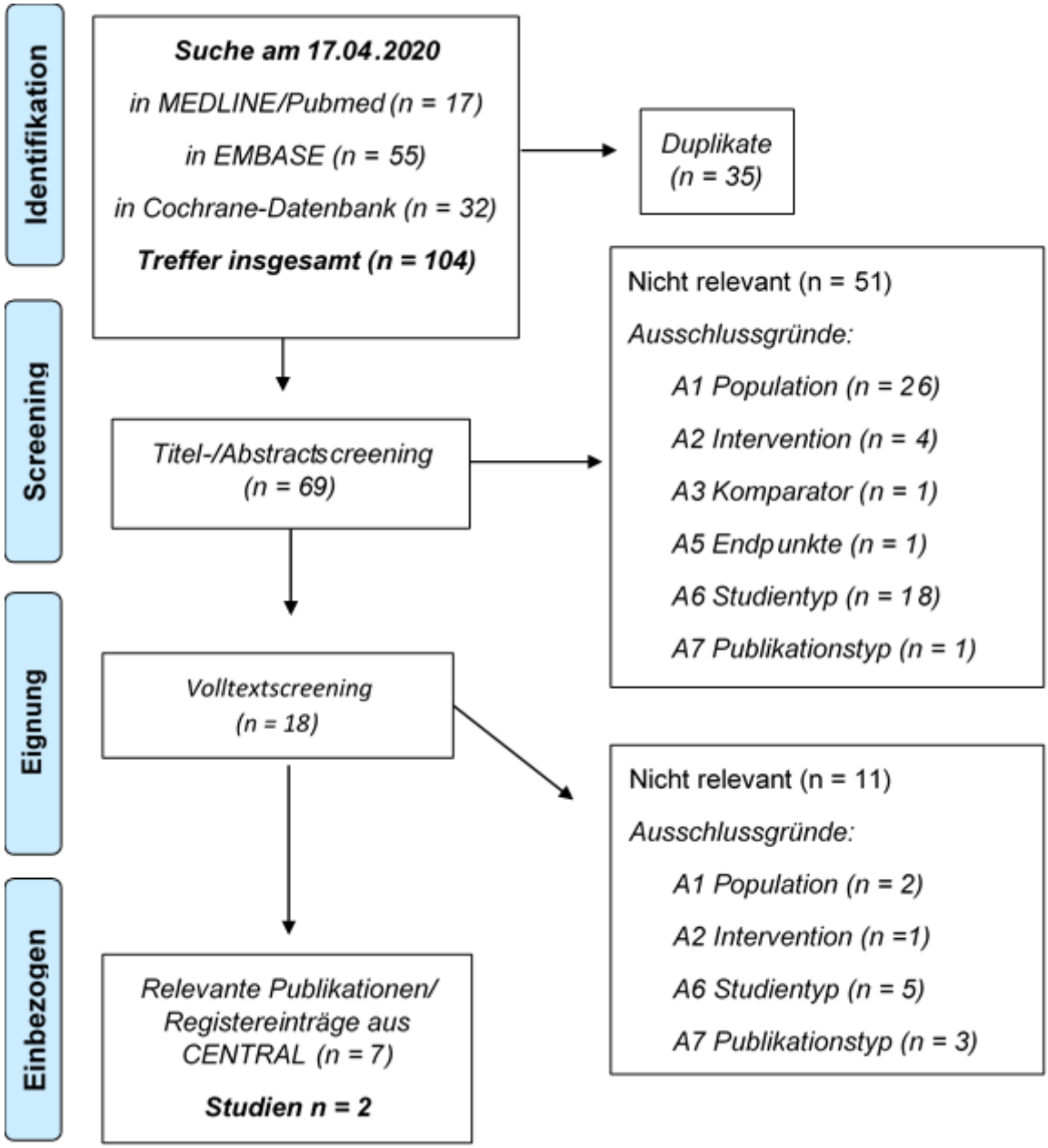


Abbildung 4.3-17: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zVT Pitolisant für den indirekten Vergleich

4.3.2.2.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Tabelle 4.3-100 Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – Studien für den indirekten Vergleich - Gesamtpopulation

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdaten-bank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Solriamfetol				
14-002	clinicaltrials.gov [NCT02348593] [76] WHO ICTRP [NCT02348593] [77] [EUCTR2014-005487-15] [78] EU-CTR [EUCTR2014-005487-15] [79] PharmNet.Bund [2014-005487-15] [80]	Ja	Ja [72-75]	abgeschlossen
Pitolisant				
Harmony I	clinicaltrials.gov NCT01067222 [97] WHO ICTRP EUCTR2008-007866-46-DE [98]	Nein	Ja [26, 27, 93, 94, 96]	abgeschlossen

	EU-CTR [EUCTR2008-007866-46] [99] PharmNet.Bund [2008-007866-46] [100]			
Harmony Ibis	clinicaltrials.gov NCT01638403 [101] WHO ICTRP NCT01638403 [102] EUCTR2010-019687-36-FR [103] EU-CTR [EUCTR2010-019687-36-FR] [104] PharmNet.Bund [2010-019687-36] [105]		Ja [92, 95]	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4.3-100 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Studienregisterrecherche zur Identifizierung von RCTs für den indirekten Vergleich wurde am 19. Februar 2020 für das zbAM Solriamfetol und am 18. Februar 2020 für die zVT Pitolisant in den Studienregistern Clinicaltrials.gov, ICTRP, EU-CTR und PharmNet.Bund und des Internetportals der EMA durchgeführt. Die anschließende Selektion erfolgte gemäß den in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander.

Über die Studienregisterrecherche konnte insgesamt drei relevante Studien für den indirekten Vergleich identifiziert werden (siehe Tabelle 4.3-100), die in 4 Studienregistern gelistet ist. Somit ergibt sich eine Trefferzahl von insgesamt 14 Registereinträgen.

4.3.2.2.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des

pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4.3-98) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4.3-101: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien für den indirekten Vergleich Gesamtpopulation

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
Harmony I	Nutzenbewertung zum Wirkstoff "Pitolisant"[30, 82, 106]	Nein	Ja [26, 27, 93, 94, 96]	Ja [97-100]
Harmony Ibis	Nutzenbewertung zum Wirkstoff "Pitolisant"[30, 82, 106]	Nein	Ja [92, 95]	Ja [101-105]
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4.3-101 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche nach Studien zu Solriamfetol ergab keine Treffer. Die Suche nach der zVT des zbAM gegenüber Placebo mit den Stichwörtern „Pitolisant Placebo Narkolepsie" ergab 8 Treffer (alle Bereiche) inklusive 3 Treffern im Bereich Beschlüsse, 5 Treffern in der Kategorie Nutzenbewertungsverfahren und einem Treffer im Bereich Abschlussberichte.

Aus diesen Treffern auf der Webseite des G-BA wurden die folgenden relevanten Quellen identifiziert:

- Nutzenbewertung zum Wirkstoff "Pitolisant"
    - Dossier zur Nutzenbewertung Modul 4
    - Nutzenbewertung. Dossierbewertung für Orphan Drugs Pitolisant 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.

- Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pitolisant

Die Recherche wurde am 19.02.2020 durchgeführt.

4.3.2.2.1.5 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Tabelle 4.3-102: Studienpool – Studien für den indirekten Vergleich Gesamtpopulation

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung von Solriamfetol (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen (ja/nein [Zitat])**
Studien mit Solriamfetol (placebo-kontrolliert)						
14-002	Ja	Ja	Nein	Ja [2]	Ja [73, 74, 76-80]	Ja [72, 75]
Studien mit Pitolisant (placebo-kontrolliert)						
Harmony I	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja [93, 94, 97-100]	Ja [26, 27, 30, 82, 96, 106]
Harmony Ibis	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja [92, 95, 101-105]	Ja [30, 82, 106]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

4.3.2.2.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen - indirekter Vergleich Gesamtpopulation

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Die Darstellung des Studiendesigns und Gesamtpopulation der Studie 14-002 ist Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

Im dem folgenden Abschnitt werden die für den indirekten Vergleich relevanten Studien zu Pitolisant beschrieben.

Tabelle 4.3-103: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – indirekter Vergleich Gesamtpopulation

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Harmony I	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, 3-armig, Nicht-Unterlegenheitsstudie	Erwachsene Narkolepsie Patienten mit oder ohne Kataplexie mit einem EDS ≥ 14	N= 94 (Total IIT-Population) Arm A: Pitolisant (n=32) zweimal zwei Kapseln täglich (morgens und mittags): - niedrige Dosierung (10 mg): 1 Kapsel Pitolisant (10 mg) am Morgen und 3 Kapseln Placebo (1 morgens und 2 mittags vor dem Essen) - mittlere Dosierung (20 mg): 1 Kapsel Pitolisant (20 mg) am Morgen und 3 Kapseln Placebo (1 morgens, 2 mittags vor dem Essen) - hohe Dosierung (40 mg): 2 Kapseln Pitolisant (je 20 mg) am Morgen und 2 Kapseln Placebo mittags (vor dem Essen) Arm B: Modafinil (n=33) zweimal zwei Kapseln täglich (morgens und mittags): - niedrige Dosierung (100 mg): 1 Kapsel Modafinil (100 mg) am Morgen und 3 Kapseln Placebo (1 morgens und 2 mittags vor dem Essen) - mittlere Dosierung	- Auswasch-phase: 2 Wochen - Baseline: 1 Woche - Behandlung: 8 Wochen - Nachbeob-achtung/ Auswasch-phase (Placebo): 1 Woche	Ort: Frankreich (13 Zentren), Deutschland (9 Zentren), Ungarn (4 Zentren), Niederlande (1 Zentrum), Schweiz (4 Zentren) Zeitraum: 5/2009 – 6/2010	- Primärer Endpunkt: Epworth Sleepiness Scale (ESS) - Sekundäre Endpunkte: Schlaftagebücher (Frequenz der Kataplexie-Attacken) Maintenance of Wakefulness Test (MWT) EQ-5D Sicherheit

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			(200 mg): 2 Kapseln Modafinil (je 100 mg) (eine morgens eine mittags vorm Essen) und 2 Kapseln Placebo (1 morgens, 1 mittags vor dem Essen) - hohe Dosierung (400 mg): 4 Kapseln Modafinil (je 100 mg), 2 am Morgen, 2 mittags vor dem Essen <u>Arm C</u>: Placebo (n=30) zweimal zwei Kapseln täglich (morgens und mittags)			
Harmony Ibis	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, 3armig, NichtUnterlegenheitsstudie	Erwachsene Narkolepsie Patienten mit oder ohne Kataplexie mit einem EDS ≥ 14	N= 166 (Total IIT-Population) <u>Arm A</u>: Pitolisant (n=67) zwei Kapseln täglich (1x morgens und 1x mittags): - niedrige Dosierung (5 mg): 1 Kapsel Pitolisant (5 mg) am Morgen und 1 Kapsel Placebo am Mittag - mittlere Dosierung (10 mg): 1 Kapsel Pitolisant (10 mg) am Morgen und 1 Kapsel Placebo am Mittag - hohe Dosierung (20 mg): 1 Kapsel Pitolisant (20 mg) am Morgen und 1	- Auswasch-phase: 2 Woche - Baseline: 1 Woche - Behandlung: 8 Wochen - Nachbeobachtung/ Auswasch-phase (Placebo): 1 Woche	Ort: Argentinien (2 Zentren), Österreich (1 Zentrum), Finnland (1 Zentrum), Frankreich (8 Zentren), Deutschland (4 Zentren), Ungarn (4 Zentren), Italien (6 Zentren); Spanien (6 Zentren) Zeitraum:	- <u>Primärer Endpunkt:</u> Epworth Sleepiness Scale (ESS) - <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Schlaftagebücher (Frequenz der Kataplexie-Attacken, Maintenance of Wakefulness Test (MWT) EQ-5D Sicherheit

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			Kapsel Placebo am Mittag Arm B: Modafinil (n = 65) zwei Kapseln täglich (1x morgens und 1x mittags): - niedrige Dosierung (100 mg): 1 Kapsel Modafinil (100 mg) am Morgen und 1 Kapsel Placebo am Mittag - mittlere Dosierung (200 mg): 1 Kapsel Modafinil (100 mg) am Morgen und 1 Kapsel Modafinil (100 mg) am Mittag - hohe Dosierung (400 mg): 1 Kapsel Modafinil (200 mg) am Morgen und 1 Kapsel Modafinil (200 mg) am Mittag Arm C: Placebo (n = 32) zwei Kapseln täglich (1x morgens und 1x mittags):		10/2010 – 7/2012	
ITT = Intent-to-treat						

Tabelle 4.3-104: Demografische Daten der Studienpopulationen – indirekter Vergleich Gesamtpopulation

	14-002			**Harmony I**		**Harmony Ibis**	
	Placebo	**75 mg JZP-110**	**150 mg JZP-110**	**Placebo**	**Pitolisant**	**Placebo**	**Pitolisant**
N	58	59	55	30	31	32	67
Alter in Jahren, n							
Mittelwert (SD)	36,2 (15,21)	36,5 (12,78)	38,0 (12,96)	NR	NR	NR	NR
Median (min, max)	32,0 (18, 70)	36,0 (18, 68)	38,0 (20,68)	39,5 (30; 52)	33 (21; 49)	42,5 (21; 79)	37 (19; 76)
Geschlecht, n (%)							
Männlich	24 (41,4)	22 (37,3)	16 (29,1)	13 (43,3)	20 (64,5)	15 (46,9)	32 (47,8)
Weiblich	34 (58,6)	37 (62,7)	39 (70,9)	17 (56,7)	11 (35,5)	17 (53,1)	35 (52,2)
Abstammung, n (%)							
Afroamerikanisch	10 (17,2)	12 (20,3)	6 (10,9)	NR	NR	NR	NR
Weiß	46 (79,3)	46 (78,0)	44 (80,0)	27 (90,0)	29 (93,5)	28 (87,5)	60 (89,6)
Asiatisch	0	0	3 (5,5)	NR	NR	NR	NR
Hispanisch	1 (1,7)	4 (6,8)	4 (7,3)	NR	NR	NR	NR
Andere	2 (3,4)	1 (1,7)	1 (1,8)	NR	NR	NR	NR
Mittlere Schlaf-Latenzzeit in min, n							
n	57	58	53	30	31	31	66
Mittelwert (SD)	6,15 (5,677)	7,50 (5,386)	7,85 (5,740)	NR	NR	NR	NR
Geometrisches Mittel (GSD)	NR	NR	NR	8,4 (6,5)	7,4 (5,5)	7,90 (6,0)	6,74 (5,0)
Median (min, max)	4,50 (0,3, 25,4)	6,13 (0,3, 21,9)	6,63 (0,0, 22,4)	NR	NR	NR	NR
ESS-Gesamtscore, n							
n	58	59	55	30	31	31	67
Mittelwert (SD)	17,3 (2,86)	17,3 (3,53)	17,0 (3,55)	18,9 (2,5)	17,8 (2,5)	18,2 (2,3)	18,2 (2,4)
Median (min, max)	17,0 (11, 24)	18,0 (10, 24)	17,0 (10, 24)	NR	NR	NR	NR

ESS = Epworth Sleepiness Scale, GSD = Geoemtrische Standardabweichung; n = Anzahl; NR = Nicht berichtet

Quellen: CSR 14-002; Dossier zur Nutzenbewertung Pitolisant [82]

Studie 14-002

Das Studiendesign und die demografischen Daten der Studienpopulation sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 detailliert beschrieben.

Harmony I

Das Design der Studie Harmony I wird in Tabelle 4.6-7 gemäß CONSORT-Kriterien detailliert beschrieben.

Studiendesign

Bei der Phase III-Zulassungsstudie Harmony I handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo- und aktiv-kontrollierte Studie im Parallelgruppendesign. Patienten wurden auf Pitolisant, Modafinil oder Placebo randomisiert und über einen Zeitraum von 8 Wochen miteinander verglichen.

Ein- und Ausschlusskriterien

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

Intervention und Randomisierung

Die Patienten wurden im 1:1:1-Verhältnis auf die drei Behandlungsgruppen (Placebo:Modafinil:Pitolisant) randomisiert. Pitolisant wurde in der Dosierung 10 mg, 20 mg oder 40 mg verabreicht.

- Behandlungsarm A: Pitolisant
- Behandlungsarm B: Modafinil
- Behandlungsarm C: Placebo

In Abbildung 4.3-18 wird das Studiendesign der Studie Harmony I beschrieben. Die Studie wurde über einen Zeitraum von 12 Wochen durchgeführt. Sie beinhaltete eine 14 tägige

Auswaschphase (Day D-21 bis D-7), in der bestehende Therapien zur Behandlung der Tagesschläfrigkeit (Modafinil, Amphetamine und Amphetamin-ähnliche ZNS-Stimulanzien, Methylphenidat oder jegliche andere Arzneimittel, die zur Behandlung der Tagesschläfrigkeit eingesetzt wurden) ausgeschlichen werden sollten. Nach dieser Auswaschphase folgte eine 7 tägige Baseline-Phase. Baseline-Werte wurden zum Erhebungszeitpunkt V2 erhoben. Die Einnahme antikataplektischer Arzneimittel war erlaubt sofern dieses Mittel mindestens einen Monat lang vor V2 in einer stabilen Dosierung eingenommen wurde. Anschließend erfolgte eine Randomisierung aller Patienten im Verhätlnis 1:1:1 auf die drei Behandlungsarme.

Es folgte eine 3-wöchige Titrationsphase. In der ersten Woche erhielten alle Patienten die „niedrige“ Dosis (10 mg Pitolisant, 100 mg Modafinil), in der zweiten Woche die „mittlere“ Dosis (20 mg Pitolisant, 200 mg Modafinil) und in der dritten Woche zu V4, wurde die Dosis individuell und in Abhängigkeit der Einschätzung des Prüfarztes auf Grundlage der Wirksamkeit und Verträglichkeit anhand des folgenden Schemas angepasst:

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

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

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

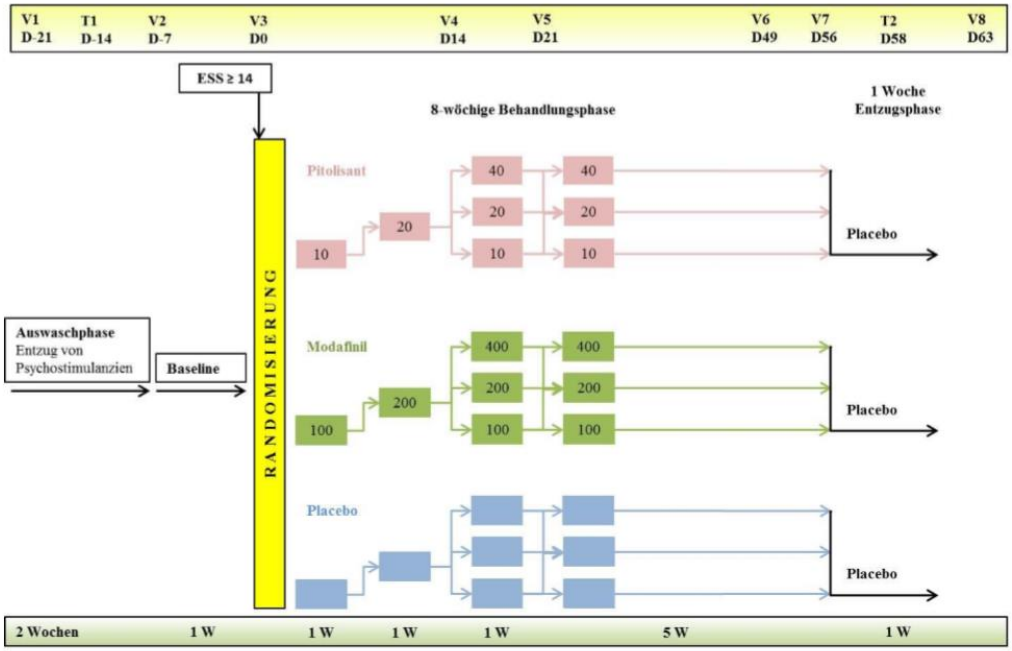


Abbildung 4.3-18: Studiendesign der Studie Harmony I
Quelle: Dossier zur Nutzenbewertung Pitolisant [82]

Ziele der Studie und Endpunkte

Das primäre Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit von Pitolisant auf die Tagesschläfrigkeit in Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie im Vergleich zu Placebo (Test auf Überlegenheit) und Modafinil (Test auf Nicht-Unterlegenheit).

Primärer Wirksamkeitsendpunkt:

- Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:

- Multipler Wachbleibetest (Maintenance of Wakefulness Test – MWT)
- 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
- 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 ESSWert von maximal 10 Punkten erreichen oder wenn der finale ESS Wert minus des ESS-Wertes zu Beginn mindestens 3 Punkte beträgt.

Statistische Analysen

Die Größe der Studienpopulation wurde auf Grundlage der Daten vorheriger Studien kalkuliert, basierend auf einer MCID des ESS-Scores von 3 Punkten (ESS SD von 5) und einem Korrelationskoeffizienten (Baseline ESS Wert, finaler ESS Wertt) von 0,65. Folgende zwei Hypothesen wurden mittels einem hierarchischem Testablauf analysiert:

1. Überlegenheit von Pitolisant im Vergleich zu Placebo
2. Nichtunterlegenheit von Pitolisant im Vergleich zu Modafinil

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

1. 3 Punkte sind minimaler klinisch relevanter Unterschied bei der ESS (Überlegenheit), Standardabweichung beträgt 0,5 Punkte und
2. 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 Koeffizienten für die Korrelation von ESS-Baseline mit ESS-Final von 0,8 die Stichprobengröße für

1. mit einer Power von 95 % bei 30 Teilnehmenden pro Gruppe sowie für
2. mit einer Power von 80 % bei 30 Teilnehmenden pro Gruppe.

Zur Analyse der Daten wurde die IT-Population verwendet. Die IT-Population schloss alle randomisierten Probanden ein, die mindestens eine Dosis des Wirkstoffs erhalten haben und mind. einen Wert zur Berechnung des primären Endpunktes nach Beginn der Studie angegeben haben. Zur Ermittlung der Signifikanz wurden zweiseitige Test durchgeführt und Ergebnisse wurden mit einem 95 % KI angegeben. Fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert.

Für die Hauptanalyse des ESS-Wertes wurde der Behandlungseffekt mittels ANCOVA untersucht. Die Kovarianzanalyse wurde mittels eines gemischten linearen Modells durchgeführt, welches auf den ESS-Baselinewert 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 über ein stufenweises Model identifiziert und implementiert.

Die Veränderung des MWT wurde mittels eines geometrischen Mittels ausgewertet und angegeben.

Es wurden zwei post-hoc Analysen durchgeführt. Die erste wurde zur Ermittlung der täglichen Kaaplexieraten durchgeführt. Die zweite war eine Responder Analyse zur Ermittlung der Probanden, welche einen ESS-Score ≤ 10 erzielten.

Zur Auswertung der UEs wurde die ITT-Population herangezogen.

Analysezeitraum

Die Studie startete im Mai 2009 und war final im Juni 2010 abgeschlossen.

Studienpopulation

Es wurden 110 Patienten gescreent, wovon 95 Patienten auf die 3 Behandlungsarme randomisiert wurden. 94 Patienten bildeten die ITT Population.

Demografische Daten und Patientencharakteristika

Insgesamt bildeten 94 Patienten die EIT-/ ITT-Population ab. Das Geschlechterverhältnis zwischen den Behandlungsarmen Pitolisant und Placebo war nicht gleich. In dem Pitolisant Behandlungsarm lag das Geschlechterverhältnis zu Gunsten der Männer verschoben (64,5 %) während in dem Placebo-Behandlungsarm mehr Frauen vertreten waren (56,7 %). Das durchschnittliche Alter war mit 39,5 Jahren im Placebo Arm und 33 Jahren im Pitolisant Arm annähernd vergleichbar. Die deutliche Mehrheit der Probanden war weiß (Placebo: 90 %; Pitolisant: 93,5 %).

Das geometrische Mittel des MWT war zu Baseline mit 8,4 min (± GSD 6,5) für Placebo respektive 7,4 min (± GSD 5,5) für Pitolisant vergleichbar. Der ESS-Score zu Baseline war mit 18,9 Punkten (± SD 2,5) für Placebo und 17,8 Punkten (± SD 2,5) ebenfalls vergleichbar.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulationen der Studie Harmony I entsprechen im Allgemeinen der in Deutschland zu erwartenden Patientenpopulationen. Des Weiteren wurden die Studien überwiegend in europäischen Zentren durchgeführt, darunter auch in Deutschland. In der Studie waren über 80 % der Patientenpopulation kaukasischen Typs. Die Studie wurde überwiegend in europäischen und mitteleuropäischen Studienzentren durchgeführt. Somit lassen sich die Ergebnisse gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Harmony Ibis

Das Design der Studie Harmony Ibis wird in Tabelle 4.6-7 gemäß CONSORT-Kriterien detailliert beschrieben.

Studiendesign

Bei der Phase III Studie Harmony Ibis handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo- und aktiv-kontrollierte Studie im Parallelgruppendesign. Patienten wurden auf Pitolisant, Modafinil oder Placebo randomisiert und über einen Zeitraum von 8 Wochen mit einander verglichen. Harmony Ibis sollte in Kombination mit Harmony I eine Dosisfindungsstudie für die Indikation der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie ersetzen.

Ein- und Ausschlusskriterien

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

Intervention und Randomisierung

Die Patienten wurden im 2:2:1-Verhältnis auf die drei Behandlungsgruppen (Pitolisant:Modafinil:Placebo) randomisiert. Pitolisant wurde in der Dosierung 5 mg, 10 mg oder 20 mg verabreicht.

- Behandlungsarm A: Pitolisant
- Behandlungsarm B: Modafinil
- Behandlungsarm C: Placebo

In Abbildung 4.3-19 wird das Studiendesign der Studie Harmony Ibis beschrieben. Die Studie wurde über einen Zeitraum von 12 Wochen durchgeführt. Sie beinhaltete eine 14-tägige Auswaschphase (Day D-21 bis D-7), in der die bestehenden Therapien zur Behandlung der Tagesschläfrigkeit (insbesondere Psychostimulanzien) ausgeschlichen werden sollten. Nach dieser Auswaschphase folgte eine 7-tägige Baseline-Phase. Baseline-Werte wurden zum Erhebungszeitpunkt V2 erhoben. Die Einnahme antikataplektischer Arzneimittel war erlaubt sofern dieses Mittel mindestens einen Monat lang vor V2 in einer stabilen Dosierung eingenommen wurde. Nach dem Erhebungszeitpunkt V2 war im Rahmen der Studie keine Dosisänderung antikataplektischer Mittel erlaubt. Alle Patienten, die nach der Baseline-Phase zu V3 noch immer alle Einschlusskriterien erfüllten, wurden wie beschrieben randomisiert. Die Behandlungsdauer betrug 8 Wochen.

Die Behandlung startete am Folgetag des Erhebungszeitpunktes V3 mit einer individuellen, 3-wöchigen Titrationsphase. In der ersten Woche erhielten alle Patienten die „niedrige“ Dosis (5 mg Pitolisant, 100 mg Modafinil), in der zweiten Woche die „mittlere“ Dosis (10 mg Pitolisant, 200 mg Modafinil) und in der dritten Woche zu V4, wurde die Dosis individuell und

in Abhängigkeit der Einschätzung des Prüfarztes auf Grundlage der Wirksamkeit und Verträglichkeit anhand des folgenden Schemas angepasst:

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

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

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

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

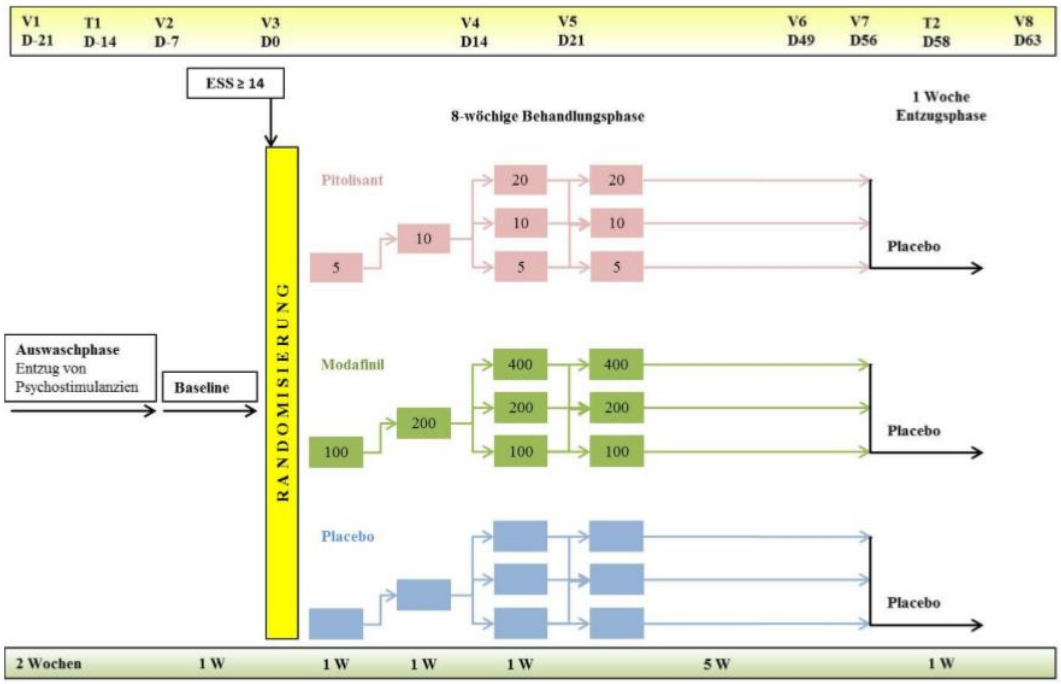


Abbildung 4.3-19: Studiendesign der Studie Harmony Ibis
Quelle: Dossier zur Nutzenbewertung Pitolisant [82]

Ziele der Studie und Endpunkte

Das primäre Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit von Pitolisant auf die Tagesschläfrigkeit in Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie im Vergleich zu Placebo (Test auf Überlegenheit) und Modafinil (Test auf Nicht-Unterlegenheit).

Primärer Wirksamkeitsendpunkt:

- Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:

- 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 Teilnehmenden 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≤10 zu Studienende oder ESS_{FINAL}-ESS_{BL}≥3 hatten.

Statistische Analysen

Folgende zwei Hypothesen wurden mittels einem hierarchischem Testablauf analysiert:

1. Überlegenheit von Pitolisant im Vergleich zu Placebo

2. Nichtunterlegenheit von Pitolisant im Vergleich zu Modafinil

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

1. 3 Punkte sind minimaler klinisch relevanter Unterschied bei der ESS (Überlegenheit), Standardabweichung beträgt 0,5 Punkte und

2. 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 Koeffizienten für die Korrelation von ESS-Baseline mit ESS-Final von 0,8 die Stichprobengröße für

1. mit einer Power von 95 % bei 75 Teilnehmenden pro Gruppe sowie für

2. mit einer Power von 80 % bei 75 Teilnehmenden pro Gruppe.

Zur Analyse der Daten wurde die IT-Population verwendet. Die IT-Population schloss alle randomisierten Probanden ein, die mindestens eine Dosis des Wirkstoffs erhalten haben und

mind. einen Wert zur Berechnung des primären Endpunktes nach Beginn der Studie angegeben haben. Zur Ermittlung der Signifikanz wurden zweiseitige Test durchgeführt und Ergebnisse wurden mit einem 95 % KI angegeben. Fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert.

Für die Hauptanalyse des ESS-Wertes wurde der Behandlungseffekt mittels ANCOVA untersucht. Die Kovarianzanalyse wurde mittels eines gemischten linearen Modells durchgeführt, welches auf den ESS-Baselinewert 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 über ein stufenweises Model identifiziert und implementiert.

Die Veränderung des MWT wurde mittels eines geometrischen Mittels ausgewertet und angegeben.

Es wurde eine Responder Analyse zur Ermittlung der Probanden, welche einen ESS-Score ≤ 10 erzielten, formuliert.

Analysezeitraum

Die Studie startete im Oktober 2010 und war final im Juli 2012 abgeschlossen.

Studienpopulation

Es wurden 184 Patienten gescreent, wovon 166 auf die 3 Behandlungsarme randomisiert wurden. 165 Patienten bildeten die EIT- bzw. ITT-Population.

Demografische Daten und Patientencharakteristika

Insgesamt bildeten 165 Patienten die ITT-Population ab. Das Geschlechterverhältnis war minimal verschoben zu Gunsten des weiblichen Geschlechts und das durchschnittliche Alter (Pitolisant:37 Jahre; Placebo: 42,5 Jahre) zwischen den Behandlungsarmen Pitolisant und Placebo war vergleichbar. Die Mehrheit der Probanden war weiß (Pitolisant: 89,6 %; Placebo: 87,5 %).

Das geometrische Mittel des MWT war zu Baseline mit 7,9 min (GSD 6,0) für Placebo respektive 6,74 min (GSD 5,0) für Pitolisant vergleichbar. Der ESS-Score zu Baseline war mit 18,2 Punkten (SD 2,3) für Placebo und 18,2 Punkten (SD 2,4) identisch.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulationen der Studie Harmony Ibis entsprechen im Allgemeinen der in Deutschland zu erwartenden Patientenpopulationen. Des Weiteren wurden die Studien überwiegend in europäischen Zentren durchgeführt, darunter auch in Deutschland In der Studie waren über 80 % der Patientenpopulation kaukasischen Typs. Die Studie wurde überwiegend in europäischen und mitteleuropäischen Studienzentren durchgeführt. Somit lassen sich die Ergebnisse gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Vergleichbarkeit der Studien

Behandlung (Brückenkomparator)

Der G-BA formulierte für die beide Teilpopulationen, Narkolepsie mit und ohne Kataplexie, Pitolisant als zVT. Der pU legt aufgrund dessen einen indirekten Vergleich der Gesamtpopulation vor, welcher Solriamfetol mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pitolisant über den Brückenkomparator Placebo vergleicht.

Hierfür zieht der pU nach Durchführung einer systematischen Literaturrecherche die Studien Harmony I und Harmony Ibis heran. Hierbei handelt es sich jeweils um randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studien der Phase 3. In beiden Studien waren ausschließlich erwachsene Teilnehmer eingeschlossen.

Die Studien sind in Bezug auf den Brückenkomparator Placebo vergleichbar. Placebo für Pitolisant wurde als identisch aussehende Tablette verabreicht, sodass keine Unterscheidung möglich war. Dies trifft auch für die Gabe von Placebo in der Studie zu Solriamfetol (Studie 14-002) zu.

Patientenpopulation

Die Studien Harmony I, Harmony Ibis und 14-002 sind hinsichtlich der Studienpopulation ausreichend vergleichbar. Beide Studien schlossen Erwachsene Patienten mit oder ohne Kataplexie ein, welche eine Diagnose der Narkolepsie nach Kriterien des ICSD hatten. Die Randomisierung der Studie 14-002 war stratifiziert nach An- oder Abwesenheit von Kataplexie, im Unterschied zu den Studien Harmony I und Harmony Ibis, welche keine Stratifizierungen aufwiesen.

Das mediane Alter war zwischen den verschiedenen Studien und Studienarmen vergleichbar und betrug zwischen 36,2 Jahren (Spanne 18, 70) bis 42,5 Jahren (Spanne 21; 79). Mit Ausnahme des Pitolisant Behandlungsarms der Studie Harmony I (Frauen: 35,5 %) war das Geschlechterverhältnis leicht zu Gunsten der Frauen verschoben (zwischen 52,2 % - 70,9 %). Der größte Anteil der Probanden war weißer Abstammung (zwischen 78 % - 93,5 %).

Die Probanden der Studien Harmony I, Harmony Ibis und der Studie 14-002 wiesen hinsichtlich ihres Krankheitsstatus ähnliche Baseline-Werte der subjektiv empfunden EDS erfasst mittels ESS auf. In der Studie 14-002 lag der Baseline-ESS Wert etwas niedriger als in den Pitolisant-Studien mit 17,3 (SD 2,86) Punkten in der Placebo-Gruppe, 17,3 (SD 3,53) Punkten in der 75 mg JZP-110 Gruppe und 17,0 (SD 3,55) Punkten in der 150 mg JZP-110 Gruppe. In der Harmony I Studie lag der ESS-Wert zu Beginn der Studie bei 18,9 (SD 2,5) Punkten bzw. bei 17,8 (SD 2,5) Punkten in der Placebo Gruppe respektive der Pitolisant Gruppe und in der Harmony Ibis Studie betrug der ESS-Wert 18,2 (SD 2,3) Punkte bzw. 18,2 (SD 2,4 Punkte) in der Placebo respektive der Pitolisant Gruppe.

Die Baseline-Daten des MWT aus den Studien können nicht direkt verglichen werden, da der MWT in den Pitolisant-Studien als geometrisches Mittel angegeben wurde. Der MWT betrug in der Placebo Gruppe der Studie 14-002 im Mittel 6,15 min (SD 5,67), in der 75 mg JZP-110 Gruppe 7,5 min (SD 5,39) und in der 150 mg JZP-110 Gruppe 7,85 min (SD 5,74).. In der Harmony I Studie beträgt der MWT Wert der Placebo Gruppe 8,4 min (GSD 6,5) respektive 7,4 min (GSD 5,5) in der Pitolisant Gruppe und in der Harmony Ibis Studie liegt der MWT Wert bei 7,9 min (GSD 6,0) bzw. bei 6,74 min (GSD 5,0) in der Placebo respektive der Pitolisant Gruppe.

Studiendauer

Die Laufzeit der Studien unterscheidet sich dahingehend, dass die Studien Harmony I und Harmony Ibis über 8 Wochen lief und die Studie 14-002 über 12 Wochen. In der Studie 14-002 erfolgte die Erhebung des Endpunktes Veränderung des ESS-Scores neben dem Studienende auch zu Woche 8, sodass ein Vergleich mit identischer Studiendauer möglich ist.

Versorgungskontext

Bei der Studienplanung wurden alle drei RCTs als multizentrische, internationale Studien angelegt. In beiden Studien waren Zentren aus Deutschland und anderen europäischen Ländern wie z. B. Frankreich beteiligt. Aus Sicht des pU ist die regionale Übertragbarkeit der Ergebnisse der Einzelstudien – und damit auch der Ergebnisse des indirekten Vergleichs – auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet. Die Studie war durch die Beteiligung von Zentren beispielsweise in Frankreich, hinreichend für eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Deutschland konzipiert.

Patientenrelevante Endpunkte

Für folgende in den drei Studien als patientenrelevant identifizierte Endpunkte werden Analysen des indirekten Vergleiches durchgeführt und für die Zusatznutzenableitung herangezogen.

- ESS-Score Veränderung zu Woche 8
- Verträglichkeit der untersuchten Therapie anhand der Art und Häufigkeit von UE.

Da der Endpunkt Schlaflatenzzeit in der Studie 14-002 als primärer Wirksamkeitsendpunkt, und in den Harmony I und Harmony Ibis Studien als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt definiert war und der MWT als ein klinisch relevanter Endpunkt anerkannt ist, werden die Ergebnisse des indirekten Vergleichs ebenso dargestellt.

Zusammenfassung

Die drei Studien weisen vergleichbare Strukturmerkmale hinsichtlich des Brückenkomparators, der Studiendauer, der Studienpopulation, der Operationalisierung der patientenrelevanten Endpunkte ESS und Sicherheit und des klinisch relevanten Endpunktes MWT auf. Die Auswertung der Sicherheit basierte in den Harmony Studien auf der ITT-Population, während in der Studie 14-002 die Safety Population herangezogen wurde. Die drei Studien weisen eine hohe Vergleichbarkeit auf. Daher ist es aus Sicht des pU adäquat, einen indirekten Vergleich basierend auf den genannten Studien durchzuführen.

4.3.2.2.2.2 Verzerrungspotential auf Studienebene

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

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

Tabelle 4.3-105: Verzerrungspotential auf Studienebene – RCT für den indirekten Vergleich

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
14-002	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig
Harmony I	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig
Harmony Ibis	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig

Die Studie 14-002 wurde als randomisierte doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie durchgeführt. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat, durch Verwendung einer zentralen Randomisierung über ein Interactive Voice Response System (IVRS) oder ein Interactive Web Response System, erzeugt. Zur Gewährleistung der Verblindung wurden die verschiedenen Wirkstoffe (Solriamfetol, Placebo) als blickdichte Kapseln bereitgestellt, die in ihrem Aussehen absolut identisch waren. Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren somit in der Studie verblindet. Die Patientenpopulationen der verschiedenen Behandlungsarme

waren hinsichtlich wichtiger Faktoren wie Alter, Geschlecht und krankheitsspezifische Charakteristika vergleichbar. Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte basierte auf der mITT-Population. Diese Population schloss Probanden ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten und Baseline-Bewertungen sowie mindestens 1 post-Baseline-Bewertung des MWT oder ESS hatten. Das ITT-Prinzip wurde bei der Auswertung adäquat umgesetzt. Es wurden weniger als 5 % der Patienten aus der mITT-Population ausgeschlossen, welche nur eine Dosis des Studienmedikamentes erhielten und die Auswertung der Patienten erfolgte entsprechend ihrer Gruppenzuteilung. Fehlende Daten von ausgeschiedenen Patienten wurden mit dem Mixed-Effect Model with Repeat Measures (MMRM) ausgewertet. Als Sensitivitätsanalyse diente eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) und fehlende Daten wurden mittels LOCF imputiert. Der Patientenfluss der Studie ist transparent und nachvollziehbar. Daher wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die Studien Harmony I und Harmony Ibis wurden als randomisierte doppelblinde, Placebo- und aktiv-kontrollierte Nicht-Unterlegenheitsstudien. durchgeführt. Die Randomisierungs-sequenz wurde adäquat, durch Verwendung einer zentralen Randomisierung über ein Interactive Web Response System, erzeugt. Zur Gewährleistung der Verblindung wurden die Studienmedikamente (Pitolisant, Modafinil, Placebo) in Kapseln mit identischer Erscheinung zur Verfügung gestellt, um sicherzustellen, dass weder der Patient noch der Prüfarzt oder das klinische Personal die Identität der Studienmedikation kannten. Der Prüfarzt, das Studienpersonal und der Patient waren somit in der Studie verblindet. Die Patientenpopulationen der verschiedenen Behandlungsarme waren hinsichtlich wichtiger Faktoren wie Alter, Geschlecht und krankheitsspezifische Charakteristika vergleichbar.

Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte basierte auf der EIT-Population und als Sensitivitätsanalysen auf der IT- und der PP-Population. In Harmony I und Harmony Ibis entspricht die EIT-Population dem ITT-Prinzip, d. h. alle randomisierten Patienten unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung der Patienten erfolgte entsprechend ihrer Gruppenzuteilung. Fehlende Daten wurden entsprechend der LOCF Methode imputiert, wobei der Endwert als Mittelwert der beiden letzten bekannten Werte berechnet wurde. Der Patientenfluss der Studie ist transparent und nachvollziehbar. Daher wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die Sicherheitsbewertung erfolgte basierend auf der ITT-Population in Harmony I und basierend auf der Safety-Population in der Studie Harmony Ibis. Da die ITT-Population in der Studie Harmony I alle randomisierten Patienten einschloss, die auch das Studienmedikament erhielten und lediglich 1 Patienten, der randomisiert wurde, aber kein Studienmedikament erhielt nicht berücksichtig wurde, erscheint die Betrachtung adäquat. In der Studie war die Einnahme von anti-kataplektischen Medikamenten (Natriumoxybat) und vermutlich antikataplektische Arzneimittel (Antidepressiva oder selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) in einer stabilen Dosierung erlaubt. Es ist unklar, ob dies einen Effekt auf die Verträglichkeit/Sicherheit ausübt, da ausschließlich eine etablierte Dosis weiterhin eingenommen werden durfte. Die Anzahl der Patienten mit Begleitmedikation wird für Harmony I mit 9 % angegeben. Für Harmony Ibis liegen keine Daten dazu vor [30]. Da die

Voraussetzung für die Einnahme eine stabile Dosierung vor Studienstart war und der Anteil der Patienten mit Begleitmedikation gering war, wird der Effekt als niedrig eingeschätzt. Daher wird für diesen Endpunkt ein niedriges Verzerrungspotential in beiden Pitolisant-Studien angenommen.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen - Gesamtpopulation

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

Tabelle 4.3-106: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCTs für indirekte Vergleiche - Gesamtpopulation

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheits-bezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
14-002	nein	ESS-Gesamtscore Schlaflatenzzeit mittels 40 min MWT	nein	• Gesamtrate TEAEs • TEAEs in Zusammenhang mit der Studienmedikation • Abbruch wegen TEAEs • SUEs • UEs nach SOK und PT (>10 %)
Harmony I	nein	ESS-Gesamtscore Schlaflatenzzeit mittels 40 min MWT	nein	• Gesamtrate TEAEs • TEAEs in Zusammenhang mit der Studienmedikation • Abbruch wegen TEAEs • SUEs • UEs nach SOK und PT (>10 %)
Harmony Ibis	nein	ESS-Gesamtscore Schlaflatenzzeit mittels 40 min MWT	nein	• Gesamtrate TEAEs • TEAEs in Zusammenhang mit der Studienmedikation • Abbruch wegen TEAEs • SUEs • UEs nach SOK und PT (>10 %)

MWT = Maintenance of Wakefulness Test, ESS = Epworth Sleepiness Scale, SUE = Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, TEAE = treatment emergent adverse events; UE = Unerwünschtes Ereignis

4.3.2.2.3.1 ESS-Score– indirekte Vergleiche aus RCT -Gesamtpopulation

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

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4.3-107: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	JZP-110 75 mg	JZP-110 150 mg	Pitolisant	Placebo
1	14-002	●	●		●
2	Harmony I			●	●
3	Harmony Ibis			●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

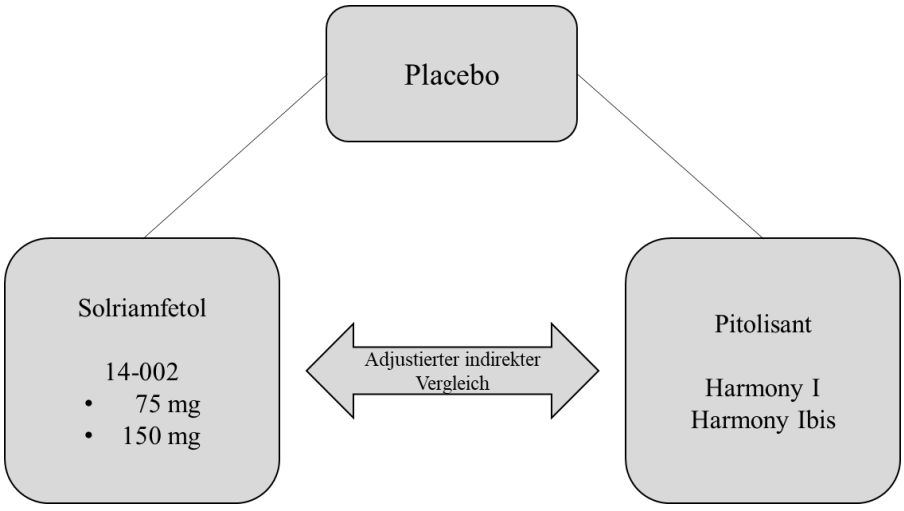


Abbildung 4.3-20: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt ESS-Score

Die Netzwerkstruktur beinhaltet die Studie 14-002 mit der Intervention Solriamfetol 75 mg und 150 mg, sowie den Brückenkomparator Placebo aus den Studien 14-002, Harmony I und Harmony Ibis. Der Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Pitolisant erfolgt

mittels der gepoolten Ergebnisse (Meta-Analyse) aus den Studien zu Pitolisant Harmony I und Harmony Ibis über den Brückenkomparator Placebo. In den Pitolisant-Studien wurden unterschiedliche Dosierungen eingesetzt (Harmony I 10-40 mg Pitolisant; Harmony Ibis 5-20 mg Pitolisant) und jeweils gepoolte Ergebnisse berichtet. Die Probanden wurden individuell je nach klinischem Ansprechen auf eine Dosis titriert. Die meisten Probanden wurden auf die Dosis 20 mg Pitolisant eingestellt [5]. In der Studie 14-002 wurde eine feste Dosis JZP-110 (75 mg und 150 mg JZP-110) verabreicht. Aus Sicht des pU ist aufgrund der Titration in den Pitolisant Studien ein indirekter Vergleich zur festen Dosis 75 mg und 150 mg JZP-110 adäquat. Die Netzwerkstruktur gilt für alle nachfolgenden Endpunkte und wird daher nur in diesem Abschnitt erläutert.

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

Tabelle 4.3-108: Operationalisierung von ESS-Score –indirekter Vergleich Gesamtpopulation

Studie	Operationalisierung
14-002	Siehe Tabelle 4.3-12
Harmony I	ESS ist ein selbst auszufüllender Fragebogen, der für 8 typische Alltagssituationen die Wahrscheinlichkeit misst, um einzunicken bzw. einzuschlafen. Es wird unterschieden zwischen keiner (0 Punkte), einer geringen (1 Punkt), einer mittleren (2 Punkte) und einer hohen (3 Punkte) Wahrscheinlichkeit einzunicken. Zur Auswertung des Fragebogens wird die Summe der Einzelantworten berechnet, d. h. der Gesamtwert kann zwischen 0 und 24 liegen. Ein Gesamtwert > 10 wird als erhöhte Tagesschläfrigkeit und somit als abnormal bewertet. Bei den 8 Alltagssituationen handelt es sich um: 1) im Stuhl sitzen und lesen, 2) beim Fernsehen, 3) inaktiv bei einer Veranstaltung sitzend (Kino, Theater, Treffen), 4) als Mitfahrer im Auto oder in öffentlichen Verkehrsmitteln für mindestens 1 Stunde ohne Pause, 5) beim Hinlegen nachmittags, 6) während einer Unterhaltung, 7) beim Sitzen nach dem Mittagessen, 8) in einem Auto, welches für ein paar Minuten an der Ampel hält. Der ESS-Fragebogen wurde zu jedem Erhebungszeitpunkt ausgefüllt und durch den Prüfarzt bewertet. ESS wurde etwa zum gleichen Zeitpunkt der Visite durch den Patienten erhoben und das zu untersuchende Arzneimittel mit derselben Verzögerung eingenommen, um mögliche Auswirkungen der Behandlung auf die Bewertung zu standardisieren. In dieser Studie entsprach der ESS-Wert zum Zeitpunkt Baseline und Studienende einem Durchschnitt von zwei wiederholten Messungen in einem Intervall von einer Woche, um die Genauigkeit zu verbessern. So war der ESS-Wert zu Baseline (Tag 0) der Durchschnitt aus dem ESS-Wert zum Erhebungszeitpunkt bzw. Visit V2 (Day (D) -7) und V3 (D 0); der ESS-Wert zum Ende der Behandlung war der Durchschnitt aus dem ESS-Wert zu V6 (D 49) und V7 (D 56). Den Patienten wurde beim Verständnis des Fragebogens geholfen bis sie die acht Fragen der Skala vollständig verstanden haben. Die Patienten wurden darauf hingewiesen, dass der ESS-Fragebogen die subjektive Schläfrigkeit der unmittelbar vergangenen Woche misst. Es kommt oftmals vor, dass einige Fragen zu bestimmten Situationen nicht zu dem alltäglichen Leben des Patienten entsprechen. Es wurde empfohlen, den Patienten anzuweisen eine ähnliche Situation entsprechend auszufüllen, um den Fragebogen zu vervollständigen. Die Bewertung der Wirksamkeit wird als Änderung auf der ESS von der Baseline berechnet. [82]. Statistische Analysen: Die ‚Main-Confirmatory' Analyse wird mit einem linearen mixed-effets-Modell (LME), adjustiert zu ESSBL und mit TREATMENT als festen und CENTER als zufälligen Effekt durchgeführt. Die vorab festgelegte Annahme ist: Placebo < Modafinil = BF2.649, die primäre Bestätigungsanalyse testet BF 2.649 > Placebo, wobei bei der Differenz zwischen BF2.649 und Modafinil nur geprüft wird, wenn es einen signifikanten Unterschied (p-Wert < 0,05) nach dem

	ersten Test gibt. Bei diesem Ansatz sind nur zwei Gruppenvergleiche geplant, da der Vergleich BF2.649 > Placebo den Vergleich BF2.649 = Modafinil ausschließt. Ein Nicht-Unterlegenheitstest wird auf Basis des 95 % Konfidenzintervalls der Differenz (BF2.649-Modafinil) und des p-Wertes berichtet, basierend auf der Nichtunterlegenheitsspanne M = -1. Da instabile Ergebnisse aufgrund einer geringen Anzahl von Patienten pro Zentrum antizipiert wurden, wurde eine anschließende Cluster-Analyse zur Verringerung der Zahl der Zentren, die eingesetzt werden, durchgeführt (d. h. Verwendung mehrerer demographischer Variablen, um Patienten aus Zentren mit ähnlichen Eigenschaften neu zuzuweisen). Diese Auswertung folgte der oben beschriebenen statistischen Methodik. [82]. Die primäre Analyse basierte auf der Extended Intent-to-Treat (EIT)-Population, welche alle randomisierten Probanden umfasste, unabhängig ob diese das Studienmedikament erhalten haben. Als Sensitivitätsanalysen wurde die primäre Analyse mit der ITT-Population (alle Probanden, die das Studienmedikament erhalten haben und mindestens 1 Post-Baseline Wert aufweisen) und die PP-Population (alle Probanden, aus der IT-Population, die mindestens bis zum Ergebungszeitpunkt V6 (bzw. ein Wert zu V6 oder V7 lag vor) noch in der Studie waren und keine erheblichen Abweichungen bezogen auf den primären Endpunkt aufweisen.
Harmony Ibis	Die Operationalisierung entsprach der Operationalisierung für Harmony I [82]. Statistische Analysen: Die primäre Analyse wurde mittels eines linear mixed effects model (LME) durchgeführt, adjustiert zu ESSBL und mit BEHANDLUNG als festen Faktor und ZENTRUM als zufälligen Faktor. Die zuvor festgelegte Annahme war: Placebo < BF2.649=Modafinil. Somit wurde als primäre Analyse zunächst die Hypothese BF2.649>Placebo getestet. Der Unterschied zwischen BF2.649 und Modafinil wurde nur getestet, sofern ein signifikanter Unterschied ($p<0,5$) aus dem ersten Test vorlag. Der Test auf Nicht-Unterlegenheit basierte auf dem 95% KI der Differenz BF2.649-Modafinil und dem p-Wert, der auf der Nicht-Unterlegenheitsgrenze M = -2 basierte. Die Nicht-Unterlegenheitsgrenze wurde so gewählt, dass der Wert nicht den minimalen klinisch relevanten Unterschied (Minimum Clinically Relevant Difference, MCRD), der mit der ESS Skala assoziiert ist, überschritt. Diese Grenze von -2 beruhte auf einer bisher nicht publizierten Meta-Analyse (A review of metric properties of Epworth Somnolence Scale ESS in clinical trials in Narcolepsy, Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSA) and Parkinson Disease. Finding a Minimum Important Difference). [82].

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

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

Tabelle 4.3-109: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ESS in RCT für indirekte Vergleiche - Gesamtpopulation

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
14-002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Harmony I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Harmony Ibis	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ESS der Studie 14-002 wird wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 beschrieben als niedrig eingestuft.

Bei den Studien Harmony I und Harmony Ibis wird ein niedriges Verzerrungspotential für diesen Endpunkt angenommen. Dies begründet sich damit, dass die Verblindung der Endpunkterheber über die gesamte Studiendauer gewährleistet war und die Auswertung des Endpunkts mit adäquaten statistischen Methoden erfolgte. Der Patientenfluss ist nachvollziehbar und adäquat, hinsichtlich dem Umgang mit „lost-to-follow up“ und Protokollverletzern, dargestellt. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

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

Ergebnisse zu Solriamfetol

Die primäre Analyse wurde mit der mITT-Population durchgeführt. Der ESS-Gesamtscore (SD) war zu Baseline zwischen den Behandlungsgruppen mit 17,3 (2,86) für Placebo und 17,3 (3,53) für 75 mg JZP-110 bzw. 17,0 (3,55) für 150 mg JZP-110 vergleichbar (siehe Tabelle 4.3-110). Die Analyse des ESS-Gesamtscores von Baseline zu Woche 8 mittels MMRM zeigte im Vergleich zu Placebo eine dosisabhängige Reduktion des ESS-Scores in den JZP-110 Behandlungsgruppen, die eine Reduktion der exzessiven Schläfrigkeit indiziert. Die Differenz (LSM, SD) im ESS-Score betrug -1,3 (0,64) für 75 mg JZP-110 und -5,2 (0,64) für 150 mg JZP-110 versus -2,1 (0,63) für Placebo. Die Reduktion des ESS-Gesamtscores im Vergleich zu Placebo war mit 150 mg JZP-110 signifikant bei -3,0 Punkten (95 % KI, -4,8, -1,3; $p < 0,0008$). Mit 75 mg JZP-110 betrug die Reduktion im Vergleich zu Placebo -1,3 Punkte (95 % KI -3,0, 0,5).

Tabelle 4.3-110: Veränderung des ESS-Gesamtscore von Baseline zu Woche 8 aus der Studie 14-002 (Primäranalyse, mITT-Population)

Behandlung	**Beobachtete Werte**						**Veränderung zu Baseline**			**Primäranalyse MMRM[a] (JZP-110 vs. Placebo)**		
	Baseline			**Woche 8**								
	n	Mittelwert (SD)	Median (min, max)	n	Mittelwert (SD)	Median (min, max)	n	Mittelwert (SD)	Median (min, max)	LSM (SE)	LSM Differenz (95 % KI)	p-Wert
Placebo (N=58)	58	17,3 (2,86)	17,0 (11, 24)	53	15,2 (4,65)	16,0 (4, 23)	53	-2,2 (3,81)	-1,0 (-14, 4)	-2,1 (0,63)		
75 mg JZP-110 (N=59)	59	17,3 (3,53)	18,0 (10, 24)	49	14,2 (5,61)	15,0 (1, 24)	49	-3,3 (5,09)	-2,0 (-16, 4)	-3,4 (0,64)	-1,3 (-3,0, 0,5)	0,1595
150 mg JZP-110 (N=55)	55	17,0 (3,55)	17,0 (10, 24)	52	11,7 (5,20)	13,0 (3, 23)	52	-5,3 (4,61)	-5,0 (-15, 6)	-5,2 (0,64)	-3,0 (-4,8, -1,3)	**0,0008**

[a] Mixed-effect model with repeated measures (MMRM) mit Veränderung von Baseline als die Zielgröße und den Faktoren Besuch, Behandlung, Behandlung*Besuch, Randomisierung-Stratifizierungs-Faktor (mit oder ohne Kataplexie), Baseline als Kovariate und unstrukturierter Varianz-/Kovarianz Struktur.

ESS = Epworth Sleepiness Scale; ESS-Gesamtscore ist die Summe von 8 Item-Scores aus mindestens 6 Item-Scores. Wenn eine oder 2 Item-Scores am betroffenen Zeitpunkt fehlen, wurde der Mittelwert der restlichen 6 oder 7 Items berechnet, um die fehlenden Werte zu ersetzen; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean; mITT = modified Intent-To-Treat; N = Anzahl an Probanden in der Behandlungsgruppe, n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am jeweiligen Besuch; NA = nicht zutreffend; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler

Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.2.2.1.1 und Tabelle 14.2.2.2.1

Ergebnisse zu Pitolisant

Aus den Studien Harmony I und Harmony Ibis liegen beobachtete Werte zu Baseline und Final die Veränderung zu Baseline der EIT-, IT- und PP-Population vor. Die primäre Analyse erfolgte basierend auf einem Linear Mixed Effect Model (Baseline und Zentrum adjustiert). Im Folgenden werden die Ergebnisse der ITT-Population berichtet, da diese für den indirekten Vergleich aufgrund der vergleichbaren Operationalisierung zur Studie 14-002 herangezogen werden.

In der Studie Harmony I werden zu Baseline in der Placebo-Gruppe und der Pitolisant-Gruppe hohe mittlere ESS-Baseline-Werte von 18,9 Punkte (SD 2,5) bzw. 17,8 Punkte (SD 2,5) gemeldet. Zur finalen Visite wird in beiden Behandlungsgruppen eine Verbesserung gemeldet. Diese ist in der Pitolisant-Gruppe mit -5,8 Punkten (SD 6,2) größer als in der Placebo-Gruppe mit -3,4 Punkten (SD 4,2). Die adjustiere Differenz von Pitolisant vs. Placebo beträgt -3,0 Punkte (95 % KI -5,6, -0,4) und erweist sich mit p = 0,024 als signifikant.

Aus der Studie Harmony Ibis werden ähnliche Ergebnisse berichtet. Hier starten die Probanden der Behandlungsgruppe mit Placebo mit einem Baseline-Wert von 18,2 (SD 2,3) und in der Pitolisant-Gruppe mit 18,3 Punkten (SD 2,4). Zu Studienende reduziert sich der ESS-Score in der Pitolisant-Gruppe um -4,6 Punkte (SD 4,6) und in der Placebo-Gruppe um -3,6 Punkte (SD 5,6). Die adjustierte Differenz von Pitolisant vs. Placebo beträgt -2,19 Punkte (95 % KI -4,17; 0,22). Der Unterschied war signifikant mit einem p-Wert von p = 0,030 (siehe Tabelle 4.3-111).

Die beiden Studien zu Pitolisant wurden als ausreichend vergleichbar angesehen und die Ergebnisse in einer Meta-Analyse zusammengefasst. Für die Meta-Analyse wurde der Standardfehler nach Anweisung der Cochrane Collaboration basierend auf der angegebenen Behandlungsdifferenz und dem p-Wert imputiert. Die Meta-Analyse der adjustierten Differenzen aus den Pitolisant-Studien ergab eine signifikante Differenz von -2,49 Punkten (95 % KI -4,04, -0,95) (siehe Tabelle 4.3-111 und Abbildung 4.3-21). Der Test auf Heterogenität ergab $I^2 = 0$ % und einen p-Wert von p = 0,25. Damit ergeben sich keine Hinweise auf eine Heterogenität der Meta-Analyse.

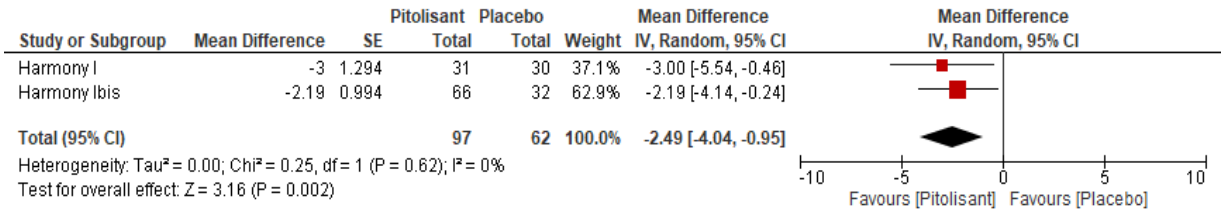


Abbildung 4.3-21: Forest-Plot zum Endpunkt ESS-Score aus Pitolisant-Studien

Tabelle 4.3-111: Änderung des ESS-Scores aus Studien zu Pitolisant (ITT-Population) - für indirekte Vergleiche

Studie Behandlung	**Beobachtete Werte**				**Veränderung zu Baseline**		**Behandlungseffekt Pitolisant vs. Placebo**
	Baseline[a]		**Final[b]**				**Adjustierte Differenz[c] 95 % KI p-Wert**
	n	**MW(SD)**	**n**	**MW (SD)**	**n**	**MW (SD)**	
Harmony I							
Placebo (N = 30)	30	18,9 (2,5)	30	15,6 (4,7)	30	-3,4 (4,2)	-3,0 (-5,6; -0,4) **0,024**
Pitolisant (N = 31)	31	17,8 (2,5)	31	12,0 (6,2)	31	-5,8 (6,2)	
Harmony Ibis							
Placebo (N = 32)	32	18,2 (2,3)	32	14,6 (5,8)	32	-3,6 (5,6)	-2,19 (-4,17; 0,22) **0,030**
Pitolisant (N = 66)	66	18,3 (2,4)	66	13,7 (5,4)	66	-4,6 (4,6)	
Meta-Analyse							
Vergleichswirkstoff	*Mittlere Differenz (95 % KI), Modell mit zufälligen Effekten*				*Heterogenität*		*Heterogenitäts-p-Wert*
Pitolisant	-2,49 (-4,04, -0,95)				I^2 = 0 %		0,25

[a] Harmony I: Baseline = ESS (V2 + V3)/2; Harmony Ibis: Baseline = ESS (V2 + V3)/2 oder ESS (V1 + V3)/2 falls V2 fehlt oder ESS (V1 + V2) falls V3 fehlt.
[b] Harmony I: Final = ESS (V6 + V7)/2. Falls V6 oder V7 nicht vorlag, wurde der Mittelwert aus den letzten beiden erhobenen Werten gebildet. Falls kein post-Baseline-Wert vorhanden war, wurde ESS-Final durch den Baseline-Wert ersetzt. Harmony Ibis: Final = ESS (V6 + V7)/2 oder LOCF falls V7 fehlt

[c] Die adjustierte Differenz basiert auf einem Linear Mixed Effect Model (Baseline und Zentrum adjustiert). Der Vergleich Placebo – Pitolisant wurde mittels eines Tests auf Überlegenheit durchgeführt.

ITT = Intent-to-Treat; KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert; MWT = Maintenance of Wakefulness Test; N = Anzahl an Probanden in der Behandlungsgruppe, n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am jeweiligen Besuch; SD = Standardabweichung;

ITT-Population = Alle randomisierten Patienten, die die Studienmedikation mindestens einmal erhalten haben und mindestens einen Wert nach Baseline aufweisen.

Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: Dossier zur Nutzenbewertung Pitolisant [82]

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien zwischen Solriamfetol und dem Vergleichswirkstoff Pitolisant vor. Der adjustierte indirekte Vergleich erfolgt über den Brückenkomparator "Placebo". Eine Prüfung der Konsistenz der Ergebnisse aus direkten und indirekten Vergleichen, oder innerhalb eines indirekten Vergleiches mit komplexer Netzwerkstruktur entfällt daher.

Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Der indirekte Vergleich wird für die einzelnen JZP-110 Dosen von 75 mg und 150 mg vs. Pitolisant (gepoolt) durchgeführt. Für den indirekten Vergleich wird die Meta-Analyse der Pitolisant-Studien herangezogen. Die gepoolten Daten enthalten die Pitolisant-Dosierungen 5 mg-40 mg. In den beiden Studien wurden die Patienten in Abhängigkeit vom Ansprechen auf eine stabile Dosis titriert. In der Studie Harmony I wurden 6,5 % (2 Patienten) auf der kleinen Dosis (10 mg), 25,8 % (8 Patienten) auf der mittleren Dosis (20 mg) und 61,3 % (19 Patienten) auf die höchste Dosis (40 mg) titriert. 2 Patienten (6,5 %) erhielten keine stabile Dosis. In Harmony Ibis wurden 3,0 % der Patienten (2 Patienten) auf die Dosis 5 mg, 23,9 % auf die Dosis 10 mg (16 Patienten) und 62,7 % (42 Patienten) auf die Dosis 20 mg titriert. Damit ist der Großteil der gepoolten Population auf die Dosis 20 mg eingestellt [5].

In Tabelle 4.3-112 ist das Ergebnis des indirekten Vergleichs von JZP-110 vs. Pitolisant über den Brückenkomparator Placebo zusammengefasst. Im indirekten Vergleich der Dosis 150 mg JZP-110 vs. Pitolisant ist ein numerischer Vorteil von JZP-110 150 mg mit einer Differenz von -0,51 (95 % KI -2,84, 1,82) in der Reduktion des ESS-Scores vorhanden. Die Dosis 75 mg JZP-110 fällt gegenüber Pitolisant mit einer Differenz von 1,19 Punkten (95 % KI -1,14, 3,52) etwas niedriger aus. Beide Vergleiche zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen JZP-110 und Pitolisant (siehe Tabelle 4.3-112).

Somit ergibt sich kein Zusatznutzen von Solriamfetol im indirekten Vergleich zu Pitolisant hinsichtlich der Reduktion der ESS. Die Wirksamkeit der beiden Wirkstoffe erweist sich in diesem Endpunkt als vergleichbar.

Tabelle 4.3-112: Änderung des ESS-Gesamtscores – indirekter Vergleich JZP-110 vs. Pitolisant

14-002 JZP-110	**Meta-Analyse Pitolisant**	**Indirekter Vergleich**
Behandlungsdifferenz vs. Placebo	**Behandlungsdifferenz vs. Placebo**	**Mittlere Differenz 95 % KI**
Baseline zu Woche 8 (95 % KI)	**Baseline zu Woche 8 (95 % KI)**	
Indirekter Vergleich JZP-110 150 mg vs. Pitolisant (1)		
-3,00 (-4,8, -1,3)	-2,49 (-4,04, -0,95)	-0,51 (-2,84, 1,82)
Indirekter Vergleich JZP-110 75 mg vs. Pitolisant (1)		
-1,3 (-3,00, 0,5)	-2,49 (-4,04, -0,95)	1,19 (-1,14, 3,52)
(1) Nach Bucher et al.		

4.3.2.2.3.2 Schlaflatenzzeit mittels 40 min MWT – indirekte Vergleiche aus RCT - Gesamtpopulation

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4.3-113: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**JZP-110 75 mg**	**JZP-110 150 mg**	**Pitolisant**	**Placebo**
1	14-002	●	●		●
2	Harmony I			●	●
3	Harmony Ibis			●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Siehe Abschnitt 4.3.2.2.3.1.

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

Tabelle 4.3-114: Operationalisierung von Schlaflatenzzeit mittels 40 min MWT –indirekter Vergleich Gesamtpopulation

Studie	Operationalisierung
14-002	Siehe Tabelle 4.3-21
Harmony I	Multiple Wachbleibetest (MWT) – 40-Minuten Version Der MWT beurteilt die Fähigkeit einer einzelnen Person wach zu bleiben und dem Drang einzuschlafen zu widerstehen. Es wurden vier 40-minütige MWT-Sessions in 2-StundenIntervallen zum Zeitpunkt der Studienaufnahme (Erhebungszeitpunkt bzw. Visit V3) und zum Ende der Behandlungsphase (V7 oder der letzte Erhebungszeitpunkt unter Behandlung) nach validierten Standards durchgeführt. Die Patienten befinden sich bei der Testausführung bei Dämmerlicht in einer reizarmen Umgebung bei Umgebungstemperatur (22°C). Die Patienten sollten versuchen, so lange wie möglich wach zu bleiben. Sensoren registrieren dabei, ob der Patient einschläft. Der Zeitpunkt des Einschlafens ist definiert als entweder 3 aufeinanderfolgende 30-Sekunden-Perioden des Schlafstadiums 1 oder einer 30Sekunden-Periode der Schlafstadien 2, 3 oder 4 oder des REM-Schlafes. Jede Session wurde nach dem ersten eindeutigen Einschlafen oder, wenn der Patient nicht einschlief, nach einer maximalen Dauer von 40 Minuten abgebrochen. Patienten sollten in der Nacht vor der Erhebung für ausreichend Nachtschlaf (mindestens 6 Stunden) gesorgt und kein Alkohol getrunken haben. Am Tag der Erhebung sollten die Patienten wie gewöhnlich ihre Medikamente einnehmen und ein leichtes Frühstück vor 8.00 Uhr am Morgen eingenommen haben. Die Patienten wurden gegen 9.00 Uhr am entsprechenden Zentrum erwartet. Die Medikamente sollten planmäßig zum Mittag und direkt nach der zweiten Session eingenommen werden. Die Patienten durften zu den Erhebungszeitpunkten keine stimulierenden Getränke wie Kaffee, Tee oder Cola trinken [82]. Statistische Analysen: Es wird für jede Zielgröße zu jeder Behandlungsgruppe eine deskriptive Analyse getrennt durchgeführt. Zweiseitige Vergleiche zwischen den Behandlungsgruppen werden mittels ANCOVA durchgeführt, die wenn erforderlich zu Baseline adjustiert wurden. Für MWT wird die Signifikanz der Behandlungsdifferenz mittels eines nicht-parametrischen Test getestet (z. B. Mann-Whitney-Test oder Median Score Test). Für die Analyse des MWT wurde das geometrische Mittel (GM) mit geometrischer Standardabweichung (GSD) verwendet und der Quotient berechnet. Zusätzliche Analysen für den indirekten Vergleich: In den verfügbaren Quellen zur Studie wurde die Veränderung zu Baseline als Quotient berechnet. Für den indirekten Vergleich wurde die Veränderung zu Baseline als mittlere Differenz (+ SD) benötigt. Diese wurden basierend auf den gegebenen Daten zur Baseline und Final berechnet. Die Standardabweichung wurde mit folgender Formel berechnet [107]: $$SD_{E,change} = \sqrt{SD^2_{E,baseline} + SD^2_{E,final} - (2\ x\ Corr\ x\ SD_{E,baseline}\ x\ SD_{E,final})}$$ $SD_{E,change}$, SD der Veränderung zu Baseline $SD_{E,baseline,}$ SD des Baseline-Wertes $SD_{E,final,}$ SD des finalen Wertes

	Als Korrelation „Corr“ wurde nach Anleitung der Agency for Healthcare Research and Quality für den Behandlungsarm mit aktiver Studienmedikation 0,55 gewählt und für den Placebo-Arm 0,75 [107].
Harmony Ibis	Die Operationalisierung entspricht der Studie Harmony I Statistische Analysen: Das geometrische Mittel von MWT zu Baseline (MWTBL) und Studienende (MWTF) wurde für alle Behandlungsgruppen berechnet. Das geometrische Mittel wurde verwendet, da die Daten einer Log-Normalverteilung folgten. Die Mittelwerte von log(MWTF/MWTBL) der verschiedenen Behandlungsgruppen wurden mittels Student`s T-Test verglichen und zum geometrischen Mittel umgerechnet, um das Verhältnis der geometrischen Mittel und zugehörigen 95% KI berechnen zu können. Paarweise Vergleiche zwischen BF2.649 und Placebo bzw. zwischen BF2.649 und Modafinil wurden getrennt voneinander durchgeführt, ohne für multiples Testen zu adjustieren. Zusätzliche Analysen für den indirekten Vergleich: Die zusätzlich durchgeführten Analysen entspricht denen, die zur Studie Harmony I aufgeführt sind.

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

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

Tabelle 4.3-115: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schlaflatenzzeit mittels 40 min MWT in RCT für indirekte Vergleiche - Gesamtpopulation

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
14-002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Harmony I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Harmony Ibis	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential dieses Endpunktes wird als niedrig eingeschätzt. Eine detaillierte Beschreibung erfolgte bereits in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.

Bei den Studien Harmony I und Harmony Ibis wird ein niedriges Verzerrungspotential für diesen Endpunkt angenommen. Dies begründet sich damit, dass die Verblindung der Endpunkterheber über die gesamte Studiendauer gewährleistet war und die Auswertung des Endpunkts mit adäquaten statistischen Methoden erfolgte. Der Patientenfluss ist nachvollziehbar und adäquat, hinsichtlich dem Umgang mit „lost-to-follow up“ und Protokollverletzern, dargestellt. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Schlaflatenzzeit mittels 40 min MWT für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse zu Solriamfetol

Die primäre MMRM-Analyse des Endpunktes Veränderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit von Baseline zu Woche 4 und Woche 12 wurde mit der mITT-Population (Gesamtpopulation) durchgeführt.

Die Ergebnisse der Primäranalyse zeigen bereits zu Woche 4 und auch zu Woche 12 im Vergleich zu Baseline eine Verbesserung zugunsten der JZP-110 Dosisgruppen (Tabelle 4.3-116). In der 75 mg JZP-110 Gruppe verlängert sich die Schlaflatenzzeit um LSM (SE) von 4,67 Minuten (1,223) und in der 150 mg JZP-110 Gruppe um 9,15 Minuten. In der Placebo-gruppe ist eine Veränderung um 2,16 Minuten (1,202) festzustellen. Im Vergleich zu Placebo ist die LSM Differenz von 150 mg JZP-110 mit 6,99 (95 % KI 3,56, 10,41, $p < 0,0001$) signifikant besser als Placebo. Mit 75 mg JZP-110 wird im Vergleich zu Placebo eine numerische Verbesserung um 2,51 (95 % KI -0,87, 5,89) erreicht.

Zu Woche 12 verbleibt die Verbesserung in der Schlaflatenzzeit stabil mit LSM (SE)-Werten von 2,12 Minuten (1,289) in Placebo, 4,74 Minuten (1,335) in 75 mg JZP-110 und 9,77 Minuten (1,327) in der 150 mg JZP-110 Dosisgruppe. Diese Differenz ist im Vergleich zu Placebo für die 150 mg mit LSM Differenz von 7,65 Minuten (95 % KI 3,99, 11,31, $p<0,0001$) weiterhin statistisch signifikant. Der Anstieg der durchschnittlichen Schlaf-Latenzzeit ist bei der 75 mg JZP-110 Dosis ist im Vergleich zu Placebo geringer mit einer LSM Differenz von 2,62 Minuten (95 % KI -1,04, 6,28; $p = 0,1595$).

Tabelle 4.3-116: Änderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit der ersten vier MWT-Versuche aus der Studie 14-002 (mITT-Population) für indirekten Vergleich Gesamtpopulation

Behandlung	**Beobachtete Werte**						**Veränderung zu Baseline**			**Primäranalyse MMRMa**		
	Baseline			**Woche 4 / 12**						**JZP-110 vs. Placebo**		
	n	**Mittelwert (SD)**	**Median (min, max)**	**n**	**Mittelwert (SD)**	**Median (min, max)**	**n**	**Mittelwert (SD)**	**Median (min, max)**	**LSM (SE)**	**LSM Differenz (95% KI)**	**p-Wert[1]**
Woche 4												
Placebo (N=58)	57	6,15 (5,677)	4,50 0,3, 25,4	50	8,21 (7,867)	5,44 0,0, 28,8	50	1,96 (6,280)	0,63 -10,3, 24,7	2,16 (1,202)		
75 mg JZP-110 (N=59)	58	7,50 (5,386)	6,13 0,3, 21,9	48	12,02 (9,607)	9,25 0,6, 34,5	47	5,11 (7,674)	2,88 -9,9, 23,9	4,67 (1,223)	2,51 (-0,87, 5,89)	0,1450
150 mg JZP-110 (N=55)	53	7,85 (5,740)	6,63 0,0, 22,4	49	16,33 (11,379)	15,50 0,1, 40,0	48	8,88 (9,528)	8,04 -11,9, 26,6	9,15 (1,246)	6,99 (3,56, 10,41)	**< 0,0001**
Woche 12												
Placebo (N=58)	57	6,15 (5,677)	4,50 0,3, 25,4	51	7,88 (7,933)	4,50 0,3, 31,0	51	1,76 (7,035)	0,25 -19,6, 26,9	2,12 (1,289)		
75 mg JZP-110 (N=59)	58	7,50 (5,386)	6,13 0,3, 21,9	47	12,69 (10,372)	10,25 0,4, 36,9	46	5,21 (7,792)	3,56 -6,0, 26,7	4,74 (1,335)	2,62 (-1,04, 6,28)	0,1595
150 mg JZP-110 (N=55)	53	7,85 (5,740)	6,63 0,0, 22,4	51	17,67 (12,784)	13,75 1,3, 40,0	50	9,92 (10,312)	7,50 -9,6, 30,8	9,77 (1,327)	7,65 (3,99, 11,31)	**< 0,0001**

[a] Woche 12 ist der primäre Analyse-Besuch. Mixed-effect model with repeated measures (MMRM) mit Veränderung von Baseline als die Zielgröße und den Faktoren Besuch, Behandlung, Behandlung*Besuch, Randomisierungs-Stratifizierungs-Faktor (mit oder ohne Kataplexie), Baseline als Kovariate und unstrukturierter Varianz-/Kovarianz Struktur.

KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean; mITT = modified Intent-To-Treat; MWT = Maintenance of Wakefulness Test; N = Anzahl an Probanden in der Behandlungsgruppe, n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am jeweiligen Besuch; NA = nicht zutreffend; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler;

Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.2.1.1.1 und Tabelle 14.2.1.2.1.

Ergebnisse zu Pitolisant

Aus den Studien Harmony I und Harmony Ibis liegen beobachtete Werte zu Baseline und Final vor. Die Veränderung zu Baseline und die Standardabweichung wurden nicht berichtet. Die Veränderung zu Baseline wurde basierend auf den beobachteten Werten (Baseline, Final) berechnet. Die Standardabweichung wurde nach Anweisung der Agency for Healthcare Research and Quality imputiert [107]. Die mittlere Differenz wurde basierend auf den vorliegenden Daten berechnet.

Die Ergebnisse des Endpunktes sind in Tabelle 4.3-117 für die Studien Harmony I und Haromy Ibis dargestellt. Es werden jeweils die Daten der ITT-Population berichtet. In der Studie Harmony I liegen die Baseline-Werte des MWT bei einem geometrischen Mittel (GM) von 8,44 Minuten (GSD 6,50) in der Placebo Gruppe und 7,37 (GSD 5,53) Minuten in der Pitolisant-Gruppe. Zu Studienende verbessern sich die Probanden der Pitolisant-Gruppe um 2,36 Minuten (GSD 6,52), während die Placebo-Gruppe eine Reduktion um -0,87 min (GSD 4,39) erfährt. Die Varianzanalyse ergibt im Vergleich Pitolisant vs. Placebo eine statistisch signifikanten Behandlungsdifferenz von 3,23 (95 % KI 0,45, 6,01) zugunsten von Pitolisant (Tabelle 4.3-117).

In der Studie Harmony Ibis ergeben sich ähnliche Ergebnisse (Tabelle 4.3-117). Die Baseline-Werte liegen zu Baseline bei 7,90 (GSD 5,98) in der Placebo-Gruppe und 6,65 (GSD 4,88) in der Pitolisant-Gruppe. Die Berechnung der Veränderung von Final zu Baseline zeigt, dass sich die Pitolisant-Gruppe um 1,14 Minuten (GSD 5,19) verbessert und die Placebo-Gruppe um -1,39 Minuten verschlechtert. Die Behandlungsdifferenz Pitolisant vs. Placebo beträgt 2,53 (95 % KI 0,65, 4,41).

Die beiden Studien zu Pitolisant wurden als hinreichend vergleichbar erachtet und eine Meta-Analyse durchgeführt. Diese Analyse ergibt für Pitolisant eine mittlere Differenz von 2,75 (95 % KI 1,19, 4,31) im MWT von Baseline zu Woche 8 (siehe Tabelle 4.3-117 und Abbildung 4.3-22). Die Heterogenitätsanalyse ergab für $I^2 = 0$ % und p = 0,17. Die beiden Studien sind somit als homogen zu bewerten.

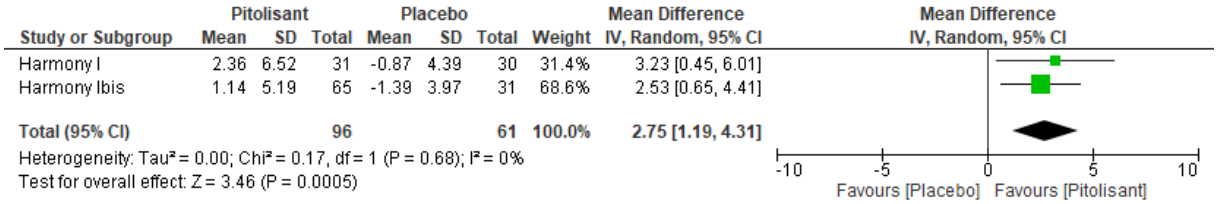


Abbildung 4.3-22: Forest Plot zum Endpunkt Schlaflatenzzeit mittels 40 min MWT aus RCTs zu Pitolisant.

Tabelle 4.3-117: Änderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit mittels 40 min MWT aus RCTs zu Pitolisant (ITT-Population) - für indirekter Vergleich Gesamtpopulation

Studie Behandlung	**Beobachtete Werte**				**Veränderung zu Baseline**		**Varianzanalyse Pitolisant vs. Placebo**
	Baseline		**Final**				**Mittlere Differenz[b] 95 % KI**
	n	**GM (GSD)**	**n**	**GM (GSD)**	**n**	**GM (GSD)[a]**	
Harmony I							
Placebo (N = 30)	30	8,44 (6,50)	30	7,57 (5,74)	30	-0,87 (4,39)	
Pitolisant (N = 31)	31	7,37 (5,53)	31	9,73 (7,64)	31	2,36 (6,52)	3,23 (0,45, 6,01)
Harmony Ibis							
Placebo (N = 32)	31	7,90 (5,98)	31	6,51 (4,83)	65	-1,39 (3,97)	
Pitolisant (N = 66)	65	6,65 (4,88)	65	7,79 (5,90)	31	1,14 (5,19)	2,53 (0,65, 4,41)
Meta-Analyse							
Vergleichswirkstoff	*Mittlere Differenz (95 % KI), Modell mit zufälligen Effekten*					*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Pitolisant	2,75 (1,19, 4,31)					I^2 = 0 %	0,17

[a] Die Veränderung zu Baseline und die Standardabweichung wurden nicht berichtet. Die Veränderung zu Baseline wurde basierend auf den beobachteten Werten (Baseline, Final) berechnet. Die Standardabweichung wurde nach Anweisung der Agency for Healthcare Research and Quality imputiert [107].
[b] Die Mittelwertdifferenz und die 95 % KIs wurden mit der Standardformel berechnet.
GM = Geometrisches Mittel; GSD = Geometrische Standardabweichung; ITT = Intent-to-Treat;
KI = Konfidenzintervall; MWT = Maintenance of Wakefulness Test; N = Anzahl an Probanden in der Behandlungsgruppe, n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am jeweiligen Besuch; PP = Per Protocol.

ITT-Population = Alle randomisierten Patienten, die die Studienmedikation mindestens einmal erhalten haben und mindestens einen Wert nach Baseline aufweisen.

Quelle: Dossier zur Nutzenbewertung Pitolisant [82]

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien zwischen Solriamfetol und dem Vergleichswirkstoff Pitolisant vor. Der adjustierte indirekte Vergleich erfolgt über den Brückenkomparator "Placebo". Eine Prüfung der Konsistenz der Ergebnisse aus direkten und indirekten Vergleichen, oder innerhalb eines indirekten Vergleiches mit komplexer Netzwerkstruktur entfällt daher.

Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Der indirekte Vergleich wird für die einzelnen JZP-110 Dosen von 75 mg und 150 mg vs. Pitolisant (gepoolt) durchgeführt. Für den indirekten Vergleich wird die Meta-Analyse der Pitolisant-Studien herangezogen. Die gepoolten Daten enthalten die Pitolisant-Dosierungen 5 mg-40 mg. In den beiden Studien wurden die Patienten in Abhängigkeit vom Ansprechen auf eine stabile Dosis titriert. In der Studie Harmony I wurden 6,5 % (2 Patienten) auf der kleinen Dosis (10 mg), 25,8 % (8 Patienten) auf der mittleren Dosis (20 mg) und 61,3 % (19 Patienten) auf die höchste Dosis (40 mg) titriert. 2 Patienten (6,5 %) erhielten keine stabile Dosis. In Harmony Ibis wurden 3,0 % der Patienten (2 Patienten) auf die Dosis 5 mg, 23,9 % auf die Dosis 10 mg (16 Patienten) und 62,7 % (42 Patienten) auf die Dosis 20 mg titriert. Damit ist der Großteil der gepoolten Population auf die Dosis 20 mg eingestellt [5]. Aus Sicht des pU erscheint aufgrund der Dosierungsschemata in den Pitolisant Studien einen Vergleich jeweils zu den festen Dosierungen 75 mg und 150 mg JZP-110 adäquat. Das in den Pitolisant-Studien berichtete GM und der GSD und die daraus berechnete Differenz werden als ausreichend vergleichbar zur berichteten MW-Differenz in der Studie zu JZP-110 erachtet, da es sich jeweils um relative Effektmaße gegenüber Placebo handelt und die Differenz verglichen wird. Da keine Daten für JZP-110 zu Woche 8 vorliegen, wurden sowohl die Daten zu Woche 12 als auch zu Woche 4 (als Sensitivitätsanalyse) für den indirekten Vergleich herangezogen.

Im indirekten Vergleich 150 mg JZP-110 vs. Pitolisant über den Brückenkomparator Placebo zeigt sich, dass JZP-110 (Veränderung zu Woche 12) um eine Differenz von 4,90 (95 % KI -0,92, 8,88) Minuten signifikant besser ist als Pitolisant (siehe Tabelle 4.3-118). Der Vergleich der Veränderung zu Woche 4 von JZP-110 vs. Pitolisant ergibt ein ähnliches Ergebnis mit einer signifikanten Differenz von 4,24 (95 % KI 0,48, 8,00) Minuten. Im indirekten Vergleich der 75 mg JZP-110 Dosis vs. Pitolisant findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Wirkstoffen bei einer Differenz von -0,13 (95 % KI -4,11, 3,85) Minuten. Die Sensitivitätsanalyse (Daten zu Woche 4 75 mg JZP-110) zeigt ein ähnliches Ergebnis mit einer mittleren Differenz von -0,24 (95 % KI -3,96, 3,48) Minuten.

Damit weist JZP-110 150 mg im indirekten Vergleich zu Pitolisant in der Reduktion der Schlaflatenzzeit, die mittels 40 min MWT erhoben wurde, für die Gesamtpopulation einen Zusatznutzen auf. Es wurde ein signifikanter Unterschied im indirekten Vergleich festgestellt,

der zeigt, dass die Schlaflatenzzeit mit Solriamfetol verkürzt werden kann. JZP-110 150 mg kann daher basierend auf dem indirekten Vergleich der gesamten Narkolepsie-Population der Studie 14-002 ein höherer Nutzen bei dem primären Endpunkt Reduktion der Schlaflatenzzeit zugesprochen werden als Pitolisant. Dieser Effekt tritt bereits nach 4 Wochen Behandlung auf.

Tabelle 4.3-118: Änderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit mittels 40 min MWT - indirekter Vergleich JZP-110 vs. Pitolisant

14-002 JZP-110	**Meta-Analyse Pitolisant**	**Indirekter Vergleich**
Behandlungsdifferenz vs. Placebo	**Behandlungsdifferenz vs. Placebo**	**Mittlere Differenz 95 % KI**
Baseline zu Woche 12 (95 % KI)	**Baseline zu Woche 8 (95 % KI)**	
Indirekter Vergleich JZP-110 150 mg vs. Pitolisant (1)		
7,65 (3,99, 11,31)	2,75 (1,19, 4,31)	4,90 (0,92, 8,88)
Indirekter Vergleich JZP-110 150 mg vs. Pitolisant (1,2)		
6,99 (3,56, 10,41)	2,75 (1,19, 4,31)	4,24 (0,48, 8,00)
Indirekter Vergleich JZP-110 75 mg vs. Pitolisant (1)		
2,62 (-1,04, 6,28)	2,75 (1,19, 4,31)	-0,13 (-4,11, 3,85)
Indirekter Vergleich JZP-110 75 mg vs. Pitolisant (1,2)		
2,51 (-0,87, 5,89)	2,75 (1,19, 4,31)	-0,24 (-3,96, 3,48)
(1) Nach Bucher et al. (2) Als Sensitivitätsanalyse indirekter Vergleich Ergebnisse der Woche 4 150 mg JZP-110 Studie 14-002 vs. Ergebnisse der Meta-Analyse zu Pitolisant		

4.3.2.2.3.3 Unerwünschte Ereignisse –indirekte Vergleiche aus RCT - Gesamtpopulation

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4.3-119: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	JZP-110 75 mg	JZP-110 150 mg	Pitolisant	Placebo
1	14-002	●	●		●
2	Harmony I			●	●
3	Harmony Ibis			●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Siehe Abschnitt 4.3.2.2.3.1.

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

Tabelle 4.3-120: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – indirekter Vergleich Gesamtpopulation

Studie	Operationalisierung
14-002	Siehe Tabelle 4.3-50
Harmony I	**Unerwünschte Ereignisse** Gesamtrate sowie Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis während der Studie (vor und während der Behandlungsphase). Unerwünschte Ereignisse sind definiert als jede unerwünschte Veränderung des Zustands des Patienten, d. h. jedes nachteilige oder ungewollte Anzeichen – inklusive abnormer Laborergebnisse -, jedes Symptom oder jede Krankheit, die zeitgleich mit der Verabreichung der Studienmedikation auftreten, unabhängig davon, ob sie in ursächlicher Beziehung zur Studienmedikation stehen. **Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse** Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Therapie-bedingtem unerwünschten Ereignis während der Behandlungsphase. **Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse, die wahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen *(treatement emergent adverse events likely related to the study treatment)*** Anteil der Patienten mit mindestens einem Therapie-bedingten unerwünschten Ereignis, welches als wahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehendes Ereignis bewertet wurde. **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse** Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis während der Studie (vor und während der Behandlungsphase). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, wurden definiert als jede unerwünschte medizinische Erscheinung, die zu jeglicher Dosis zu Folgendem führt: • Tod

- Unmittelbar lebensbedrohlich ist
- Stationäre Behandlung oder Verlängerung einer bereits bestehenden Hospitalisierung
- Persistierende oder signifikante Behinderung oder Erwerbsunfähigkeit (nach Meinung des Berichtenden)
- Eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat
- Andere wichtige medizinische Ereignisse, die den Patienten gefährdet und medizinisches oder chirurgisches Eingreifen benötigen können, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern

Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten

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

Therapie-bedingte schwere unerwünschte Ereignisse

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

Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten

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

Beurteilung des Schweregrads

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

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

Beurteilung der Kausalität

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

- Sehr wahrscheinlich: Das unerwünschte Ereignis ist eindeutig der Studienmedikation zuzuordnen: Klinische Ereignisse (einschließlich abnormale Laborwerte), welche in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation stehen und nicht durch die Grunderkrankung oder andere Medikamente oder Chemikalien zurückzuführen sind sowie ein klinisch plausibles Ansprechen auf das Absetzten der Studienmedikation zeigten.
- Wahrscheinlich: Das unerwünschte Ereignis ist wahrscheinlich der Studienmedikation zuzuordnen: Klinische Ereignisse (einschließlich abnormale Laborwerte), welche in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation stehen und unwahrscheinlich durch die Grunderkrankung oder andere Medikamente oder Chemikalien zurückzuführen sind. Es liegt eine klare zeitliche Assoziation (Verbesserung) zwischen Weglassen der Studienmedikation oder Reduktion der Dosis vor. Das unerwünschte Ereignis zeigt außerdem ein klinisch plausibles Ansprechen auf die wiederholte Gabe der Studienmedikation bzw. dessen Absetzten.
- Möglich: Das unerwünschte Ereignis ist möglicherweise der Studienmedikation zuzuordnen: Das unerwünschte Ereignis steht in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation. Es ist möglich, dass das unerwünschte Ereignis mit der Studienmedikation in Zusammenhang steht, aber es könnte auch durch

	die Grunderkrankung oder äußere Faktoren oder andere Therapien hervorgerufen worden sein. Es liegen keine oder unklare Informationen • Zweifelhaft: Es ist zweifelhaft, ob das klinische Ereignis mit der Studienmedikation in einem kausalen Zusammenhang steht: Der zeitliche Zusammenhang zwischen Verabreichung der Studienmedikation und Auftreten von unerwünschten Ereignissen ist nicht eindeutig und das unerwünschte Ereignis könnte durch den Gesundheitszustand des Patienten oder durch äußere Faktoren oder andere Therapien hervorgerufen worden sein. • Unwahrscheinlich: Das unerwünschte Ereignis ist eindeutig nicht der Studienmedikation zuzuordnen: Klinische Ereignisse, die auf äußere Faktoren zurückzuführen sind und die nicht die oben genannten Kriterien erfüllen (sehr wahrscheinlich, wahrscheinlich, möglich, zweifelhaft). Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse müssen dem Sponsor sofort und innerhalb von 24 Stunden gemeldet werden. Alle Ereignisse wurden nach MedDRA kodiert und dokumentiert.
Harmony Ibis	**Beobachtungszeitraum** Die Beobachtungszeit beginnt ab dem Zeitpunkt, an dem der Patient seine/ihre Einwilligungserklärung erteilte bis zu einem Monat nach der letzten Medikamentenaufnahme (V8). Jedes unerwünschte Ereignis, das während des Beobachtungszeitraums durch den Prüfarzt beobachtet oder von dem Patienten berichtet wurde musste im CRF dokumentiert werden. Eine Weiterbeobachtung von UEs war erforderlich bis das Ereignis oder dessen Nachwirkung behoben oder auf ein akzeptables Niveau in Bezug auf die Meinung der Prüfärzte stabilisiert war, auch nach dem Abbruch der Therapie. **Unerwünschtes Ereignis** Gesamtrate sowie Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis während der Studie (vor und während der Behandlungsphase). Unerwünschte Ereignisse sind definiert als jede unerwünschte Veränderung des Zustands des Patienten, d. h. jedes nachteilige oder ungewollte Anzeichen - inklusive abnormer Laborergebnisse -, jedes Symptom oder jede Krankheit, die zeitgleich mit der Verabreichung der Studienmedikation auftreten, unabhängig davon, ob sie in ursächlicher Beziehung zur Studienmedikation stehen. Der Begriff deckt ebenfalls Laborbefunde oder Ergebnisse von anderen diagnostischen Verfahren ab, die als klinisch relevant angesehen wurden (z. B. die außerplanmäßige Diagnoseverfahren oder Behandlungsmaßnahmen erforderten oder zum Studienabbruch führten). Ein unerwünschtes Ereignis könnte folgendes sein: • Eine neue Erkrankung. • Die Verschlechterung eines Anzeichens oder Symptoms der bezeichnenden Krankheit oder Begleiterkrankung. Assoziierte Symptome der Narkolepsie (Halluzinationen, Schlaflähmung, Dyssomnie und automatisches Verhalten) sollten nicht als unerwünschte Ereignisse berücksichtigt werden, außer wenn sie in Bezug auf die Intensität und/oder Frequenz erhöht waren. • Ein Effekt der Studienmedikation. • Eine Kombination aus zwei oder mehreren dieser Faktoren Ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation oder mit der klinischen Studie selbst wird durch die Verwendung des Begriffs "unerwünschtes Ereignis" nicht impliziert. **Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse** Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Therapie-bedingtem unerwünschten Ereignis während der Behandlungsphase. Ein Therapie-bedingtes unerwünschtes Ereignis wurde definiert als jegliche Ereignisse, die vor Behandlungsbeginn der Studie noch nicht vorhanden war oder bereits vorhanden, aber sich entweder in seiner Intensität oder Frequenz nach Exposition der Studienmedikation verschlechtert hat.

Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse

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

Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse, die wahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen *(treatement emergent adverse events likely related to the study treatment)*

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

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

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

- Führte zum Tod
- War lebensbedrohlich[1]
- Erforderte eine stationäre Behandlung oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes
- Führte zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung/Invalidität[2]
- Eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat
- War medizinisch relevant[3]

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

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

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

Fälle, bei denen Krebs als unerwünschtes Ereignis auftrat, wurden als schwerwiegend mit dem Kriterium „medizinisch relevant“ berichtet, wenn keine weiteren schwerwiegenden Kriterien erfüllt waren. Fälle von Überdosierung mit einem unerwünschten Ereignis, das eines der oben genannten Kriterien erfüllte, wurden als schwerwiegend gemeldet. Es gibt kein Gegenmittel; Bei einer Überdosierung musste der Patient um seine/ihre Vitalfunktionen zu überprüfen ins Krankenhaus.

Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten

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

Therapie-bedingte schwere unerwünschte Ereignisse

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

Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten

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

Beurteilung des Schweregrads

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

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

Beurteilung der Kausalität

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

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

Bewertung der Ergebnisse

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

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

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

Berichterstattung von schwerwiegenden UEs oder schwerwiegenden ADR

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

Alle Ereignisse wurden nach MedDRA kodiert und dokumentiert.

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

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

Tabelle 4.3-121 Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche - Gesamtpopulation

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
14-002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Harmony I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Harmony Ibis	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential dieses Endpunktes der Studie 14-002 wird als niedrig eingeschätzt. Eine detaillierte Beschreibung erfolgte bereits in Abschnitt 4.3.1.3.1.8.

Für die Pitolisant-Studien Harmony I und Harmony Ibis wird für diesen Endpunkt ein niedriges Verzerrungspotential angenommen. Die Sicherheitsbewertung erfolgte basierend auf der ITT-Population in Harmony I und basierend auf der Safety-Population in der Studie Harmony Ibis. Da die ITT-Population in der Studie Harmony I alle randomisierten Patienten einschloss, die auch das Studienmedikament erhielten und lediglich 1 Patienten, der randomisiert wurde, aber kein Studienmedikament erhielt, nicht berücksichtig wurde, erscheint die Betrachtung adäquat. In den Studien war die Einnahme von anti-kataplektischen Medikamenten (Natriumoxybat) und vermutlich antikataplektische Arzneimittel (Antidepressiva oder selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) in einer stabilen Dosierung erlaubt. Es ist unklar, ob dies einen Effekt auf die Verträglichkeit/Sicherheit ausübt, da ausschließlich eine etablierte Dosis weiterhin eingenommen werden durfte. Die Anzahl der Patienten mit Begleitmedikation wird für Harmony I mit 9 % angegeben. Für Harmony Ibis liegen keine Daten dazu vor [30]. Da die Voraussetzung für die Einnahme eine stabile Dosierung vor Studienstart war und der Anteil der Patienten mit Begleitmedikation gering war, wird der Effekt als niedrig eingeschätzt. Daher wird für diesen Endpunkt ein niedriges Verzerrungspotential in beiden Pitolisant-Studien angenommen.

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

Ergebnisse zu Solriamfetol

In Tabelle 4.3-122 ist ein Überblick der Inzidenz der UEs sowie das RR für das Auftreten von UE aus der Studie 14-002 basierend auf der Gesamtpopulation der Patienten mit Narkolepsie (Safety Population) dargestellt. Es werden UE berichtet, die für den indirekten Vergleich herangezogen werden.

Für die Gesamtrate an TEAEs wurde eine dosisabhängige Rate an berichtet. In der 75 mg JZP-110 Gruppe 34 TEAEs (57,6 %) auf und in der Placebo Gruppe wurden 27 TEAEs (45,8 %) berichtet. Damit war die Gesamtrate an TEAEs mit einem RR von 0,57 (95 % KI 0,42, 0,78) in 150 mg JZP-110 vs. Placebo zuungunsten der Verumgruppe verschoben. Eine Betrachtung nach Schweregrad zeigt, dass es sich bei den UEs hauptsächlich um milde oder moderate TEAEs handelt. Schwere TEAEs wurden lediglich von 1 Probanden in Placebo und 1 Probanden in 150 mg JZP-110 berichtet. Die Abbruchrate unter JZP-110 war gering mit einem RR von 1,00 (95 % KI 0,06, 15,62) in 75 mg JZP-110 und RR 0,33 (95 % KI 0,04, 3,11) in 150 mg JZP-110. Es wurde 1 SUE in der 150 mg JZP-110 Behandlungsgruppe berichtet (siehe Tabelle 4.3-122).

Die Betrachtung der TEAEs nach SOK und PT zeigte eine höhere, aber nicht signifikante Inzidenz an TEAEs im SOK Erkrankung des Gastrointestinaltraktes mit 75 mg JZP-110 und 150 mg JZP-110 im Vergleich zu Placebo mit RR = 0,67 (95 % KI 0,29, 1,51) und RR = 0,47 (95 % KI 0,22, 1,01). Das UE Übelkeit trat unter 150 mg JZP-110 häufiger auf als mit Placebo mit RR 0,17 (95 % KI 0,02, 1,34). Zudem traten unter dem SOK Erkrankungen des Nervensystems mit JZP-110 150 mg häufiger UEs auf als mit Placebo. Die Rate war im Vergleich zu Placebo nicht signifikant höher (RR 0,59, 95 % KI 0,29, 1,18). Das UE Kopfschmerzen verzeichnete im Vergleich zu Placebo. eine höhere Inzidenz bei Behandlung mit JZP-110 75 mg und 150 mg (RR 0,50, 95 % KI 0,13, 1,91 und RR 0,21 (95 % KI 0,07, 0,71). Das RR war in der 150 mg JZP-110 Gruppe zuungunsten der Verumgruppe signifikant mit p = 0,007 (siehe Tabelle 4.3-122). Eine Betrachtung dieses UEs nach Schweregrad ergab, dass es sich in der Mehrzahl der Fälle lediglich um milde oder moderate Symptome handelte.

Tabelle 4.3-122: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus 14-002 (Safety Population) – Relatives Risiko für Auftreten von UE - RCT für indirekte Vergleiche

TEAE / SOK PT	**Placebo (N= 59)**	**75 mg JZP-110 (N =59)**		**150 mg JZP-110 (N= 59)**	
	n (%)	**n (%)**	**RR [95% KI] p-Wert**	**n (%)**	**RR [95% KI] p-Wert**
TEAEs					
Gesamtrate	27 (45,8)	34 (57,6)	0,79 [0,56, 1,13] 0,27	47 (79,7)	0,57 [0,42, 0,78] **0,0003**
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	9 (15,3)	19 (32,2)	0,47 [0,23, 0,96] **0,05**	26 (44,1)	0,35 [0,18, 0,67] **0,0011**
Max. Schweregrad					
Schwer	1 (1,7)	0	3,00 [0,12, 72,17] 1,00	1 (1,7)	1,00 [0,06, 15,62] 1,00
TEAEs, die zu einem Studienabbruch führten	1 (1,7)	1 (1,7)	1,00 [0,06, 15,62] 1,00	3 (5,1)	0,33 [0,04, 3,11] 0,62
Schwerwiegende TEAEs	0	0	NE	1 (1,7)	0,33 [0,01, 8,02] 1,00
UEs nach SOK und PT					
Erkrankung des Gastrointestinaltraktes	8 (13,6)	12 (20,3)	0,67 [0,29, 1,51] 0,46	17 (28,8)	0,47 [0,22, 1,01] 0,07
Übelkeit	1 (1,7)	3 (5,1)	0,33 [0,04, 3,11] 0,62	6 (10,2)	0,17 [0,02, 1,34] 0,11
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 (22,0)	10 (16,9)	1,30 [0,62, 2,73] 0,64	16 (27,1)	0,81 [0,43, 1,54] 0,67
Erkrankungen des Nervensystems	10 (16,9)	10 (16,9)	1,00 [0,45, 2,22] 1,00	17 (28,8)	0,59 [0,29, 1,18] 0,19
Kopfschmerzen	3 (5,1)	6 (10,2)	0,50 [0,13, 1,91] 0,49	14 (23,7)	0,21 [0,07, 0,71] **0,007**
Psychiatrische Erkrankungen	3 (5,1)	6 (10,2)	0,50 [0,13, 1,91] 0,49	10 (16,9)	0,30 [0,09, 1,04] 0,07

N = Anzahl; NE = Nicht bestimmbar; SOK = System Organ Klasse; TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)

Unerwünschte Ereignisse wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 18.0, kodiert. Ein UE ist definiert als ein Ereignis, das entweder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments beginnt oder sich nach der ersten Dosis des Studienmedikaments verschlechtert. Die Prozentsätze basieren auf N, der Anzahl der Probanden innerhalb jeder Behandlungsgruppe. Mehrere Einträge für eine Person unter der Systemorganklasse (SOC) werden nur einmal gezählt.
p-Wert basierend auf Fisher's Exact Test; Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.3.1.1.1.1

Ergebnisse zu Pitolisant

Aus den Studien zu Pitolisant Harmony I und Harmony Ibis sind umfassende Informationen zu aufgetretenen Nebenwirkungen vorhanden, die für den indirekten Vergleich herangezogen werden.

In der Studie Harmony I wurde die Sicherheitsbewertung basierend auf der ITT-Population durchgeführt, d. h. für alle Patienten, die das Studienmedikament erhalten haben und einen post-Baseline Wert aufweisen. Das relative Risiko wurde basierend auf adjustierten Werten berechnet. Um einen fairen Vergleich gegenüber den Ergebnissen aus der Studie 14-002 zu Solriamfetol zu ermöglichen, wurde das RR in eigenen Analysen ohne Adjustierung und der p-Wert mittels eines Fisher's Exakt Test berechnet.

Diese Analyse ergab, dass sich die Inzidenz der Gesamtrate der UEs, die TEAEs, SUEs und schwere TEAEs zwischen Placebo und Pitolisant nicht signifikant unterscheiden (siehe Tabelle 4.3-122) Im Placebo-Arm meldeten 4 Probanden ein TEAE, welches zum Abbruch führte, während im Pitolisant-Arm kein solches UE verzeichnet wurde. Das RR war unter Pitolisant signifikant kleiner mit einem RR von 9,60 (95 % KI 0,54, 170,85, p = 0,05). Eine Betrachtung der UEs nach SOK und PT zeigt, dass unter Pitolisant häufiger Erkrankungen des Nervensystems (RR 0,66, 95 % KI 0,32, 1,36) und des Gastrointestinaltraktes (RR 0,36, 95 % KI 0,08, 1,63) auftreten als mit Placebo. Die Unterschiede erwiesen sich als nicht signifikant.

In der Studie Harmony Ibis wurde die Sicherheitsbewertung basierend auf der Safety-Population durchgeführt, d. h. für alle Patienten, die randomisiert wurden. Die Ergebnisse der Sicherheitsanalyse aus der Studie Harmony Ibis unterscheiden sich von der Harmony I. Hier traten unter Pitolisant mehr TEAEs auf als im Placebo-Arm (RR = 0,78, 95 % KI 0,48, 1,26) und mehr TEAEs, die wahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen (RR = 0,20, 95 % KI 0,03, 1,52). Besonders auffällig ist, dass signifikant mehr Probanden schwere TEAEs unter Pitolisant meldeten als unter Placebo (RR = 0,09; 95 % KI 0,01, 1,45, p = 0,01). Die Betrachtung der UEs nach SOK und PT ergab in beiden Studienarmen ein häufiges Auftreten von UEs in den SOKs Erkrankungen des Nervensystems, des Gastrointestinaltraktes, Psychiatrische Erkrankungen und Infektionen. Das relative Risiko zwischen Pitolisant vs. Placebo unterschied sich nicht signifikant (siehe Tabelle 4.3-123).

Tabelle 4.3-123: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus Harmony I (ITT-Population = Safety Population) – Relatives Risiko für Auftreten von UE - RCT für indirekte Vergleiche Gesamtpopulation

Unerwünschtes Ereignis	**Placebo (N = 30)**	**Pitolisant (N = 32)**	**Behandlungseffekt Pitolisant vs. Placebo**	
	Patienten mit Ereignis, n (%)	**Patienten mit Ereignis, n (%)**	**RR (95 % KI)**	**p-Wert[as]**
Gesamtrate UEs	20 (66,7)	20 (62,5)	1,07 (0,74, 1,54)	0,79
Therapie-bedingte UEs	18 (60,0)	19 (59,4)	1,01 (0,67, 1,52)	1,00
Therapie-bedingte UEs, die wahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen	4 (13,3)	6 (18,8)	0,71 (0,22, 2,28)	0,73
Schwerwiegende UEs	1 (3,3)	2 (6,3)	0,53 (0,05, 5,58)	1,00
Therapie-bedingte UEs, die zum Studienabbruch führten	4 (13,3)	0	9,60 (0,54, 170,85)	**0,05**
Therapie-bedingte schwere UEs	1 (3,3)	2 (6,3)	0,53 (0,05, 5,58)	1,00
UEs nach SOK und PT (10 %)				
Erkrankungen des Nervensystems	8 (26,7)	13 (40,6)	0,66 (0,32, 1,36)	0,29
Kopfschmerzen	6 (20,0)	11 (34,4)	0,58 (0,25, 1,38)	0,26
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (6,7)	6 (18,8)	0,36 (0,08, 1,63)	0,26
Übelkeit	2 (6,7)	2 (6,3)	1,07 (0,16, 7,10)	1,00
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (20,0)	6 (18,8)	1,07 (0,39, 2,95)	1,00

KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Patienten in der Safety-Population, RR = Relatives Risiko

[a] Zweiseitige p-Werte mittels Fisher's Exact Test; Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: Dossier zur Nutzenbewertung Pitolisant [82]

Tabelle 4.3-124: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus Harmony Ibis (Safety Population) – Relatives Risiko für Auftreten von UE - RCT für indirekte Vergleiche Gesamtpopulation

Unerwünschtes Ereignis	**Placebo (N=33)**	**Pitolisant (N=67)**	**Behandlungseffekt Pitolisant vs. Placebo**	
	Patienten mit Ereignis, n (%)	**Patienten mit Ereignis, n (%)**	**RR (95 % KI)**	**p-Wert[as]**
Gesamtrate UEs	13 (39,4)	37 (55,2)	0,71 (0,44, 1,15)	0,14
Therapie-bedingte UEs	13 (39,4)	34 (50,7)	0,78 (0,48, 1,26)	0,30
Therapie-bedingte UEs, die wahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen	1 (3,0)	10 (14,9)	0,20 (0,03, 1,52)	0,10
Schwerwiegende UEs	0	0	NE	NE
Therapie-bedingte UEs, die zum Studienabbruch führten	1 (3,0)	5 (7,5)	0,41 (0,05, 3,34)	0,66
Therapie-bedingte schwere UEs	0	11 (16,4)	0,09 (0,01, 1,45)	**0,014**
UEs nach SOK und PT				
Erkrankungen des Nervensystems	7 (21,2)	18 (26,9)	0,79 (0,37, 1,70)	0,63
Kopfschmerzen	5 (15,2)	10 (14,9)	1,02 (0,38, 2,73)	1,00
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (15,2)	13 (19,4)	0,78 (0,30, 2,01)	0,78
Übelkeit	1 (3,0)	4 (6,0)	0,51 (0,06, 4,36)	1,00
Psychiatrische Erkrankungen	4 (12,1)	11 (16,4)	0,92 (0,35, 2,44)	1,00
Infektionen und parasitäre Erkrankunge	3 (9,1)	5 (7,5)	1,02 (0,27, 3,81)	1,00

KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Patienten in der Safety-Population, NE = Nicht ermittelbar; RR = Relatives Risiko

[a] Zweiseitige p-Werte mittels Fisher's Exact Test; Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: Dossier zur Nutzenbewertung Pitolisant [82]

Meta-Analyse aus Pitolisant Studien

Aus den Studien Harmony I und Harmony Ibis wurden die UEs in nahezu identischer Operationalisierung berichtet. In Harmony I wurden die UEs basierend auf der ITT-Population berichtet. Da diese Population alle Patienten einschließt, die randomisiert wurden und das Studienmedikament erhalten haben, ist diese identisch mit der Safety-Population und daher auch vergleichbar zur Safety-Population der Studie Harmony Ibis. Daher wurde der Endpunkt als hinreichend vergleichbar für eine Meta-Analyse betrachtet und die Ergebnisse zusammengefasst.

Die Meta-Analyse wurde für die in Tabelle 4.3-123 dargestellten UEs durchgeführt, da diese in beiden Studien berichtet wurden und für den indirekten Vergleich herangezogen werden. Zu jeder Meta-Analyse ist ein Forest-Plot (Abbildung 4.3-23 -Abbildung 4.3-30) einsehbar. In der Gesamtschau zeigt sich, dass die durchgeführten Meta-Analysen eine hohe Homogenität aufweisen (I^2 = 0 %-10 %). Die Ergebnisse der Meta-Analyse ergeben für alle UEs, bis auf die UEs unter dem SOK Infektionen und parasitäre Erkrankungen, relative Risiken zuungunsten von Pitolisant, die aber nicht signifikant gegenüber Placebo sind. Besonders auffällig ist die erhöhte Rate für TEAEs mit schwerer Ausprägung mit einem RR von 0,25 (95 % KI 0,04, 1,54) zuungunsten von Pitolisant (Tabelle 4.3-125).

Tabelle 4.3-125: Meta-Analyse der UEs aus RCTs zu indirekten Vergleichen – Wirkstoff Pitolisant

Unerwünschtes Ereignis	**Meta-Analyse**			
	Vergleichs-wirkstoff	**RR (95 % KI), Modell mit zufälligen Effekten**	**Heterogenität I^2**	**Heterogenitäts-p-Wert [a]**
Gesamtrate TEAEs	Pitolisant	0,91 (0,66, 1,24)	0 %	0,63
TEAEs, die (wahrscheinlich) in Zusammenhang mit Studienmedikament stehen	Pitolisant	0,51 (0,17, 1,51)	10 %	1,11
TEAEs, schwer	Pitolisant	0,25 (0,04, 1,54)	0 %	0,93
UEs nach SOK und PT				
Erkrankung des Gastrointestinaltraktes	Pitolisant	0,63 (0,28, 1,40)	0 %	0,73
Übelkeit	Pitolisant	0,77 (0,19, 3,21)	0 %	0,25
Erkrankungen des Nervensystems	Pitolisant	0,72 (0,42, 1,21)	0 %	0,11
Kopfschmerzen	Pitolisant	0,74 (0,39, 1,42)	0 %	0,69
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pitolisant	1,05 (0,47, 2,35)	0 %	0,00
RR = Relatives Risiko [a] Chi^2-Test				

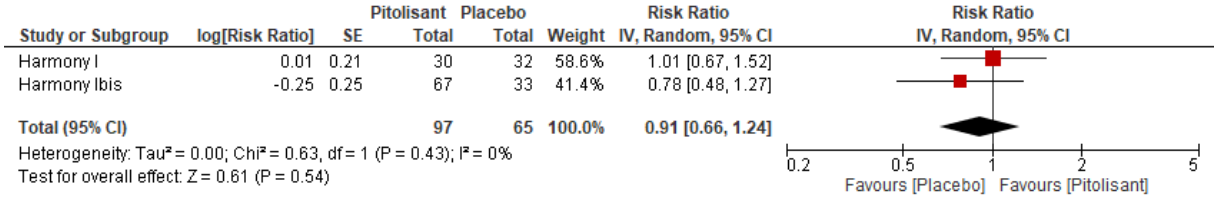


Abbildung 4.3-23: Forest Plot für den Endpunkt Gesamtrate TEAEs aus RCT; Pitolisant vs. Placebo

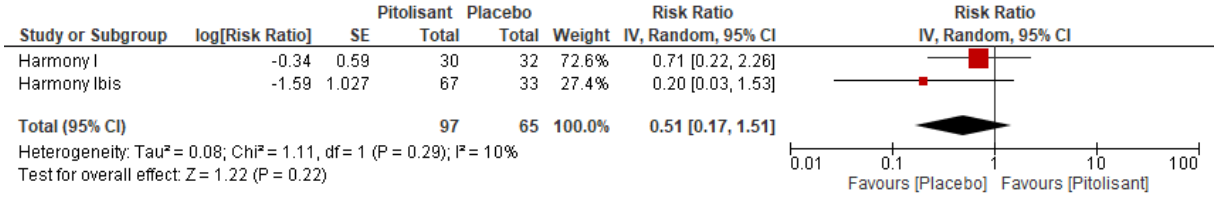


Abbildung 4.3-24 Forest Plot für den Endpunkt Gesamtrate TEAEs, die (wahrscheinlich) in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, aus RCT; Pitolisant vs. Placebo

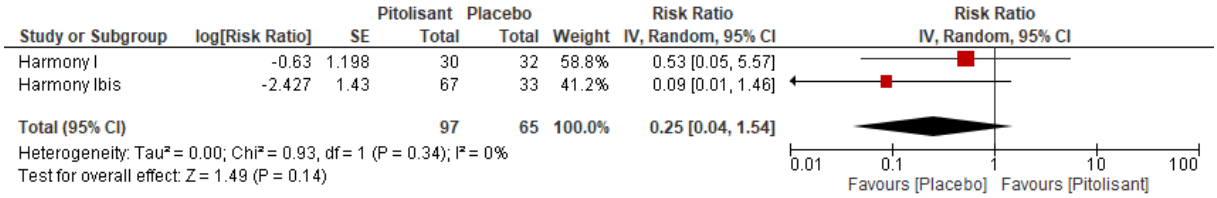


Abbildung 4.3-25: Forest Plot für den Endpunkt Gesamtrate TEAEs, schwer aus RCT; Pitolisant vs. Placebo

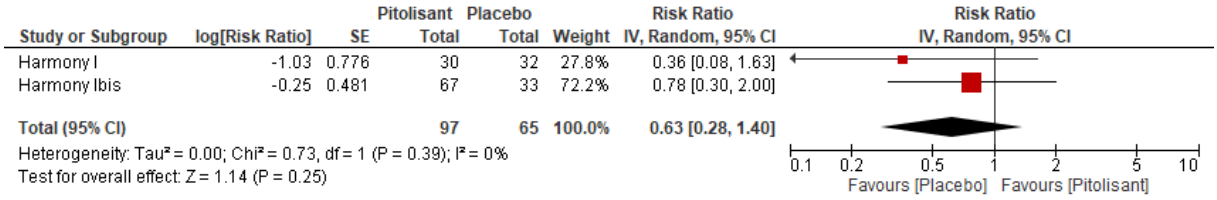


Abbildung 4.3-26: Forest Plot für den Endpunkt UEs SOK Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes aus RCT; Pitolisant vs. Placebo

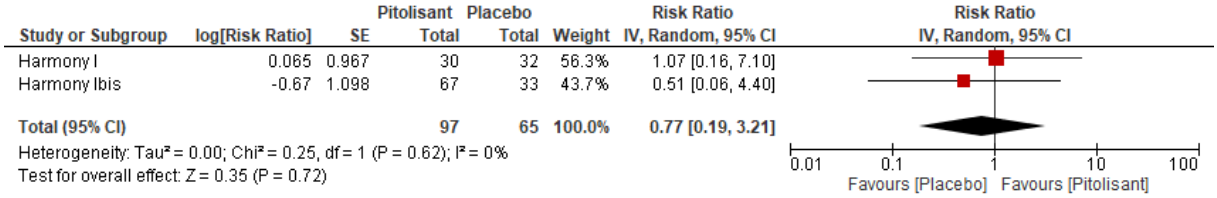


Abbildung 4.3-27: Forest Plot für den Endpunkt UE nach PT – Übelkeit aus RCT; Pitolisant vs. Placebo

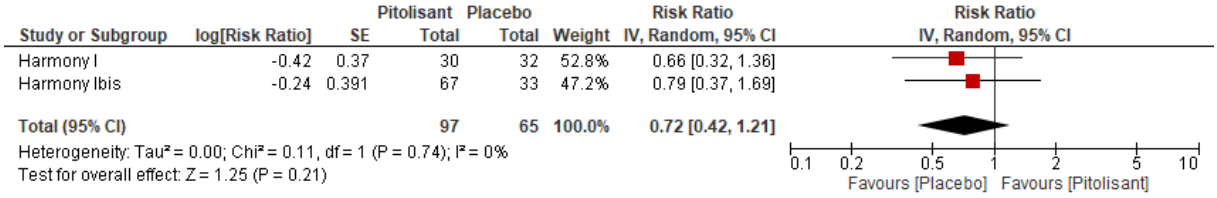


Abbildung 4.3-28 Forest Plot für den Endpunkt UEs SOK Erkrankungen des Nervensystems aus RCT; Pitolisant vs. Placebo

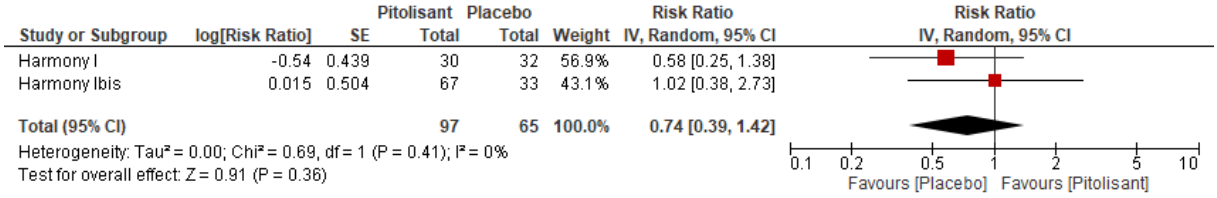


Abbildung 4.3-29: Forest Plot für den Endpunkt UE nach PT - Kopfschmerzen aus RCT; Pitolisant vs. Placebo

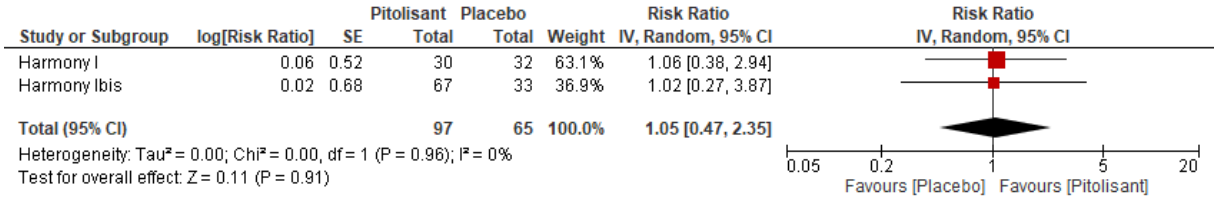


Abbildung 4.3-30 Forest Plot für den Endpunkt UEs SOK Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT; Pitolisant vs. Placebo

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Für den indirekten Vergleich von Solriamfetol zu Pitolisant über den Brückenkomparator Placebo wurden die Ergebnisse der Meta-Analysen zu den RR aus den vorliegenden Pitolisant-Studien und die Einzelergebnisse der RR der Dosis JZP-110 75 mg und JZP-110 150 mg herangezogen und miteinander verglichen.

Die gepoolten Daten zu Pitolisant enthalten die Pitolisant-Dosierungen 5 mg-40 mg. In den beiden Studien wurden die Patienten in Abhängigkeit vom Ansprechen auf eine stabile Dosis titriert. In der Studie Harmony I wurden 6,5 % (2 Patienten) auf der kleinen Dosis (10 mg), 25,8 % (8 Patienten) auf der mittleren Dosis (20 mg) und 61,3 % (19 Patienten) auf die höchste Dosis (40 mg) titriert. 2 Patienten (6,5 %) erhielten keine stabile Dosis. In Harmony Ibis wurden 3,0 % der Patienten (2 Patienten) auf die Dosis 5 mg, 23,9 % auf die Dosis 10 mg (16 Patienten) und 62,7 % (42 Patienten) auf die Dosis 20 mg titriert. Damit ist der Großteil der gepoolten Population auf die Dosis 20 mg eingestellt [5].

Indirekter Vergleich JZP-110 75 mg vs. Pitolisant

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von JZP-110 75 mg vs. Pitolisant zeigen, dass sich in den analysierten UEs kein signifikanter Unterschied zwischen den Wirkstoffen ergibt (Tabelle 4.3-126). Die Wirkstoffe erscheinen zumeist gleichwertig wie z. B. zu erkennen anhand der Gesamtrate der TEAEs mit einem indirekten Effektschätzer von 0,87 (95 % KI 0,54, 1,40) und TEAEs, die (wahrscheinlich) in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehen mit RR von 0,93 (95 % KI 0,25, 3,41). Auf eine Berechnung des indirekten Effektes bei den SUEs wurde aus methodischen Gründen verzichtet, da keine SUEs unter 75 mg JZP-110 auftraten. Unter Pitolisant wurde eine Rate von 0,53 (95 %KI 0,05, 5,58) in Harmony I und keine SUEs in Hamony Ibis berichtet. Im deskriptiven Vergleich zu Harmony Ibis kann von einer Gleichwertigkeit ausgegangen werden. Auf einen Vergleich der TEAEs, die zum Abbruch führten wurde verzichtet, da sich diese in Harmony I mit einem RR von 9,60 (95 % KI 0,54, 170,85) und Harmony Ibis mit RR 0,41 (95 % KI 0,05, 3,34) zu stark unterschieden.

Im indirekten Vergleich der schweren TEAEs zeigte sich ein numerischer Vorteil von JZP-110 vs. Pitolisant mit einem RR von 12,00 (95 % KI 0,31, 469,57). Dieser ergibt sich, da unter

Pitolisant vermehrt schwere TEAEs berichtet wurden, während die auftretenden TEAEs mit 75 mg JZP-110 Behandlung lediglich von milden oder moderatem Schweregrad sind.

Die weiteren analysierten UEs nach SOK, d. h. Erkrankung des Gastrointestinaltraktes, Erkrankungen des Nervensystems, Infektionen und parasitäre Erkrankungen und Psychiatrische Erkrankungen ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen JZP-110 und Pitolisant. Auch die Betrachtung der UEs nach PT, die in beiden Studien häufig auftraten (UE Kopfschmerzen und UE Übelkeit) ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen JZP-110 und Pitolisant.

Indirekter Vergleich JZP-110 150 mg vs. Pitolisant

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von JZP-110 150 mg vs. Pitolisant zeigen, dass sich in fast allen der untersuchten UE kein signifikanter Unterschied zwischen den Wirkstoffen ergibt (Tabelle 4.3-126). Lediglich in der Gesamtrate der TEAEs ergibt sich eine signifikante RR zuungunsten von JZP-110 150 mg vs. Pitolisant mit 0,63 (95 % KI 0,47, 0,98). Da es sich bei den auftretenden TEAEs in der Studie 14-002 hauptsächlich um eine milde oder moderate Symptomatik handelt, ist diesem Unterschied nach AM-NutzenV kein Schaden zuungunsten von Solriamfetol zuzusprechen.

Betrachtet man zudem die TEAEs, die (wahrscheinlich) in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehen, ist der Unterschied zwischen JZP-110 150 mg vs. Pitolisant nicht mehr signifikant mit einem RR von 0,68 (95 % KI 0,19, 2,44). Hinsichtlich der SAEs wurde kein Vergleich von JZP-110 gegenüber der Meta-Analyse aus Pitolisant-Studien vorgenommen, da in der Studie Harmony Ibis keine SAEs berichtet wurden, während in der Studie Harmony I ein RR von 0,53 (95 % KI 0,05, 5,58) zu berichten war. Da keine Meta-Analyse der Ergebnisse erfolgen kann, wurden die Ergebnisse aus 14-002 mit denen aus der Studie Harmony I verglichen. Hier ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen JZP-110 150 mg und Pitolisant mit RR 0,62 (95 % KI 0,01, 32,62). Auf einen Vergleich der TEAEs, die zum Abbruch führten wurde verzichtet, da sich diese in Harmony I mit einem RR von 9,60 (95 % KI 0,54, 170,85) und Harmony Ibis mit RR 0,41 (95 % KI 0,05, 3,34) zu stark unterschieden.

Im indirekten Vergleich der schweren TEAEs zeigte sich ein numerischer Vorteil von JZP-110 vs. Pitolisant mit einem RR von 4,00 (95 % KI 0,15, 108,37). Dieser ergibt sich, da unter Pitolisant vermehrt schwere TEAEs berichtet wurden, während die TEAEs mit JZP-110 Behandlung lediglich von milden oder moderatem Schweregrad sind.

Die weiteren indirekten Vergleiche der auftretenden UEs nach SOK (Erkrankung des Gastrointestinaltraktes, Erkrankungen des Nervensystems, Infektionen und parasitäre Erkrankungen und Psychiatrische Erkrankungen) ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen JZP-110 und Pitolisant. Auch die Betrachtung der UEs nach PT, die in beiden Studien

häufig auftraten (UE Kopfschmerzen und UE Übelkeit) ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen JZP-110 und Pitolisant.

In der Gesamtschau der Ergebnisse aus den indirekten Vergleichen kann JZP-110 im Vergleich zu Pitolisant damit hinsichtlich der Nebenwirkungen kein Schaden oder Nutzen zugesprochen werden.

Tabelle 4.3-126: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse - indirekter Vergleich JZP-110 vs. Pitolisant

Unerwünschtes Ereignis	**Behandlungseffekt JZP-110 vs. Placebo**		**Behandlungseffekt Pitolisant vs. Placebo**			**Indirekter Vergleich[a]**
	14-002 JZP-110 75 mg	**14-002 JZP-110 150 mg**	**Meta-Analyse Pitolisant**	**Harmony I Pitolisant**	**Harmony Ibis Pitolisant**	**JZP-110 75 mg vs. Pitolisant / JZP-110 150 mg vs. Pitolisant**
	RR [95 % KI]	**RR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**
Gesamtrate TEAEs	0,79 [0,56, 1,13]	0,57 [0,42, 0,78]	0,91 [0,66, 1,24]			0,87 [0,54, 1,40] **0,63 [0,41, 0,98]**
TEAEs, die (wahrscheinlich) in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehen	0,47 [0,23, 0,96]	0,35 [0,18, 0,67]	0,51 [0,17, 1,51]			0,93 [0,25, 3,41] 0,68 [0,19, 2,44]
SUEs	NE	0,33 [0,01, 8,02]	NE	0,53 [0,05, 5,58]	NE	NR 0,62 (0,01, 32,62)
Therapie-bedingte UEs, die zum Studienabbruch führten	1,00 [0,06, 15,62]	0,33 [0,04, 3,11]	NE	9,60 [0,54, 170,85]	0,41 [0,05, 3,34]	NR NR
Therapie-bedingte schwere UEs	3,00 [0,12, 72,17]	1,00 [0,06, 15,62]	0,25 [0,04, 1,54]			12,00 [0,31, 469,57] 4,00 [0,15, 108,37]
UE nach SOK und PT						
Erkrankung des Gastrointestinaltraktes	0,67 [0,29, 1,51]	0,47 [0,22, 1,01]	0,63 [0,28, 1,40]			1,06 [0,34, 3,34] 0,75 [0,25, 2,26]

Übelkeit	0,33 [0,04, 3,11]	0,17 [0,02, 1,34]	0,77 [0,19, 3,21]			0,43 [0,03, 6,09] 0,22 [0,02, 2,69]
Erkrankungen des Nervensystems	1,00 [0,45, 2,22]	0,59 [0,29, 1,18]	0,72 [0,42, 1,21]			1,39 [0,53, 3,62] 0,82 [0,34, 1,95]
Kopfschmerzen	0,50 [0,13, 1,91]	0,21 [0,07, 0,71]	0,74 [0,39, 1,42]			0,68 [0,15, 2,99] 0,29 [0,07, 1,13]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1,30 [0,62, 2,73]	0,81 [0,43, 1,54]	1,05 [0,47, 2,35]			1,24 [0,41, 3,70] 0,77 [0,28, 2,16]
Psychiatrische Erkrankungen	0,50 [0,13, 1,91]	0,30 [0,09, 1,04]			0,92 [0,35, 2,44]	0,54 [0,10, 2,83] 0,33 [0,07, 1,57]

[a] nach Bucher et al. 1997

KI = Konfidenzintervall; NE = Nicht ermittelbar; NR = Nicht berichtet; PT = Preferred Term; RR = Relatives Risiko; SOK = Systemorganklasse; TEAE = treatment emergent adverse event; UE = Unerwünschtes Ereignis

4.3.2.2.3.4 Subgruppenanalysen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studien zu Solriamfetol

Studie	Datenquellen
14-002	Studienbericht [2]
	Studienregistereinträge [73, 74, 76-80]
	Studienpublikation [72, 75]

Studienbericht zu 14-002:

Jazz Pharmaceuticals Inc., Clinical Study Report 14-002 - A Twelve-week, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Parallel-group, Multicenter Study of the Safety and Efficacy of JZP-110 [(R)-2-amino-3-phenylpropylcarbamate hydrochloride] in the Treatment of Excessive Sleepiness in Subjects with Narcolepsy [Aufgerufen am: 30.05.2019]. 2017

Studienregistereinträge zu 14-002:

1.) Jazz Pharmaceuticals, Inc., clinicaltrials.gov, Studienregistereintrag NCT02348593: Twelve-week Study of the Safety and Efficacy of JZP-110 in the Treatment of Excessive Sleepiness in Narcolepsy. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02348593, [Aufgerufen am: 19.02.2020]. 2016

2.). Jazz Pharmaceuticals, Inc., International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), Studienregistereintrag NCT02348593: Twelve-week Study of the Safety and Efficacy of JZP-110 in the Treatment of Excessive Sleepiness in Narcolepsy. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02348593, [Aufgerufen am: 19.02.2020]. 2015

3.) Jazz Pharmaceuticals, Inc, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Studienregistereintrag EUCTR2014-005487-15-DE. A clinical trial undertaken around the world in adult patients with excessive daytime sleepiness. These patients are randomly given a

drug or an inactive drug to increase their ability to stay awake throughout the day. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005487-15, [Aufgerufen am: 19.02.2020]. 2015

4.). Jazz Pharmaceuticals, Inc., EU Clinical Trials Register., Studienregistereintrag EUCTR2014-005487-15: A Twelve-week, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Parallel-group, Multicenter Study of the Safety and Efficacy of JZP-110 [(R)-2-amino-3-phenylpropylcarbamate hydrochloride] in the Treatment of Excessive Sleepiness in Subjects with Narcolepsy. . URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-005487-15/DE, [Aufgerufen am: 19.02.2020]. 2015

5.) Jazz Pharmaceuticals, Inc.,Pharm.Net.Bund. A Twelve-week, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Parallel-group, Multicenter Study of the Safety and Efficacy of JZP-110 [(R)-2-amino-3-phenylpropylcarbamate hydrochloride] in the Treatment of Excessive Sleepiness in Subjects with Narcolepsy URL: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__, [Aufgerufen am: 19.02.2020]. 2015

6.) Jazz Pharmaceuticals Inc. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Euctr, EUCTR2014-005487-15-NL N. L. A clinical trial undertaken around the world in adult patients with excessive daytime sleepiness. These patients are randomly given a drug or an inactive drug to increase their ability to stay awake throughout the day. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01873561/full, [Aufgerufen am: 02.04.2020]. 2015

7.) Jazz Pharmaceuticals Inc. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). clinicaltrials.gov NCT02348593. "Twelve-week Study of the Safety and Efficacy of JZP-110 in the Treatment of Excessive Sleepiness in Narcolepsy". URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01551767/full, [Aufgerufen am: 02.04.2020]. 2015

Studienpublikationen zu 14-002:

1.) Thorpy, M. J., Shapiro, C., Mayer, G., Corser, B. C., Emsellem, H. et al. A randomized study of solriamfetol for excessive sleepiness in narcolepsy. Ann Neurol 2019; 85(3): 359-370.

2.) Emsellem, H. A., Thorpy, M. J., Lammers, G. J., Shapiro, C. M., Mayer, G. et al. Measures of functional outcomes, work productivity, and quality of life from a randomized, phase 3 study of solriamfetol in participants with narcolepsy. Sleep medicine 2020; 67: 128-136.

Studien zu Pitolisant

Studie	Datenquellen
Harmony I	Studienregistereinträge [93, 94, 97-100]
	Studienpublikation [26, 27, 96]
	Weitere Quellen [30, 82, 106]
Harmony Ibis	Studienregistereinträge [92, 95, 101-105]
	Weitere Quellen [30, 82, 106]

Studienpublikationen zu Harmony I:

1.). Dauvilliers, Y., Bassetti, C., Lammers, G. J., Arnulf, I., Mayer, G. et al. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. The Lancet. Neurology 2013; 12(11): 1068-75.

2.). Kollb-Sielecka, M., Demolis, P., Emmerich, J., Markey, G., Salmonson, T. et al. The European Medicines Agency review of pitolisant for treatment of narcolepsy: summary of the scientific assessment by the Committee for Medicinal Products for Human Use. Sleep Med 2017; 33: 125-129.

3.) van der Heide, A., van Schie, M. K., Lammers, G. J., Dauvilliers, Y., Arnulf, I. et al. Comparing Treatment Effect Measurements in Narcolepsy: The Sustained Attention to Response Task, Epworth Sleepiness Scale and Maintenance of Wakefulness Test. Sleep 2015; 38(7): 1051-8.

Studienregistereinträge zu Harmony I:

1.) Bioprojet, clinicaltrials.gov. Studienregistereintrag NCT01067222 Efficacy and Safety Study of BF2.649 in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy (Harmony1). URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01067222, [Aufgerufen am: 18.02.2020]. 2012

2.) Bioprojet, EU Clinical Trials Register. Studienregistereintrag EU-CTR2008-007866-46 Prospective, randomized, double-blind study, placebo-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy (Harmony I). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-007866-46/DE, [Aufgerufen am: 18.02.2020]. 2009

3.) Bioprojet, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Studienregistereintrag EU-CTR2008-007866-46-DE Prospective, randomized, double-blind study, placebo-

controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy (Harmony I)[Aufgerufen am: 18.02.2020]. 2009

4.) Bioprojet, Pharm.Net Bund. Studienregistereintrag 2008-007866-46-DE Prospective, randomized, double-blind study, placebo-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy (Harmony I) [Aufgerufen am: 18.02.2020]. 2009

5.) Bioprojet, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). EUCTR2008-007866-46-DE Prospective, randomized, double-blind study, placebo-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy (HARMONY I) - Harmony I. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01870050/full, [Aufgerufen am: 17.04.2020]. 2009

6.) Bioprojet, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). clinicaltrials.gov. NCT01067222.Efficacy and Safety Study of BF2.649 in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02019909/full, [Aufgerufen am: 17.04.2020]. 2010

Studienregistereinträge zu Harmony Ibis:

1.) Bioprojet, clinicaltrials.gov. Studienregistereintrag NCT01638403 Effects of BF2.649 in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy. Harmony 1bis URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01638403, [Aufgerufen am: 18.02.2020]. 2017

2.) Bioprojet, EU Clinical Trials Register. Studienregistereintrag EU-CTR2010-019687-36 Randomized, double-blind, placebo and comparator-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. HarmonyIbis. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019687-36/DE, [Aufgerufen am: 18.02.2020]. 2010

3.) Bioprojet. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). NCT01638403. Effects of BF2.649 in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01638403, [Aufgerufen am: 18.02.2020]. 2012

4.) Bioprojet, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP).Studienregistereintrag EU-CTR2010-019687-36-FR Randomized, double-blind, placebo and comparator-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. Harmony I bis [Aufgerufen am: 18.02.2020]. 2010

5.) Bioprojet, Pharm.Net.Bund. Studienregistereintrag 2010-019687-36 Randomized, double-blind, placebo and comparator-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects

of BF2.649 in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. Harmony I bis [Aufgerufen am: 18.02.2020]. 2010

6.) Bioprojet, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). EUCTR2010-019687-36-AT of the effects of BF2.649 in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01818720/full, [Aufgerufen am: 17.04.2020]. 2010

7.) Bioprojet, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). clinicaltrials.gov. NCT01638403 Effects of BF2.649 in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01587417/full, [Aufgerufen am: 17.04.2020]. 2012

Weitere Quellen zu Harmony I und Harmony Ibis

1.) Gemeinsamer Bundesausschuss, Nutzenbewertung 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 URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1657/2016-08-01_Nutzenbewertung-G-BA_Pitolisant-D-250.pdf, [Aufgerufen am: 19.02.2020]. 1.11.2016

2.). Bioprojet Pharma SARL Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Pitolisant. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1656/2016-07-28_Modul4A_Pitolisant.pdf, [Aufgerufen am: 19.02.2020]. 2016

3.) Gemeinsamer Bundesausschuss, Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pitolisant. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4159/2017-01-19_AM-RL-XII_Pitolisant_D-250_TrG.pdf, [Aufgerufen am: 19.02.2020]. 19.1.2017

4.3.2.3 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.3.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4.3-127: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.3.3.1 Endpunkt <XXX>– nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.4 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.4.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Website*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.4.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4.3-128: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
14-005: Teil 1 Open label	Ja	Ja	abgeschlossen	max. 52 Wochen	A: Solriamfetol 75 mg/Tag B: Solriamfetol 150 mg/Tag, C: Solriamfetol 300 mg/Tag Dauer: über max. 52 Wochen
14-005: Teil 2 (randomisierte Phase)	Ja	Ja	abgeschlossen	2 Wochen	A: Solriamfetol 75 mg/Tag B: Solriamfetol 150 mg/Tag, C: Solriamfetol 300 mg/Tag, D: Placebo Dauer: 2 Wochen

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4.3-128 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Informationen ist der 28.02.2020.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4.3-128 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Nicht zutreffend

4.3.2.4.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

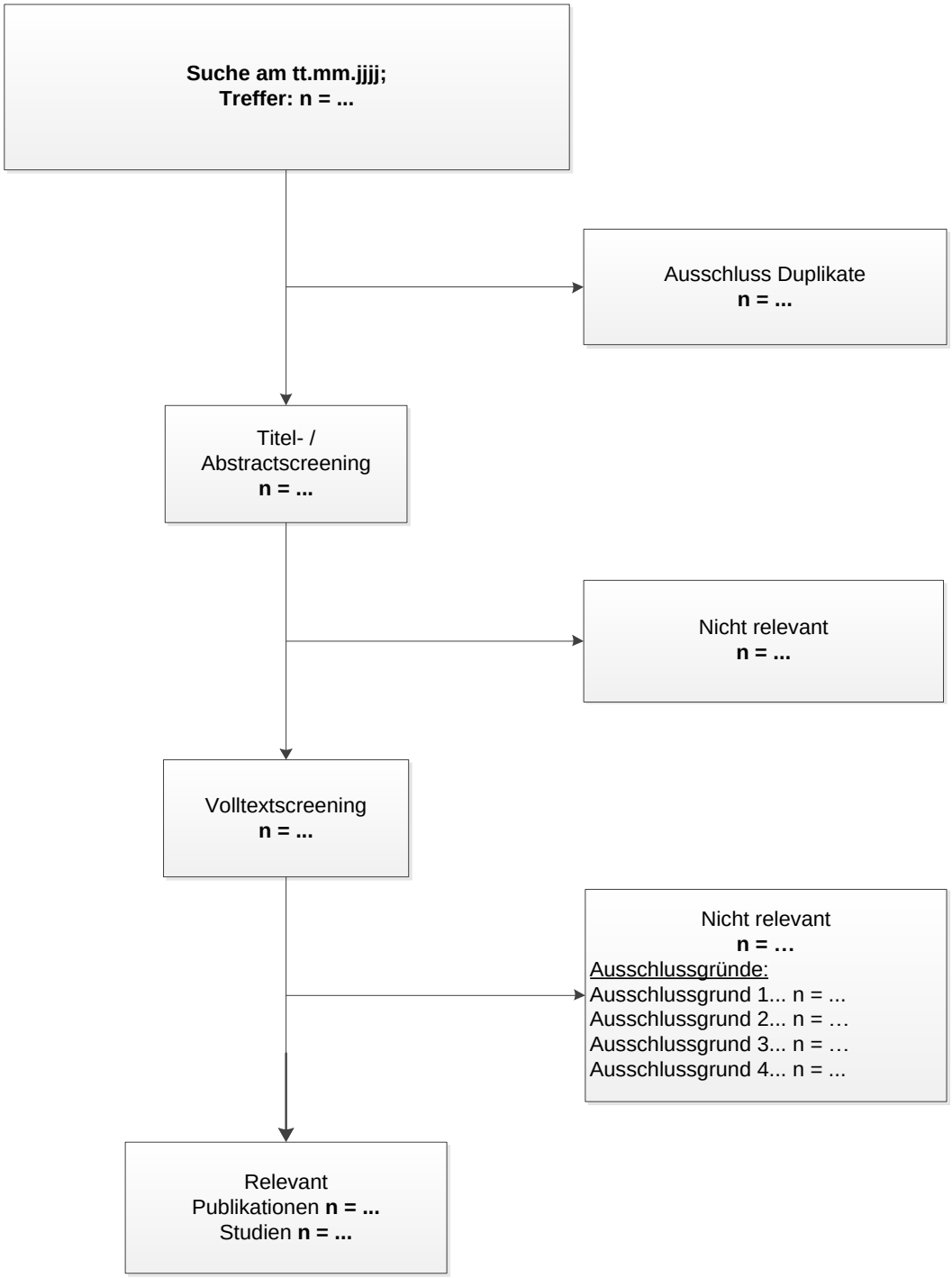


Abbildung 4.3-31: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.2.4.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Tabelle 4.3-129: Relevante Studien aus Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken mit dem zu untersuchenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der / Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
14-005	clinicaltrials.gov [NCT02348632] [108] WHO ICTRP [NCT02348632][109] EU-CRT [2014-005489-31] [110] PharmNet.Bund [2014-005489-31] [111]	Ja	Nicht zutreffend	abgeschlossen

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

EU-CTR: EU Clinical Trials Register, WHO-ICTRP: World Health Organization-International Clinical Trials Registry Platform

Der Stand der Informationen in Tabelle 4.3-129 ist der 28.02.2020.

4.3.2.4.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Tabelle 4.3-130: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Website des G-BA				

4.3.2.4.1.5 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.4.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4.3-131: Studienpool – weitere Untersuchungen

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewerten den Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
offene Studie						
14-005 (Teil 1)	Ja	Ja	Nein	Ja [3]	Ja [108-111]	Ja [13]
placebo-kontrolliert						
14-005(Teil 2)	Ja	Ja	Nein	Ja [3]	Ja [108-111]	Ja [13]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.4.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

4.3.2.4.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.4.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Tabelle 4.3-132: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
14-005 (Teil 1 der Studie)	Offen, Parallel-gruppen-studien, Phase III, verschiedene Dosierungen	Erwachsene Patienten mit exzessiver Tages-schläfrigkeit bei Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) oder OSA	Gesamt n = 645 Arm A: 75 mg JZP-110/Tag (n=64) Arm B: 150 mg JZP-110/Tag (n=207), Arm C: 300 mg JZP-110/Tag (n=372),	<u>Gruppe A</u> - Woche 1 + 2: Dosiseinstellung auf 75, 150 oder 300 mg o alle 3 Tage konnte eine höhere Dosis verabreicht werden - Woche 2 – 40: Erhaltungsphase o Woche 2 – 14: max. 3x Anpassung der Dosis an den Patienten o Woche 15 – 26: Patienten werden konstant auf der für sie bestimmten Dosis gehalten o Woche 27 – 29: randomisierte Entzugsphase (siehe Teil 2 der Studie) - Woche 30 – 40: Beibehaltung der ursprünglichen Dosis, wobei Patienten, welche	63 Zentren in Nordamerika und 16 Zentren in Europa (USA, Kanada, Frankreich, Deutschland, Finnland, Italien, Niederlande) 26.05.2015 – 08.12.2017	<u>Primäres Zielkriterium:</u> • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von JZP-110 bei einer täglichen Gabe von 75 mg, 150 mg und 300 mg für bis zu 52 Wochen <u>Endpunkte Wirksamkeit:</u> • die Veränderung des ESS-Scores im Laufe der Zeit o Gruppe A: Von Baseline der Vorläuferstudie und von der letzten Bewertung der Vorläuferstudie o Gruppe B Von Baseline der Studie 14-005 • der Prozentsatz der Probanden, die vom Prüfer als verbessert (minimal, viel oder sehr stark) am CGIc zwischen Baseline und jedem Zeitpunkt bewertet wurden • der Prozentsatz der Probanden, die von sich aus als verbessert (minimal, viel oder sehr stark) am PGIc zwischen Beginn der Studie und

in der RW Placebo erhalten hatten, wieder auf ihre ursprüngliche Dosis titriert wurden

Gruppe B

- Woche 1 + 2: Dosiseinstellung auf 75, 150 oder 300 mg
  - alle 3 Tage konnte eine höhere Dosis verabreicht werden
- Woche 2 – 52: Erhaltungsphase
  - Woche 2 – 14: max. 3x Anpassung der Dosis
  - Woche 15 – 25: konstante Dosis
  - Woche 26 – 28: randomisierte Entzugsphase (siehe Teil 2 der Studie)
- Woche 29 – 52: Beibehaltung der ursprünglichen Dosis; Patienten, die in Teil 2 der Studie Placebo erhalten hatten, wurden auf ursprüngliche Dosis eingestellt
  - ursprünglich 75 mg:

jedem Zeitpunkt während des Open-Label-Zeitraums bewertet wurden.

Endpunkte Funktionales und Lebensqualität:

- FOSQ-10: Gesamtscore und 5 Subskalen, 36-Item Short Form Health Survey Version 2 (SF-36v2), Physical und Mental Health Component Summary Score, EQ-5D-5L Index und EQ VAS Mittelwert wurden die folgenden Veränderungen analysiert
  - Gruppe A: Veränderungen über die Zeit von Baseline der Vorläuferstudie; Veränderungen über die Zeit von der letzten Bewertung der Vorläuferstudie
  - Gruppe B: Veränderungen über die Zeit von der letzten Baseline der Studie 14-005
  - EQ5D Dimensionen: Anzahl und Prozentsatz der Probanden 1.) in jeder der 5 Schweregrade für jede der 5 Dimensionen und 2.) die ein Problem berichten (Level 2-5) für jede der 5 Dimensionen
  - EQ-5D-5L Index.
  - EQ VAS: Veränderungen im VAS score Mittelwert.

Einhaltung der primären OSA-Therapie

- Veränderung des Prozentsatzes der Nächte, in denen die Primärtherapie

		Einstieg mit 75 mg • ursprünglich 150 mg: Tag 1-3 75 mg, danach 150 mg • ursprünglich 300 mg: Tag 1-3 150 mg, danach 300 mg - Woche 52 – 54: Nachbeobachtung	verwendet wurde zwischen dem Screening der Vorläuferstudie zu jedem Zeitpunkt • Veränderung des Prozentsatzes der Nächte, in denen die Primärtherapie verwendet wurde zwischen der letzten Phase der Vorläuferstudie zu jedem Zeitpunkt • Prozentsatzes der Nächte, in denen die Primärtherapie verwendet wurde zusammengefasst nach Besuch und Behandlungsgruppe o Für Gruppe B: Veränderung des Prozentsatzes der Nächte, in denen die Primärtherapie verwendet wurde zwischen der Screeningphase zu jedem Zeitpunkt • Für Probanden mit elektronisch auswertbaren Daten, Durschnitt der Anzahl an Nutzungsstunden/Nacht an jedem Besuch • Für Probanden ohne elektronisch auswertbare Daten: o Prozentsatz der Nächte an denen das Therapiegerät mehr als die Hälfte der Nacht verwendet wurde o Prozentsatz der Nächte an denen das Therapiegerät weniger als die Hälfte der Nacht verwendet wurde o Prozentsatz der Nächte an denen das Therapiegerät

mit unbekannter Dauer verwendet wurde

Endpunkte ökonomische Bewertung:

WPAI:SHP

- Prozentuale Arbeitszeitversäumnisse aufgrund von Problemen.
- Prozentuale Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund von Problemen.
- Prozentuale allgemeine Arbeitsbeeinträchtigung aufgrund von Problemen.
- Prozentuale Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Problemen.
- Veränderung von Baseline der Vorläuferstudie über die Zeit und von der letzten Bewertung über die Zeit (Gruppe A) sowie Veränderung von der Baseline über die Zeit (Gruppe B)

Resource Utilization Questionnaire:

- Anzahl der Besuche in den letzten 3 Monaten.
- Mittlere/mediane Gesundheitskosten über den Zeitraum von einem Jahr, basierend auf Standard-Einzelkosten und allen als SAEs ausgewiesenen Krankenhausaufenthalten.

Endpunkte im Bereich Sicherheit und Verträglichkeit

Zur Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit wurde das Auftreten und/oder die Veränderung der folgenden Parameter erfasst:

- TEAEs

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						• Veränderung in klinischen Laborwerten (Chemie, Hämatologie, Urinanalyse) • 12-Kanal-EKGs • C-SSRS
14-005 (Teil 2 der Studie)	RCT, doppelblind, parallele Gruppen, Phase III, verschiedene Dosierungen	Erwachsene Patienten mit exzessiver Tages-schläfrigkeit bei Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) oder OSA	Gesamt n=282 Arm A: 75 mg JZP-110/Tag (n=13) Arm B: 150 mg JZP-110/Tag (n=46) Arm C: 300 mg JZP-110/Tag (n=81) Arm D: Placebo (n=142)	2 Wochen: Beibehaltung der Solriamfetol-Dosis aus Teil 1 der Studie (Arm A-C) oder Placebo (Arm D)	63 Zentren in Nordamerika und 16 Zentren in Europa (USA, Kanada, Frankreich, Deutschland, Finnland, Italien, Niederlande) 26.05.2015 – 08.12.2017	<u>Primäres Zielkriterium:</u> • Bewertung der Wirksamkeit von Solriamfetol im Vergleich zu Placebo bei der Behandlung der übermäßigen Schläfrigkeit bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie oder obstruktiver Schlafapnoe (OSA) nach mindestens 26 Wochen täglicher Verabreichung <u>Primäre Endpunkte</u> • Veränderung des Epworth Sleepiness Scale (ESS) Scores vom Beginn bis zum Ende der 2-wöchigen randomisierten Entzugsphase <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> • Patient Global Impression of change (PGIc): von Beginn bis zum Ende der 2-wöchigen randomisierten Entzugsphase. • Clinical Global Impression of change (CGIc): von Beginn bis zum

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Ende der 2-wöchigen randomisierten Entzugsphase. <u>Weitere Zielkriterien:</u> • FOSQ-10: Veränderung im Gesamtscore und den 5 Subskalen von Anfang bis zum Ende der randomisierten Entzugsphase Einhaltung der primären OSA-Therapie (Probanden der Studien 14-003, 14-004, 15-004): • Prozentsatz der Nächte, in denen die Primärtherapie verwendet wurde • Veränderung des Prozentsatzes der Nächte, in denen die Primärtherapie verwendet wurde zwischen den Zeiträumen vor Beginn der randomisierten Entzugsphase (Gruppe A: Woche 14-27, Gruppe B: Woche 14-26) bis dem Zeitraum der randomisierten Entzugsphase (Gruppe A: Woche 27-29, Gruppe B: Woche 26-28) • Für Probanden mit elektronisch auswertbaren Daten, Durschnitt der Anzahl an Nutzungsstunden/Nacht an jedem Besuch • Für Probanden ohne elektronisch auswertbare Daten:

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						• Prozentsatz der Nächte an denen das Therapiegerät mehr als die Hälfte der Nacht verwendet wurde • Prozentsatz der Nächte an denen das Therapiegerät weniger als die Hälfte der Nacht verwendet wurde • Prozentsatz der Nächte an denen das Therapiegerät mit unbekannter Dauer verwendet wurde
Gruppe A = Patienten die vorher die Studie 14-002 oder 14-003 abgeschlossen hatten; Gruppe B = Patienten, die vorher die Studien 14-004, 15-004, 15-005, ADX-N05 201 oder ADX-N05 202 abgeschlossen hatten						

Tabelle 4.3-133: Charakterisierung der Studienpopulationen (Safety Population bzw. mITT-Population: Population der Probanden ohne Kataplexie) – weitere Untersuchungen

Baseline Charakteristikum	**14-005 Teil 1 Open label (Safety Population)**		**14-005 Teil 2 Entzugsphase (mITT-Population)**		
	75 mg JZP-110	**150 mg JZP-110**	**Placebo**	**75 mg JZP-110**	**150 mg JZP-110**
N	9	33	20	0	6
Mittleres Alter (SD) in Jahren	32,67 (12,00)	38,85 (12,13)	41,55 (14,29)		44,17 (14,607)
Geschlecht, n (%)					
Männlich	3 (33,3)	13 (39,4)	5 (25,0)	0	3 (50,0)
Weiblich	6 (66,7)	20 (60,6)	15 (75,0)	0	3 (50,0)
Abstammung, n (%)					
Indianer/Alaska Ureinwohner	0	1 (3,0)	0	0	0
Asiatisch	0	1 (3,0)	1 (5,0)	0	0
Afroamerikanisch	0	5 (15,2)	3 (15,0)	0	2 (33,3)
Pazifikinsulaner	0	0	0	0	0
Weiß	8 (88,9)	26 (78,8)	16 (80,0)	0	4 (66,7)
Mehrere	1 (11,1)	0	0	0	0
Ethnische Herkunft, n (%)					
Hispanisch oder Latino	0	1 (3,0)	1 (5,0)	0	0
Nicht hispanisch oder Latino	9 (100,0)	32 (97,0)	19 (95,0)	0	6 (100,0)
Region, n (%)					
Nordamerika	9 (100,0)	32 (97,0)	19 (95,0)	0	6 (100,0)
Europa	0	1 (3,0)	1 (5,0)	0	0
Mittlerer BMI in kg/m^2 (SD)	25,45 (4,90)	28,11 (5,20)	26,97 (5,444)		26,28 (4,530)
ESS-Gesamtscore[a], n	6	28	16	0	4
Mittelwert (SD)	12,00 (4,15)	13,68 (4,538)	11,44 (5,573)		11,50 (7,188)
Median	11,00	14,00	9,00		9,00
Spanne (min, max)	7,0, 17,0	6,0, 23,0	4,0, 20,0		6,0, 22,0
ESS-Gesamtscore[b], n	6	28	16	0	4
Mittelwert (SD)	15,83 (2,93)	16,11 (2,961)	17,13 (2,363)		17,25 (2,500)
Median	16,50	16,00	17,00		17,50
Spanne (min, max)	11,0, 19,0	11,0, 21,0	12,0, 22,0		14,0, 20,0
ESS-Gesamtscore[c], n	3	5	4	0	2
Mittelwert (SD)	16,67 (4,509)	19,00 (3,391)	17,50 (4,796)		18,50 (2,121)

Baseline Charakteristikum	**14-005 Teil 1 Open label (Safety Population)**		**14-005 Teil 2 Entzugsphase (mITT-Population)**		
	75 mg JZP-110	**150 mg JZP-110**	**Placebo**	**75 mg JZP-110**	**150 mg JZP-110**
Median	17,00	19,00	18,00		18,50
Spanne (min, max)	12,0, 21,0	15,0, 24,0	12,0, 22,0		17,0, 20,0
Baseline CGIs, n (%)					
1=Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
2=Borderline ill	0	0	0	0	0
3=Mildly ill	0	3 (9,1)	0	0	0
4=Moderately ill	3 (33,3)	12 (36,4)	6 (30,0)	0	3 (50,0)
5=Markedly ill	3 (33,3)	12 (36,4)	9 (45,0)	0	2 (33,3)
6=Severely ill	2 (22,2)	5 (15,2)	4 (20,0)	0	1 (16,7)
7=Among the most extremely ill patients	1 (11,1)	1 (3,0)	1 (5,0)	0	0

[a] Letzte Bewertung in der Vorläuferstudie 14-002 (Gruppe A)
[b] Baseline in der Vorläuferstudie 14-002 (Gruppe A)
[c] Baseline in der Studie 14-005 (Gruppe B)

Gruppe A besteht aus Probanden, die die Studien 14-002 oder 14-003 abgeschlossen haben, und Gruppe B besteht aus Probanden, die die Studien 14-004, 15-004, 15-005, ADX-N05 201 oder ADX-N05 202 abgeschlossen haben, Die Dosis ist definiert als die Dosis, die der Proband in der Studie am Häufigsten erhalten hat,
BMI = Body Mass Index; CGIs = Clinical Global Impression of severity; ESS = Epworth Sleepiness Scale; MWT = Maintenance of Wakefulness Test

Quelle: 14-005 zusätzliche Analysen Tabellen 14.1.5.1.a,b und Tabellen 14.1.6.1.a,b

Langzeitstudie 14-005

Die einarmige, offene Langzeitstudie 14-005 wird in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. Auf Grund des offenen Studiendesigns wird die Studie nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol herangezogen. Die Studie untermauert die Ergebnisse der 12-wöchigen RCT 14-002 mit Daten zur Langzeitsicherheit und Wirksamkeit von Solriamfetol, bei Narkolepsie (und OSA) -Patienten mit exzessiver Tagesschläfrigkeit.

Studie 14-005: Teil 1 Open Label Phase

Das Design der Studie ist Tabelle 4.6-6 gemäß CONSORT-Kriterien detailliert beschrieben.

Studiendesign

Bei der Studie 14-005 handelt es sich um eine bis zu 52-wöchige, internationale, multizentrische, Phase-III-Langzeitstudie in 2 parallelen Gruppen nach individueller Dosierung auf 75 mg JZP-110, 150 mg JZP-100. Die Studie wurde zur Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Solriamfetol, welches einmal täglich (QD) in Dosen von 75 mg, 150 mg und 300 mg für bis zu 52 Wochen zur Behandlung von exzessiver Schläfrigkeit bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) oder mit OSA verabreicht wurde, durchgeführt.

Ein- und Ausschlusskriterien

An der Studie 14-005 nahmen Patienten teil, die entweder die Vorläuferstudien 14-002 oder 14-003 abgeschlossen hatten (diese Probanden wurden Gruppe A zugeteilt) oder Patienten, die die Studien 14-004, 15-004, 15-005, ADX-N05 201 oder ADX-N05 202 abgeschlossen hatten (diese Probanden wurden Gruppe B zugeteilt). Weiterhin mussten Probanden nach Ansicht des Prüfarztes in der Lage sein, JZP-110 über einen Zeitraum von 40 Wochen (für Gruppe A) bzw. über 52 Wochen (für Gruppe B) einzunehmen. Die nächtliche Schlafzeit musste mind. 6 Stunden betragen und der BMI musste zwischen 10 und 45 kg/m^2 liegen. Ausgeschlossen wurden solche Patienten, die jede andere klinisch relevante medizinische, verhaltensbedingte oder psychiatrische Störung, die mit übermäßiger Schläfrigkeit verbunden ist, außer Narkolepsie oder OSA aufwiesen. Außerdem waren Probanden mit einer (geplanten) Einnahme von rezeptfreien oder verschreibungspflichtigen Medikamenten während der Studie, welche die Bewertung der übermäßigen Schläfrigkeit zu jeder Zeit während der Studie beeinflussen könnten, ausgeschlossen.

Intervention

Es wurden 226 erwachsene Patienten mit exzessiver Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) und 417 Patienten mit OSA eingeschlossen. Probanden wurden je nach Vorläufer-Studie zu Gruppe A oder B zugeteilt und es erfolgte patientenindividuell die Einstellung auf die maximal tolerierbare Dosis.

- 75 mg JZP-110
- 150 mg JZP-110
- 300 mg JZP-110

In Abbildung 4.3-32 ist das Design der Studie 14-005 dargestellt. Die Studie startete sowohl für Probanden der Gruppe A als auch für Probanden der Gruppe B mit einer zwei-wöchigen Dosis-Findungsphase, in der patientenindividuell die maximal tolerierbare Dosis ermittelt werden sollte. In dieser Phase konnte die JZP-110 Dosis erhöht oder erniedrigt werden. Anschließend folgte die Erhaltungsphase, in der die Patienten bis Woche 14 max. 3x ihre Dosis ändern durften. In Woche 27 bis 29 (für Gruppe A), bzw. in Woche 26 bis 28 (Gruppe B) erfolgte ein zwei-wöchiges Entzugsdesign für die Patienten, die auf Placebo umgestellt wurden. Während dieser randomisierten, doppelblinden Phase behielten Patienten entweder ihre eingestellte JZP-110 Dosis bei oder erhielten Placebo als Studienmedikation. Ziel dieses Entzugsdesigns war die Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit von JZP-110 im Vergleich zu Placebo. Nach diesen zwei Wochen wurden die Placebo Patienten wieder auf ihre ursprüngliche Dosierung eingestellt. Die Studie für Gruppe A ging bis Woche 40, für Gruppe B bis Woche 52. Die Patienten von beiden Gruppen wurden für 2 Wochen nach Studienabschluss weiter beobachtet.

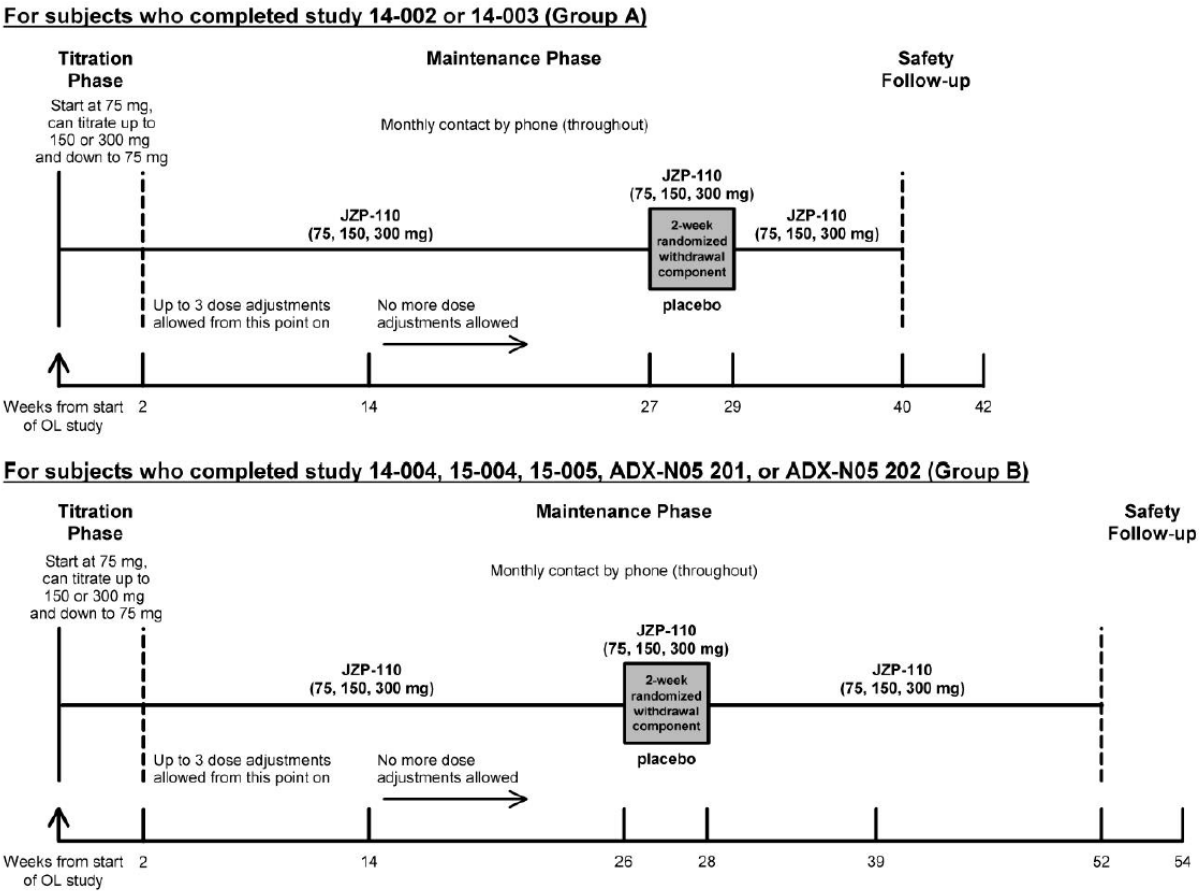


Abbildung 4.3-32: Darstellung des Studiendesigns der Studie 14-005
Quelle: CSR 14-005 Abbildung 1

Ziele der Studie und Endpunkte

Das Ziel der Studie war die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Solriamfetol, welches einmal täglich (QD) in Dosen von 75 mg, 150 mg und 300 mg für bis zu 52 Wochen zur Behandlung von exzessiver Schläfrigkeit bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) verabreicht wurde.

Zur Bewertung der Wirksamkeit wurden folgende Endpunkte definiert:

- Veränderung des ESS Score über die Zeit
    - Im Vergleich zu Baseline der Elternstudie (Gruppe A)
    - Im Vergleich zu letzter Messung der Eltern Studie (Gruppe A)
    - Im Vergleich zu Baseline der Studie 14-005 (Gruppe B)

- der Prozentsatz der Probanden, welche mittels PGIc eine Verbesserung meldeten
- der Prozentsatz der Probanden, welche mittels CGIc als verbessert eingestuft wurden

Folgende Endpunkte wurden zur Bewertung der Lebensqualität festgelegt:

- Veränderung der FOSQ-10 Gesamtpunktzahl über die Zeit
- Veränderung des SF-36sV2 über die Zeit
- EQ-5D-5L
    - Anzahl und Prozentsatz der Patienten in jedem der 5 Level (kein, leichtes, moderates, schwerwiegendes Problem oder nicht in der Lage) und jeder Dimension (z. B. Mobilität, Selbstversorgung) der EQ-5D Dimensionen über die gesamte Studiendauer
    - Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die im Laufe der Zeit Probleme (Level 2-5) für jede Dimension (z.B. Mobilität, Selbstversorgung) melden
    - EQ-Visuelle Analogskala (EQ VAS)
    - EQ-5D-5L Index
- Für die Endpunkte der Lebensqualität wurden folgende Vergleiche durchgeführt:
    - zu Baseline der Elternstudie (Gruppe A)
    - zu letzter Messung der Eltern Studie (Gruppe A)
    - Im Vergleich zu Baseline der Studie 14-005 (Gruppe B)

Zur Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit wurden therapieassoziierte Nebenwirkungen (treatment-emergent adverse events, TEAEs), Veränderungen in klinischen Labortests (Chemie, Hämatologie und Urinanalyse), Vitalparameter, 12-Kanal-EKGs und Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) Bewertungen vorgenommen.

Statistische Analysen

Die Analysen in der Open Label Phase der Studie beruhten auf der Safety Population, welche alle Probanden einschloss, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Fehlende Daten für die Wirksamkeitsendpunkte ESS, CGIc und PGIc wurden mittels LOCF

imputiert. Die Endpunkte FOSQ-10, SF-36v2 und EQ-5D-5L wurden mittels deskriptiver Statistik und grafischer Darstellung zu jedem Zeitpunkt und jeder Dosierung zusammengefasst.

Analysezeitraum

Der erste Patient wurde am 26. Mai 2015 in die Studie eingeschlossen und der letzte Patient am 08. Dezember 2017 untersucht. Der Sponsor hat die Studie planmäßig beendet und die dargestellten Ergebnisse bilden den finalen Datenschnitt ab.

Studienpopulation

Insgesamt wurden 645 Patienten in die Studie eingeschlossen. Davon traten 2 Probanden von der Studie zurück, bevor sie die erste Studienmedikation erhielten. 643 Patienten erhielten mind. 1 Mal die Studienmedikation und bildeten die Safety-Population ab. 282 Probanden wurden in dem Entzugsdesign randomisiert, wobei 280 Patienten die mITT Population abbildeten.

Eine Analyse der Studienpopulation der Patienten ohne Kataplexie (Studienarme Placebo, 75 mg JZP-110 und 150 mg JZP-110) ergab, dass insgesamt 42 Patienten die Safety-Population abbildeten und 26 Patienten in dem Entzugsdesign randomisiert wurden. Diese 26 Patienten bildeten die mITT-Population ab.

Demographische Daten und Patientencharakteristika

Die demographischen Charakteristika und Patientencharakteristika der Population der Narkolepsie Patienten mit Kataplexie sind in Tabelle 4.3-133 dargestellt. Die demographischen Daten der Patienten der Safety-Population (Open-Label Phase) zeigen, dass die Probanden in den beiden Behandlungsgruppen etwa gleich alt, im Durchschnitt zwischen 33 und 39 Jahre alt, waren. Das Geschlechterverhältnis war in allen Gruppen zugunsten des weiblichen Geschlechts verschoben. Bei einem mittleren BMI (SD) von 25,45±4,90 (75 mg JZP-110) und 28,15±5,24 (150 mg JZP-110) waren die meisten Patienten übergewichtig. Die überwiegende Mehrzahl der Studienteilnehmer war weiß (78,8-88,9 %).

Die Patientencharakteristika stellen sich in den verschiedenen Behandlungsgruppen zu Baseline wie folgt dar. Die Probanden der Gruppe A weisen zum Ende der Vorläuferstudie einen niedrigeren ESS-Gesamtscore auf als die Probanden der Gruppe B, da die Probanden der Gruppe A direkt folgend auf die Studie 14-002 in die Langzeitstudie 14-005 rekrutiert wurden. Im Durchschnitt zeigte die Gruppe A einen mittleren ESS-Gesamtscore von 12,00 (SD 4,15) im Studienarm 75 mg JZP-110 und 13,68 (SD 4,54) im Studienarm 150 mg JZP-110. Die Probanden der Gruppe B (insgesamt 8 Patienten) zeigten Baseline-ESS-Werte zu Beginn der Studie 14-005 von 15,83 (SD 2,93) in 75 mg JZP-110 und 16,11 (SD 2,96) in 150 mg JZP-110. Innerhalb der Gruppen A und B lagen damit in den Behandlungsgruppen 75 mg niedrigere ESS-

Werte vor als in der Behandlungsgruppe mit 150 mg JZP-110. Diese Verteilung ist dem Studiendesign geschuldet, welches eine individuelle Einstellung auf die maximal wirksame / verträgliche Dosis vorsah. Damit wurden Patienten mit einem höheren ESS-Wert und dem damit einhergehenden höheren Behandlungsbedarf auf die höhere JZP-110 Dosis eingestellt. Die Bewertung der Krankheitsschwere zu Baseline durch den Prüfarzt zeigt, dass die Probanden der beiden Gruppen am häufigsten mit "moderately ill" bewertet (33,3 % in 75 mg JZP-110, 36,4 % in 150 mg JZP-110) und „markedly ill" (33,3 % in 75 mg JZP-110, 36,4 % in 150 mg JZP-110) bewertet wurden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie 14-005 fand in Nordamerika und Europa statt. Da in dieser Studie hauptsächlich weiße Probanden eingeschlossen waren, ist das Patientenkollektiv daher für Patienten europäischer Abstammung repräsentativ. Somit kann von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

Studie 14-005 – Randomisiert, kontrolliertes Entzugsdesign

Die Langzeitstudie 14-005 schloss ein 2-wöchiges, randomisiert kontrolliertes Entzugsdesign mit ein. Auf Grund der zu kurzen Studiendauer wird dieser Teil der Studie nicht unter 4.3.1, sondern an entsprechender Stelle unter 4.3.2.4 ergänzend zur Studie 14-005 aufgeführt.

Studiendesign

Bei diesem Teil der Studie handelt es sich um ein zwei-wöchiges, randomisiert kontrolliertes, doppelblindes Design innerhalb der Open Label Langzeitstudie 14-005. Diese Studienphase lief von Woche 27 bis 29 für Patienten der Gruppe A, bzw. von Woche 26 bis 28 für Patienten der Gruppe B (siehe Abbildung 4.3-32). Ziel des Studiendesigns war die Analyse der Wirksamkeitserhaltung von JZP-110 im Vergleich zu Placebo in der Behandlung der exzessiven Tagesschläfrigkeit bei erwachsenen Narkolepsie oder OSA Patienten nach einer täglichen Verabreichung von JZP-110 über einen Zeitraum von mindestens 26 Wochen.

Ein- und Ausschlusskriterien

Patienten, welche an der Studie 14-005 teilnahmen und nach Einführung von Amendment 3 Woche 26 bzw. Woche 27 erreichten, waren zur Teilnahme an der Studienphase berechtigt.

Intervention und Randomisierung

Es wurden 282 erwachsene Patienten mit exzessiver Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) oder OSA eingeschlossen. Die Patienten wurden in einem Verhältnis 1:1 in die Behandlungsarme über ein Interactive Voice Response System oder ein Interactive Web Response System randomisiert. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Narkolepsie und OSA.

- Arm A: aktuelle JZP-110 Dosis
- Arm B: Placebo

Ziele der Studie und Endpunkte

Das Ziel dieser Studienphase war die Beurteilung der Wirksamkeitserhaltung von JZP-110 im Vergleich zu Placebo zur Behandlung von exzessiver Schläfrigkeit bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) oder OSA über einen Zeitraum von mind. 26 Wochen verabreicht wurde. Ein weiteres Ziel war die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von JZP-110 im Vergleich zu Placebo während des Entzugsdesigns. Zur Bewertung der Wirksamkeit wurden als primärer Endpunkt die Veränderung des ESS Scores von Anfang zu Ende der Entzugsphase formuliert.

Weitere Wirksamkeitsendpunkte waren:

- Prozentsatz der Probanden, welche mittels PGIc eine Verschlechterung (minimal, sehr oder sehr stark) meldeten
- Prozentsatz der Probanden, welche mittels CGIc als verschlechtert (minimal, sehr oder sehr stark) als verschlechtert gemeldet wurden

Endpunkte der Lebensqualität:

- Veränderung und Gesamtpunktzahl des FOSQ-10 zu Anfang und Ende des Entzugsdesigns

Statistische Analysen

Die Analysen und Auswertungen in der Entzugsphase beruhten auf der mITT Population d.h. Probanden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in dem Entzugsdesign erhalten und auswertbare Wirksamkeitsdaten am Ende der Studienphase hatten. Probanden, welche verschiedenen JZP-110 Dosierungen zugeordnet waren, wurden als eigenständige Gruppe (unabhängig ihrer Erkrankung) behandelt. Daher wurde die Multiplizität bezüglich der verschiedenen Dosierungen nicht berücksichtigt. Zur Adressierung der Multiplizität bezüglich der primären und sekundären Endpunkte wurde eine feste, hierarchische Testsequenz durchgeführt. Der erste Test beruhte auf dem Vergleich von Placebo mit JZP-110 bezüglich des primären Endpunkts, dem ESS Score. Wurde eine signifikante Veränderung ($p \leq 0,05$)

festgestellt, wurden die sekundären Endpunkte (PGIc und CICc) nach dem gleichen Vorgehen weiter analysiert. Die Analyse des primären Endpunkts erfolgte mit einer Kovarianzanalyse (ANCOVA). Das ANCOVA-Modell bezieht die Behandlungsgruppe und den randomisierten Stratifizierungsfaktor (OSA oder Narkolepsie) als festen Effekt und den Ausgangswert des ESS Scores als Kovariate mit ein. Die Antwort-Variable war die Veränderung des ESS Scores von Beginn zu Ende der 2 Wochen. Es wurden die Schätzungen der Behandlungsdifferenzen versus Placebo und die entsprechenden Konfidenzintervalle dargestellt. Fehlende Werte wurden mittels der LOCF Methode imputiert.

Die Sicherheitsanalysen erfolgten basierend auf der Safety-Population, welche alle Probanden umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Es wurden keine formalen statistischen Tests im SAP formuliert

Im SAP wurden Subgruppen-Analysen wie folgt formuliert:

- Probanden mit Narkolepsie (aus Vorläuferstudie 14-002, 15-005, ADX-N05 201 oder ADX-N05 202)
- Probanden mit OSA (aus Vorläuferstudie 14-003, 14-004 oder 15-004)
- Probanden mit Narkolepsie, welche über die An- oder Abwesenheit von Kataplexien in Vorläuferstudie (Gruppe A) bzw. zu Baseline dieser Studie (Gruppe B) berichten
- Probanden nach compliant und non-compliant Anwendung der OSA-Primärtherapie in der Vorläuferstudie (Probanden der Gruppe A) bzw. zu Baseline dieser Studie (Gruppe B)
- Probanden nach Region (Nordamerika und Europa)

Die Subgruppen-Analysen wurden für die wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte und die Sicherheits-Endpunkte vorgenommen.

Studienpopulation

Insgesamt wurden 282 Patienten (79 mit Narkolepsie und 203 mit OSA) in der Studienphase randomisiert und bildeten die Safety Population ab. 280 Patienten wurden in die mITT Population und 267 Probanden in die PP (per protocol) Population eingeschlossen.

Eine Analyse der Studienpopulation der Patienten ohne Kataplexie (Studienarme Placebo, 75 mg JZP-110 und 150 mg JZP-110) ergab, dass insgesamt 26 Patienten in dem Entzugsdesign randomisiert wurden. Diese 26 Patienten bildeten die mITT-Population ab. 2 Patienten wurden aus der PP-Population ausgeschlossen, sodass die PP-Population aus insgesamt 24 Patienten bestand.

Demographische Daten und Patientencharakteristika

Die demographischen Charakteristika und Patientencharakteristika der Population der Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie, welche in die Entzugsphase randomisiert wurden, sind in Tabelle 4.3-133 dargestellt. Da die Randomisierung nach Narkolepsie (und OSA), aber nicht nach An- oder Abwesenheit von Kataplexie erfolgte und die Verteilung auf die Studienarme nach individueller Wirksamkeit von JZP-110 auch schon in der Open-Label Phase zu einer Ungleichverteilung führte, ergibt sich eine niedrige Anzahl an Probanden in den JZP-110 Behandlungsarmen. Es wurde kein Patient in die 75 mg JZP-110 Gruppe randomisiert und 6 Patienten in die 150 mg JZP-110 Gruppe. In die Placebo-Gruppe wurden 20 Patienten randomisiert. Daher kann der Vergleich von JZP-110 vs. Placebo aufgrund der geringen Patientenzahl in den JZP-110 Behandlungsgruppen nicht vollständig interpretiert werden, sondern lediglich einen Trend aufzeigen. Es kann aber der Effekt des Entzugs von JZP-110 von Anfang zum Ende der Entzugsphase in der Placebo-Gruppe betrachtet werden.

Die demographischen Daten der Patienten der mITT-Population zeigen, dass die Probanden in den beiden Behandlungsgruppen etwa gleich alt, im Durchschnitt zwischen 42 und 44 Jahre alt, waren. Bei einem mittleren BMI (SD) von 26-27 kg/m² waren die meisten Patienten übergewichtig. Die überwiegende Mehrzahl der Studienteilnehmer war weiß.

Die Patientencharakteristika stellen sich in den verschiedenen Behandlungsgruppen zu Baseline wie folgt dar. Im Durchschnitt zeigte sich nach der Randomisierung in die Behandlungsgruppen, dass Probanden der Gruppe A einen vergleichbaren mittleren Baseline-ESS-Wert (letzte Messung Vorläuferstudie 14-002) von 11,44 (SD 5,57) im Studienarm Placebo und 11,50 (SD 7,19) im Studienarm 150 mg JZP-110 aufwiesen. Die Probanden der Gruppe B (insgesamt 6 Patienten) zeigten ebenso vergleichbare Baseline-ESS-Werte zu Beginn der Studie 14-005 von 17,50 (SD 4,80) in Placebo und 18,50 (SD 2,12) in 150 mg JZP-110. Damit war in beiden Gruppen der ESS-Baseline Wert zu Beginn der Studie 14-005 in den Studienarmen vergleichbar.

<u>Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext</u>

Die Studie 14-005 fand in Nordamerika und Europa statt. Da in dieser Studie hauptsächlich weiße Probanden eingeschlossen waren, ist das Patientenkollektiv daher für Patienten europäischer Abstammung repräsentativ. Somit kann von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.2.4.2.2 Verzerrungspotential auf Studienebene

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

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

Tabelle 4.3-134: Verzerrungspotential auf Studienebene – weitere Untersuchungen

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
14-005 Teil 1 Open label	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	hoch
14-005 Entzugsdesign	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig

Bei der Studie 14-005 Teil 1 (Open Label) handelt es sich um ein offenes Studiendesign., es erfolgte keine Verblindung der Probanden und der Endpunkterheber. Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt und eine Vergleichbarkeit der Gruppen gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Auf Grund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene als hoch eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der 2-wöchigen Entzugsphase wird auf Studien- und Endpunktebene als niedrig eingeschätzt. Dies ergibt sich aus der Tatsache, dass die Verblindung der Endpunkterheber und der Probanden während der gesamten Studienphase gewährleistet war und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Die Endpunkte wurden wie im statistischen Analyseplan angegeben, für die jeweilige ITT-Population ausgewertet. Es ergeben sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Darstellung, da die Endpunkte wie im statistischen Analyseplan festgelegt, statistisch ausgewertet wurde und die Ergebnisse im vorliegenden Clinical Study Report berichtet sind. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotential für diesen Studienteil und auf Endpunktebene somit als niedrig eingestuft werden.

4.3.2.4.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.4.3.1 ESS-Gesamtscore – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4.3-135: Operationalisierung von ESS-Gesamtscore – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
14-005 Teil 1 Open Label Phase	Der ESS-Fragebogen wurde, wie für Studie 14-002 beschrieben, eingesetzt. **Definitionen** Der Begriff „Baseline“ bezieht sich für Patienten der Gruppe A auf Baselinewerte der Elternstudie, da diese Patienten ohne eine „wash-out“ Phase direkt in die Studie 14-005 eingeschlossen worden sind. Baseline [1] ist der letzte gemessene Wert der Elternstudie, während Baseline [2] der Baselinewert der Elternstudie repräsentiert. Für Patienten der Gruppe B bezieht sich der Begriff „Baseline“ auf die Baselinewerte der Studie 14-005, da einige Patienten in dieser Gruppe eine Unterbrechung in der Einnahme des Studienmedikaments zwischen der Elternstudie und der Langzeitstudie aufwiesen. **Untersuchungszeitpunkte** Die Probanden wurden an den Besuchen zu Woche 2, 14, 27, 29 und 40 (oder frühzeitiger Abbruch) für Gruppe A bzw. zu Woche 2, 14, 26, 28, 39 und 52 (oder frühzeitiger Abbruch) für Gruppe B gebeten, den ESS-Fragebogen mit Hinblick auf den Grad der Schläfrigkeit in den letzten 7 Tagen auszufüllen **Statistische Analyse** Ein Endpunkt der Open-label Phase war die Veränderung des ESS Scores über die Zeit. Die Analyse beruhte auf der Safety Population, welche alle Probanden einschloss, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Fehlende Werte wurden mittels der LOCF Methode imputiert. Die Wirksamkeitsendpunkte (ESS, PGIc und CIG-C) und die Endpunkte FOSQ-10, SF-36v2 und EQ-5D-5L wurden mittels deskriptiver Statistik und grafischer Darstellung zu jedem Zeitpunkt und jeder Dosierung zusammengefasst. Gegebenenfalls wurden die Veränderungen des ESS Scores gegenüber dem Ausgangswert der vorherigen Studie und gegenüber dem Ende der vorherigen Studie untersucht.
14-005 Entzugs-design	**Definitionen:** Der Begriff Baseline bezieht sich auf Werte, welche zu Beginn dieser Phase erfasst wurden (Woche 27 für Gruppe A bzw. Woche 26 für Gruppe B). **Untersuchungszeitpunkte** Die Probanden wurden zu Woche 27 und 29 für Gruppe A, und zu Woche 26 und 28 für Gruppe B gebeten, den ESS Fragebogen hinsichtlich ihres Grads der Schläfrigkeit, welches sie in den letzten 7 Tagen erlebt haben., zu vervollständigen. **Statistische Analyse** Die Veränderung des ESS Gesamt-Scores innerhalb des 2-wöchigen Entzugsdesigns wurde als primäres Zielkriterium formuliert. Die Analyse beruhte auf der mITT-Population, welche alle Probanden einschloss, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation innerhalb dieser 2 Wochen erhielten und auswertbare Daten zu Woche 29 (Gruppe 1) bzw. Woche 26 (Gruppe B) aufwiesen. Probanden, welche verschiedenen JZP-110 Dosierungen zugeordnet waren, wurden als eigenständige Gruppe (unabhängig ihrer Erkrankung) behandelt. Daher wurde die

	Multiplizität bezüglich der verschiedenen Dosierungen nicht berücksichtigt. Zur Adressierung der Multiplizität bezüglich der primären und sekundären Endpunkte wurde eine feste, hierarchische Testsequenz durchgeführt. Der erste Test beruhte auf dem Vergleich von Placebo mit JZP-110 bezüglich des primären Endpunkts, dem ESS Score. Wurde eine signifikante Veränderung ($p \leq 0,05$) festgestellt, wurden die sekundären Endpunkte (PGIc und CIC-C) nach dem gleichen Vorgehen weiter analysiert. Die Analyse des ESS Scores erfolgte mit einer Kovarianzanalyse (ANCOVA). Das ANCOVA-Modell bezieht die Behandlungsgruppe und den randomisierten Stratifizierungsfaktor (OSA oder Narkolepsie) als festen Effekt und den Ausgangswert des ESS Scores als Kovariate mit ein. Die Antwort-Variable war die Veränderung des ESS Scores von Beginn zu Ende der 2 Wochen. Fehlende Werte wurden mittels der LOCF Methode imputiert. Die Analyse der Population ohne Kataplexie wurde analog hierzu durchgeführt.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4.3-136: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt ESS Score – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
14-005: Teil 1 Open Label	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
14-005: Entzugsdesign	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Das Verzerrungspotential der Studie 14-005 Teil 1 (Open Label) wird auf Endpunktebene als hoch eingestuft, da es sich um ein offenes Studiendesign handelt. Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial der 2-wöchigen Entzugsphase wird auf Endpunktebene als niedrig eingeschätzt. Dies ergibt sich aus der Tatsache, dass die Verblindung der Probanden und der Endpunkterheber während der gesamten Studienphase gewährleistet war und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Der Endpunkt wurde wie im statistischen Analyseplan angegeben, für die jeweilige ITT-Population ausgewertet. Der Patientenfluss ist nachvollziehbar und adäquat, hinsichtlich dem Umgang mit „lost-to-follow up“ und Protokollverletzern, dargestellt. Es ergeben sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts, da der Endpunkt, wie im statistischen Analyseplan festgelegt, statistisch ausgewertet wurde und die

Ergebnisse im vorliegenden Clinical Study Report berichtet sind. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt somit als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für den Endpunkt ESS werden folgende Analysen dargestellt:

- Veränderung des ESS-Gesamtscores über die Zeit der Open label Phase, Population Narkolepsie Probanden ohne Kataplexie
- Veränderung des ESS-Gesamtscores des 2-wöchigen Entzugsdesigns, Population Narkolepsie Probanden ohne Kataplexie

Veränderung des ESS Gesamtscores von Woche 14, 27 und 40 zu Baseline [1] und [2] für Gruppe A bzw. von Woche 14, 26, 39 und 52 zu Baseline [3] für Gruppe B, Population der Narkolepsie Probanden ohne Kataplexie

Für den Endpunkt ESS wird die Analyse der Veränderung des ESS-Gesamtscores über die Zeit und die Veränderung zu verschiedenen Baselines in den Gruppen A und B der Narkolepsie-Patienten ohne Kataplexie dargestellt (siehe Tabelle 4.3-137). Die Baseline [1] bezieht sich auf die letzten gemessenen Werte der Elternstudie, die Baseline [2] auf die Baseline-Werte der Elternstudie, die Baseline [3] auf den Baselinewert der Studie 14-005. Die Gruppe A umfasst Narkolepsie-Patienten aus der Elternstudie 14-002, die Gruppe B Narkolepsie-Patienten aus den Studien 15-005, ADX-N05 201 oder ADX-N05 202.

Die Probanden in Gruppe A starteten die Vorläuferstudie 14-005 mit einem Baseline-Wert (Baseline [2]) von im Mittel 15,8 Punkten (SD 2,93) und 16,1 Punkten (SD 2,96) in der 75 mg JZP-110 Gruppe respektive der 150 mg JZP Dosisgruppe. Der Baseline-Wert zu Ende der Vorläuferstudie 14-002 (Baseline [1]) betrug 12,0 Punkte (SD 4,15) in der 75 mg Gruppe und 13,7 Punkte (SD 4,54) in der 150 mg Gruppe.

Zu Woche 2 der Studie 14-005 sanken die ESS-Gesamtscore Werte in Gruppe A in der Dosisgruppe 75 mg JZP-110 im Vergleich zu Baseline [1] um -1,5 Punkte (SD 4,04) bzw. um -5,3 Punkte (SD 2,66) im Vergleich zu Baseline [2] auf 10,5 Punkte (SD 3,51) zu Woche 2. Diese Veränderung war zu den nachfolgenden Zeitpunkten bis Woche 40 konstant zu beobachten mit einem abschließenden ESS-Wert von 10,5 Punkten (SD 3,51) und einer Veränderung zu Baseline [1] um -1,5 Punkte (SD 4,04) zu Woche 40.

Für die Behandlungsgruppe mit 150 mg JZP-110 sanken die Werte ausgehend von 13,7 Punkten (SD 4,54) zu Baseline [1] um 1,9 Punkte (SD 4,29) bzw. ausgehend von 16,1 Punkten (SD 2,96) Baseline [2] um 4,3 Punkte (SD 4,00) bzw. zu Woche 40 auf 11,8 Punkte (SD 4,28) Gesamtscore. Die Reduktion im ESS Score war in der 150 mg Dosisgruppe konstant vorhanden. Die Einzelwerte sind Tabelle 4.3-137 zu entnehmen.

Die Probanden der Gruppe B starteten die Studie 14-005 ausgehend von einem Baseline Wert von 16,7 Punkten (SD 4,51) in der 75 mg JZP-110 Gruppe und 19,0 Punkten (SD 3,39) in der 150 mg JZP-110 Dosisgruppe (Baseline [3]). Bereits zu Woche 2 war in der 75 mg Gruppe eine Reduktion um -2,0 Punkte (SD 4,36) und in der 150 mg Gruppe um -10,6 Punkte (SD 6,11) zu verzeichnen. Damit verbesserten sich die Probanden der 150 mg Gruppe auf einen ESS-Score von 8,4 Punkten (SD 7,7), was dem Erreichen eines Normalbereichs entspricht. Die Reduktion des ESS-Scores verbesserte sich in der 75 mg Gruppe im weiteren Verlauf der Behandlung stetig. Die Probanden erreichten zu Woche 26 einen ESS-Score von 10,0 Punkten (SD 8,89) und endeten zu Woche 52 mit einem ESS-Score von 9,3 Punkten (SD 8,02), was einer Reduktion von -7,3 Punkten (SD 11,02) entspricht. In der 150 mg Gruppe blieb die Reduktion des ESS-Scores über den Studienverlauf stabil und die Probanden erreichten einen finalen Wert von 9,6 Punkten (SD 7,50), was einer Veränderung zu Baseline von -9,4 Punkten (SD 4,39) entspricht. Damit erreichten beide Dosisgruppen einen durchschnittlichen ESS-Score von unter 10 Punkten, was dem Normalbereich der Tagesschläfrigkeit entspricht.

Tabelle 4.3-137: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung des ESS-Gesamtscore von Baseline zu unterschiedlichen Zeitpunkten aus der Langzeitstudie 14-005 (Safety-Population, Population Narkolepsie ohne Kataplexie)

Gruppe A									
Zeitpunkt	**Beobachtete Werte**			**Veränderung zu Baseline [1]**			**Veränderung zu Baseline [2]**		
	n	Mittelwert (SD)	Median (min, max)	n	Mittelwert (SD)	Median (min, max)	n	Mittelwert (SD)	Median (min, max)
Baseline [1]									
75 mg JZP-110 (N=9)	6	12,0 (4,15)	11,0 (7, 17)						
150 mg JZP-110 (N=33)	28	13,7 (4,54)	14,0 (6, 23)						
Baseline [2]									
75 mg JZP-110 (N=9)	6	15,8 (2,93)	16,5 (11, 19)						
150 mg JZP-110 (N=33)	28	16,1 (2,96)	16,0 (11, 21)						
Woche 2									
75 mg JZP-110 (N=9)	6	10,5 (3,51)	9,5 (6, 16)	6	-1,5 (4,04)	-1,5 (-7, 5)	6	-5,3 (2,66)	-6,5 (-8, -2)
150 mg JZP-110 (N=33)	28	9,9 (4,76)	9,0 (0, 20)	28	-3,8 (4,46)	-3,0 (-14, 5)	28	-6,3 (4,29)	-7,5 (-12, 4)
Woche 14									
75 mg JZP-110 (N=9)	6	10,5 (3,51)	9,5 (6, 16)	6	-1,5 (4,04)	-1,5 (-7, 5)	6	-5,3 (2,66)	-6,5 (-8, -2)
150 mg JZP-110 (N=33)	28	10,2 (4,78)	11,0 (3, 21)	28	-3,5 (4,17)	-3,5 (-11, 6)	28	-5,9 (4,34)	-7,0 (-14, 4)
Woche 27									
75 mg JZP-110 (N=9)	6	10,5 (3,51)	9,5 (6, 16)	6	-1,5 (4,04)	-1,5 (-7, 5)	6	-5,3 (2,66)	-6,5 (-8, -2)
150 mg JZP-110 (N=33)	28	11,3 (4,69)	11,0 (4, 22)	28	-2,4 (4,89)	-3,0 (-13, 8)	28	-4,8 (4,29)	-5,5 (-11, 4)
Woche 40									
75 mg JZP-110 (N=9)	6	10,5 (3,51)	9,5 (6, 16)	6	-1,5 (4,04)	-1,5 (-7, 5)	6	-5,3 (2,66)	-6,5 (-8, -2)
150 mg JZP-110 (N=33)	28	11,8 (4,28)	11,5 (3, 21)	28	-1,9 (4,29)	-2,0 (-11, 9)	28	-4,3 (4,00)	-5,0 (-11, 4)
Gruppe B									
	Beobachtete Werte						**Veränderung zu Baseline [3]**		
	n	Mittelwert (SD)	Median (min, max)				n	Mittelwert (SD)	Median (min, max)
Baseline [3]									

75 mg JZP-110 (N=9)	3	16,7 (4,51)	17,0 (12, 21)						
150 mg JZP-110 (N=33)	5	19,0 (3,39)	19,0 (15, 24)						
Woche 2									
75 mg JZP-110 (N=9)	3	14,7 (2,08)	14,0 (13, 17)				3	-2,0 (4,36)	0,0 (-7, 1)
150 mg JZP-110 (N=33)	5	8,4 (7,70)	11,0 (0, 18)				5	-10,6 (6,11)	-8,0 (-19, -5)
Woche 14									
75 mg JZP-110 (N=9)	3	10,3 (7,02)	11,0 (3, 17)				3	-6,3 (10,12)	-1,0 (-18, 0)
150 mg JZP-110 (N=33)	5	9,6 (6,66)	11,0 (0, 18)				5	-9,4 (3,44)	-8,0 (-15, -6)
Woche 26									
75 mg JZP-110 (N=9)	3	10,0 (8,89)	13,0 (0, 17)				3	-6,7 (12,42)	0,0 (-21, 1)
150 mg JZP-110 (N=33)	5	8,8 (6,61)	9,0 (0, 18)				5	-10,2 (4,02)	-8,0 (-15, -6)
Woche 39									
75 mg JZP-110 (N=9)	3	10,0 (8,19)	12,0 (1, 17)				3	-6,7 (11,55)	0,0 (-20, 0)
150 mg JZP-110 (N=33)	5	8,0 (6,82)	6,0 (0, 18)				5	-11,0 (4,06)	-11,0 (-15, -6)
Woche 52									
75 mg JZP-110 (N=9)	3	9,3 (8,02)	10,0 (1, 17)				3	-7,3 (11,02)	-2,0 (-20, 0)
150 mg JZP-110 (N=33)	5	9,6 (7,50)	11,0 (0, 18)				5	-9,4 (4,39)	-8,0 (-15, -5)

ESS=Epworth Sleepiness Scale; ESS-Gesamtscore ist die Summe von 8 Item-Scores aus mindestens 6 Item-Scores. mITT = modified Intent-To-Treat; N = Anzahl an Probanden in der Behandlungsgruppe, n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am jeweiligen Besuch; SD = Standardabweichung

[1] Baselinewert: Letze Messung in der Elternstudie

[2] Baslinewert: Baselinewert der Elternstudie

[3] Baselinewert der Studie 14-005

ESS=Epworth Sleepiness Scale; ESS-Gesamtscore ist die Summe von 8 Item-Scores aus mindestens 6 Item-Scores. Wenn eine oder 2 Item-Scores am betroffenen Zeitpunkt fehlen, wurde der Mittelwert der restlichen 6 oder 7 Items berechnet, um die fehlenden Werte zu ersetzen; fehlende Werte werden mittels LOCF imputiert.

Patienten, welche aus den Studien 14-002 oder 14-003 in die Studie 14-005 übergelaufen sind, wurden Gruppe A zugeteilt. Gruppe B gehörten Patienten an, welche zuvor die Vorläuferstudien 14-004, 15-004, 15-005, ADX-N05 210 oder ADX-N05 202 beendet hatten.

Quelle: CSR 14-005 Tabelle 14.2.1.1a

Veränderung des ESS-Gesamtscores von Anfang zu Ende des 2-wöchigen Entzugsdesigns, Population Probanden ohne Kataplexie (mITT-Population, Population Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie)

Das Design der Studie sah für die randomisierte Placebo-kontrollierte Entzugsphase eine zufällige Zuteilung der Patienten auf Placebo oder Beibehaltung der Dosis vor. Die Randomisierung erfolgte nicht stratifiziert nach An- oder Abwesenheit von Kataplexien. Es hat sich ergeben, dass keiner der Probanden der Population ohne Kataplexie zur Beibehaltung der 75 mg Dosierung randomisiert wurde.

Die Ergebnisse der randomisierten Entzugsphase sind in Tabelle 4.3-138 dargestellt. Die Patienten, welche der Placebo Gruppe zugeteilt waren, starteten diese Phase mit einem Baseline-Wert von 9,5 Punkten (SD 4,49). Sie verschlechterten sich um 5,8 Punkte (SD 3,93) im ESS-Gesamtscore im Vergleich zu Beginn der Entzugsphase und wiesen am Ende der Phase einen ESS-Score von 15,3 Punkten (SD 4,55) auf. Keiner der Probanden, welche kontinuierlich 150 mg vor und während der 2-Wochen Phase erhielten, verzeichneten nennenswerte Änderungen des ESS-Scores (siehe Tabelle 4.3-138).

Damit zeigen die Ergebnisse der Entzugsphase, dass sich die EDS schon nach dieser kurzen Absetzphase, gemessen anhand des ESS in der Placebo-Gruppe wieder so verschlechtert, dass die Werte im Mittel auf Werte nahe der Ausgangswerte ansteigen (15,3 Punkte (SD 4,55); Veränderung zu Baseline der RW-Phase +5,8 Punkte, SD 3,93). Dies ist in der 150 mg JZP-110 Gruppe nicht zu beobachten, was die Wirksamkeit von Solriamfetol anhand dieser Placebo-kontrollierten Absetzphase unterstreicht.

Tabelle 4.3-138: Analyse des Endpunkts ESS während des 2-wöchigen Entzugsdesigns der Studie 14-005 (mITT-Population, Population Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie)

Behandlungs-gruppe	**Baselinewert zu Beginn des Entzugsdesigns**			**Werte nach 2 Wochen Entzugsdesign**			**Veränderung zu Baseline**		
	n	Mittelwert (SD)	Median (min, max)	n	Mittelwert (SD)	Median (min, max)	N	Mittelwert (SD)	Median (min, max)
Placebo (N=20)	20	9,5 (4,49)	10,0 (2, 17)	20	15,3 (4,55)	15,5 (6, 22)	20	5,8 (3,93)	6,0 (0, 13)
75 mg JZP-110 (N=0)	0			0			0		
150 mg JZP-110 (N=6)	6	11,8 (5,74)	10,5 (6, 22)	6	12,5 (5,86)	13,0 (5, 21)	6	0,7 (3,72)	0,0 (-4, 7)

ESS=Epworth Sleepiness Scale; ESS-Gesamtscore ist die Summe von 8 Item-Scores aus mindestens 6 Item-Scores. mITT = modified Intent-To-Treat; N = Anzahl an Probanden in der Behandlungsgruppe, n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am jeweiligen Besuch; SD = Standardabweichung

Quelle: CSR 14-005 Tabelle 14.2.1.2b

Zusammenfassung

Die Ergebnisse des Endpunktes ESS-Score zeigen für die Gruppen A und B eine konstante Reduktion des ESS-Scores von Studienstart bis zur finalen Visite und bestätigen die langfristige Wirksamkeit von Solriamfetol auf die Reduktion der Tagesschläfrigkeit über den Zeitraum von einem Jahr.

Die Probanden der Gruppe A (Vorläuferstudie 14-002) starten mit niedrigeren Baseline[1]-Werten als die der Gruppe B (Vorläuferstudie 15-004, ADX-N05-201 oder ADX-N05-202), da sie direkt aus der Studie 14-002 in die Langzeitstudie rekrutiert wurden. Zugleich werden auch die Patienten, die zuvor auf Placebo randomisiert waren, nun mit JZP-110 behandelt. Zum Ende der Studie (Woche 40) weisen beiden Dosisgruppen (75 mg und 150 mg JZP-110) nahezu Normalwerte auf mit einem mittleren ESS-Score von 10,5 Punkten (SD 3,51) und 11,8 Punkten (SD 4,28) in 75 mg JZP-110 respektive 150 mg JZP-110. Es ergibt sich im Vergleich zu Baseline der Elternstudie eine Differenz von -5,3 Punkten (SD 2,66) bzw. -4,3 Punkten (SD 4,00).

Die Probanden der Gruppe B starten mit höheren Baseline-Werten zu Beginn der Studie 14-005. Die Baseline-Werte in der 150 mg Gruppe lagen mit durchschnittlich 19,0 Punkten (SD 3,39) deutlich höher als in der Gruppe A. Dies könnte damit zusammenhängen, dass die Probanden auf die wirksamste verträgliche Dosis JZP-110 eingestellt werden sollten und für Patienten mit höheren Ausgangswerten eine höhere Dosis JZP-110 zur adäquaten Reduktion der EDS eingesetzt worden ist. Es gilt zu berücksichtigen, dass ursprünglich auch die 300 mg Dosis Solriamfetol getestet worden ist. Die Probanden der Gruppe verbesserten sich im ESS-Score von Baseline zum finalen Besuch an Woche 52 um eine Differenz von -7,3 Punkten (SD 11,02) mit 75 mg JZP-110 und -9,4 Punkten (SD 4,39) mit 150 mg JZP-110. Die finalen ESS-Scores lagen unter 10 Punkten und erreichten damit ähnlich gute Werte wie die Gruppe A.

Damit wurde für die gesamte Studienpopulation der Vorläuferstudien zu Solriamfetol die Langzeitwirksamkeit von Solriamfetol zur Reduktion der übermäßigen Tagesschläfrigkeit der Probanden mit Narkolepsie ohne Kataplexie gezeigt. Zudem bestätigt die randomisierte Placebo-kontrollierte Entzugsphase die Ergebnisse der Wirksamkeit von Solriamfetol, da sich die Patienten während der Placebo-kontrollierten Entzugsphase signifikant gegenüber der Kontrollpopulation verschlechterten. Dieser Effekt entwickelte sich nach Abschluss der Placebo-Phase mit der Gabe von Solriamfetol wieder zurück.

4.3.2.4.3.2 Patient Global Impression of Change (PGIc) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4.3-139: Operationalisierung von PGIc – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
14-005 Teil 1 Open Label Phase	Entspricht der Operationalisierung in der Studie 14-002. **Untersuchungszeitpunkte** Der PGIc wurde zu Woche 2, 14, 27 und 40 (oder frühzeitiger Abbruch) für Gruppe A bzw. zu Woche 2, 14, 26, 39 und 52 (oder frühzeitiger Abbruch) für Gruppe B erhoben. **Statistische Analyse** Als Wirksamkeitsendpunkt wurde der Prozentsatz der Patienten, welche über die Studienzeit eine Verbesserung des PGIc meldeten, formuliert. Die Analyse beruhte auf der Safety Population, welche alle Probanden einschloss, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Fehlende Werte wurden mittels der LOCF Methode imputiert. Die Wirksamkeitsendpunkte (ESS, PGIc und CIG-C) und die Endpunkte FOSQ-10, SF-36v2 und EQ-5D-5L wurden mittels deskriptiver Statistik und grafischer Darstellung zu jedem Zeitpunkt und jeder Dosierung zusammengefasst.
14-005 Entzugs-design	Entspricht der Operationalisierung in der Studie 14-002 **Untersuchungszeitpunkte** Der PGIc wurde zu Woche 29 (für Gruppe A) und zu Woche 28 (für Gruppe B) erhoben. **Statistische Analyse** Als sekundärer Endpunkt wurde der Prozentsatz der Probanden, welche mittels PGIc eine Verschlechterung nach der Entzugsphase berichteten, formuliert. Die Analyse beruhte auf der mITT-Population, welche alle Probanden einschloss, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation innerhalb dieser 2 Wochen erhielten und auswertbare Daten zu Woche 29 (Gruppe 1) bzw. Woche 26 (Gruppe B) aufwiesen. Probanden, welche verschiedenen JZP-110 Dosierungen zugeordnet waren, wurden als eigenständige Gruppe (unabhängig ihrer Erkrankung) behandelt. Daher wurde die Multiplizität bezüglich der verschiedenen Dosierungen nicht berücksichtigt. Zur Adressierung der Multiplizität bezüglich der primären und sekundären Endpunkte wurde eine feste, hierarchische Testsequenz durchgeführt. Der erste Test beruhte auf dem Vergleich von Placebo mit JZP-110 bezüglich des primären Endpunkts, dem ESS Score. Wurde eine signifikante Veränderung ($p \leq 0,05$) festgestellt, wurden die sekundären Endpunkte (PGIc und CGIc) nach dem gleichen Vorgehen weiter analysiert. Fehlende Werte wurden mittels der LOCF Methode imputiert. Die Hypothesen der Analysen der sekundären Wirksamkeitsendpunkte (PGIc und CGIc) wurden mit einem Chi-Quadrat Test durchgeführt. Die Analyse der Population ohne Kataplexie wurde analog hierzu durchgeführt.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4.3-140: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt PGIc mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
14-005: Teil 1 Open label	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
14-005: Entzugsdesign	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Das Verzerrungspotential der Studie 14-005 Teil 1 (Open Label) wird auf Endpunktebene als hoch eingestuft, da es sich um ein offenes Studiendesign handelt. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial der 2-wöchigen Entzugsphase wird auf Endpunktebene als niedrig eingeschätzt. Dies ergibt sich aus der Tatsache, dass die Verblindung der Endpunkterheber und der Probanden während der gesamten Studienphase gewährleistet war und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Der Endpunkt wurde wie im statistischen Analyseplan angegeben, für die jeweilige ITT-Population ausgewertet. Der Patientenfluss ist nachvollziehbar und adäquat dargestellt. Es ergeben sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts, da der Endpunkt, wie im statistischen Analyseplan festgelegt, statistisch ausgewertet wurde und die Ergebnisse im vorliegenden Clinical Study Report berichtet sind. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt somit als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für den Endpunkt PGIc werden folgende Analysen dargestellt:

- Analyse des PGIc zu den Wochen 2, 14, 27 und 40 für Gruppe A bzw. zu den Wochen, 2, 14, 26, 39 und 52 für Gruppe B während der Open Label Phase, Population Narkolepsie Probanden ohne Kataplexie

- Veränderung des PGIc nach 2-wöchigem Entzugsdesigns, Population Narkolepsie Probanden ohne Kataplexie

Analyse des PGIc über die Zeit in den Gruppen A und B in der Open Label Phase

In Tabelle 4.3-141 ist die Analyse des PGIc zu Woche 2, 14, 27 und 40 für Gruppe A, und zu Woche 2, 14, 26, 39 und 52 für Gruppe B dargestellt. In Gruppe A berichten 83,3 %der Probanden über eine minimale Verbesserung zu allen Zeitpunkten. Auch in der Dosisgruppe 150 mg JZP-110 berichten die meisten Patienten zu allen Zeitpunkten über eine starke Verbesserung. Zu Woche 40 berichten 17,9 % über eine sehr starke Verbesserung, 35,7 % über eine starke Verbesserung, 21,4 % über eine leichte Verbesserung, 14,3 % über keine Veränderung, 14,3 % über eine leichte Verschlechterung und lediglich 3,6 % über eine starke Verschlechterung. In Gruppe B berichten zwei Patienten, welcher mit 75 mg JZP-110 behandelt wurden über eine starke bzw. eine leichte Verbesserung zu Woche 2. Dies variiert zu den anschließenden Untersuchungszeitpunkten zwischen sehr stark verbessert und minimal verschlechtert. Zu Woche 52 berichten sie über eine sehr starke bzw. eine leichte Verbesserung. Patienten, welche mit 150 mg JZP-110 behandelt wurden, berichten zu allen Zeitpunkten über eine sehr starke, eine starke oder eine leichte Verbesserung.

Tabelle 4.3-141: PGIc – Analyse der Open-Label Phase der Studie 14-005 (Safety-Population, Population Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie)

Zeitpunkt / Behandlung	**PGIc**							
	Beobachtete Werte, n (%)							
	n	1	2	3	4	5	6	7
Gruppe A								
Woche 2								
75 mg JZP-110 (N=9)	6	0	1 (16,7)	5 (83,3)	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=33)	28	3 (10,7)	16 (57,1)	6 (21,4)	1 (3,6)	2 (7,1)	0	0
Woche 14								
75 mg JZP-110 (N=9)	6	0	1 (16,7)	5 (83,3)	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=33)	28	4 (14,3)	14 (50,0)	5 (17,9)	2 (7,1)	2 (7,1)	1 (3.6)	0
Woche 27								
75 mg JZP-110 (N=9)	6	0	1 (16,7)	5 (83,3)	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=33)	28	3 (10,7)	14 (50,0)	6 (21,4)	2 (7,1)	2 (7,1)	1 (3.6)	0
Woche 40								

Zeitpunkt / Behandlung	PGIc							
	Beobachtete Werte, n (%)							
	n	1	2	3	4	5	6	7
75 mg JZP-110 (N=9)	6	0	1 (16,7)	5 (83,3)	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=33)	28	5 (17,9)	10 (35,7)	6 (21,4)	4 (14,3)	2 (7,1)	1 (3.6)	0
Gruppe B								
Woche 2								
75 mg JZP-110 (N=9)	2	0	1 (50,0)	1 (50,0)	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=33)	5	2 (40,0)	2 (40,0)	1 (20,0)	0	0	0	0
Woche 14								
75 mg JZP-110 (N=9)	2	1 (50,0)	1 (50,0)	0	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=33)	5	2 (40,0)	1 (20,0)	2 (40,0)	0	0	0	0
Woche 26								
75 mg JZP-110 (N=9)	2	1 (50,0)	0	0	1 (50,0)	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=33)	5	2 (40,0)	2 (40,0)	1 (20,0)	0	0	0	0
Woche 39								
75 mg JZP-110 (N=9)	2	1 (50,0)	0	0	0	1 (50,0)	0	0
150 mg JZP-110 (N=33)	5	2 (40,0)	2 (40,0)	1 (20,0)	0	0	0	0
Woche 52								
75 mg JZP-110 (N=9)	2	1 (50,0)	0	1 (50,0)	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=33)	5	2 (40,0)	2 (40,0)	1 (20,0)	0	0	0	0

N = Anzahl Probanden in jeder Behandlungsgruppe; n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am spezifischen Besuch. Die Prozentwerte n (%) beziehen sich die Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am spezifischen Besuch (n); PGIc= Patient Global Impression of Change.
[1]Der PGIc wurde durch Patienten bewertet. Der Fragebogen basiert auf einer 7-Punkte-Likert Skala mit 1=very much improved, 2=much improved, 3=minimally improved, 4=no change, 5=minimally worse, 6=much worse, 7=very much worse.

Quelle: CSR 14-005 Tabelle 14.2.2.1a

Veränderung des PCI-C nach 2-wöchigem Entzugsdesign, Population Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie

In Tabelle 4.3-142 sind die Werte des PGIc nach 2 Wochen Entzugsdesign dargestellt. Die Mehrheit der Probanden, welche Placebo erhielten, berichteten nach 2 Wochen über eine starke Verschlechterung (47,4 %) Patienten die konstant 150 mg erhielten, berichteten über eine minimale Verbesserung, keine Veränderung bzw. ein Patient über eine starke Verschlechterung.

Tabelle 4.3-142 PGIc: Zusammenfassung der Werte zum Ende des 2-wöchigen Entzugsdesigns der Studie 14-005 (mITT-Population, Population Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie)

Behandlungs-gruppen	**PGIc**							
	Beobachtete Werte, n (%)							
	n	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
Placebo (N=20)	19	1 (5,3)	1 (5,3)	0	1 (5,3)	4 (21,1)	9 (47,4)	3 (15,8)
75 mg JZP-110 (N=0)	0	0	0	0	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=6)	6	0	0	2 (33,3)	3 (50,0)	0	1 (16,7)	0

Das Ende des randomisierten Entzugsdesigns ist für die Gruppe A auf Woche 29 und für die Gruppe B auf Woche 28 festgelegt.
N = Anzahl Probanden in jeder Behandlungsgruppe; n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am spezifischen Besuch. Die Prozentwerte n (%) beziehen sich die Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am spezifischen Besuch (n);
PGIc= Patient Global Impression of Change. Der PGIc wurde durch Patienten bewertet. Der Fragebogen basiert auf einer 7-Punkte-Likert Skala mit 1=very much improved, 2=much improved, 3=minimally improved, 4=no change, 5=minimally worse, 6=much worse, 7=very much worse.
Fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert.

Quelle: CSR 14-005 Tabelle 14.2.2.2b

Zusammenfassung

Anhand der Ergebnisse des patientenberichteten Endpunktes PGIc ist zu erkennen, dass sich die meisten Patienten im Vergleich zu Baseline bereits an Woche 2 nach Studienstart der Studie 14-005 besser fühlen. Dieser Effekt ist dosisabhängig; in der 150 mg JZP-110 Dosisgruppe berichten mehr Patienten der Gruppen A und B von einer starken oder sehr starken Verbesserung als in der 75 mg Gruppe. Der Effekt des verbesserten Gesundheitszustandes bleibt über den gesamten Studienzeitraum stabil erhalten. Damit wird die Wirksamkeit von Solriamfetol ebenso im Bereich der Lebensqualität mittels PGIc berichtet.

Während der 2-wöchigen Placebo-Phase zeigt sich eine Verschlechterung bei den Placebo-Patienten, während die Patienten, die Solriamfetol weiter erhielten, weitgehend konstant blieben. Wie beim ESS zeigt sich auch beim PGIc, dass die Placebo-Patienten eine spürbare Verschlechterung erleben. Die Langzeitdaten zeigen somit die langfristige Wirksamkeit von Solriamfetol für Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie basierend auf Daten der gesamten Studienpopulation, die in den Vorläuferstudien mit Solriamfetol oder Placebo behandelt worden sind.

4.3.2.4.3.3 Clinical Global Impression of Change (CGIc) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4.3-143: Operationalisierung von CGIc

Studie	Operationalisierung
14-005 Teil 1 Open Label Phase	Entspricht der Operationalisierung in der Studie 14-002. **Untersuchungszeitpunkte** Der CGIc wurde an Woche 2, 14, 27 und 40 für Gruppe A. und an Woche 2, 14, 26, 39 und 52 für Gruppe B erhoben. **Statistische Analyse** Als Endpunkt wurde der Prozentsatz an Probanden, die im CGIc als verbessert gemeldet wurden, formuliert. Die Analyse beruhte auf der Safety Population, welche alle Probanden einschloss, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Fehlende Werte wurden mittels der LOCF Methode imputiert. Die Wirksamkeitsendpunkte (ESS, PGIc und CGIc) und die Endpunkte FOSQ-10, SF-36v2 und EQ-5D-5L wurden mittels deskriptiver Statistik und grafischer Darstellung zu jedem Zeitpunkt und jeder Dosierung zusammengefasst.
14-005: Entzugs-design	Entspricht der Operationalisierung in der Studie 14-002 **Untersuchungszeitpunkte** Der CGIc wurde zu Woche 27 und 29 (für Gruppe A) und zu Woche 26 und 28 (für Gruppe B) erhoben. **Statistische Analyse** Als sekundärer Endpunkt wurde der Prozentsatz der Probanden, die im CGIc als verschlechtert gemeldet wurden, formuliert. Die Analyse beruhte auf der mITT-Population, welche alle Probanden einschloss, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation innerhalb dieser 2 Wochen erhielten und auswertbare Daten zu Woche 29 (Gruppe 1) bzw. Woche 26 (Gruppe B) aufwiesen. Probanden, welche verschiedenen JZP-110 Dosierungen zugeordnet waren, wurden als eigenständige Gruppe (unabhängig ihrer Erkrankung) behandelt. Daher wurde die Multiplizität bezüglich der verschiedenen Dosierungen nicht berücksichtigt. Zur Adressierung der Multiplizität bezüglich der primären und sekundären Endpunkte wurde eine feste, hierarchische Testsequenz durchgeführt. Der erste Test beruhte auf dem Vergleich von Placebo mit JZP-110 bezüglich des primären Endpunkts, dem ESS Score. Wurde eine signifikante Veränderung ($p \leq 0,05$) festgestellt, wurden die sekundären Endpunkte (PGIc und CGIc) nach dem gleichen Vorgehen weiter analysiert. Fehlende Werte wurden mittels der LOCF Methode imputiert. Die Hypothesen der Analysen der sekundären Wirksamkeitsendpunkte (PGIc und CGIc) wurden mit einem Chi-Quadrat Test durchgeführt. Die Analyse der Population ohne Kataplexie wurde analog hierzu durchgeführt.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4.3-144: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt CGIc Score mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
14-005 Teil 1 (Open label)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
14-005: Entzugsdesign	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Das Verzerrungspotential der Studie 14-005 Teil 1 (Open Label) wird auf Endpunktebene als hoch eingestuft, da es sich um ein offenes Studiendesign handelt. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial der 2-wöchigen Entzugsphase wird auf Endpunktebene als niedrig eingeschätzt. Dies ergibt sich aus der Tatsache, dass die Verblindung der Endpunkterheber und der Probanden während der gesamten Studienphase gewährleistet war und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Der Endpunkt wurde wie im statistischen Analyseplan angegeben, für die jeweilige ITT-Population ausgewertet. Der Patientenfluss ist nachvollziehbar und adäquat dargestellt. Es ergeben sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts, da der Endpunkt, wie im statistischen Analyseplan festgelegt, statistisch ausgewertet wurde und die Ergebnisse im vorliegenden Clinical Study Report berichtet sind. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt somit als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für den Endpunkt CGIc werden folgende Ergebnisse dargestellt:

- Darstellung der CGIc Werte zu Woche 2, 14, 27 und 40 für Gruppe A und zu Woche 2, 14, 26, 39 und 52 für Gruppe B in der Open Label Phase, Population Probanden ohne Kataplexie

- Veränderung des CGIc nach 2-wöchigem Entzugsdesigns, Population Probanden ohne Kataplexie

Analyse des CGIc über die Zeit in den Gruppen A und B in der Open Label Phase, Population Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie

In Gruppe A erfahren die meisten Patienten der 75 mg Dosierungsgruppe nach Bewertung des Prüfarztes mittels CGIc eine minimale Verbesserung. In der 150 mg Dosierungsgruppe werden Patienten von sehr stark verbessert bis zu stark verschlechtert bewertet, wobei die Mehrheit der Patienten zu allen Untersuchungszeitpunkten über eine starke Verbesserung berichtet wird. In Gruppe B wird jeweils 1 Proband der 75 mg Gruppe als stark verbessert und minimal verbessert eingeschätzt. Patienten der150 mg Dosis wurden zu allen Untersuchungszeitpunkten den Kategorien sehr stark bzw. die Mehrheit der Patienten stark verbessert zugeordnet (siehe Tabelle 4.3-145).

Tabelle 4.3-145: CGIc – Zusammenfassung der Werte zu den Untersuchungszeitpunkten der Open-label Phase der Studie 14-005 (Safety Population; Population Probanden mit Narkolepsie ohne Kataplexie)

Zeitpunkt / Behandlung	**CGIc**							
	Beobachtete Werte, n (%)							
	n	1	2	3	4	5	6	7
Gruppe A								
Woche 2								
75 mg JZP-110 (N=9)	6	0	1 (16,7)	5 (83,3)	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=33)	28	4 (14,3)	14 (50,0)	6 (21,4)	2 (7,1)	2 (7,1)	0	0
Woche 14								
75 mg JZP-110 (N=9)	6	0	1 (16,7)	5 (83,3)	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=33)	28	4 (14,3)	14 (50,0)	4 (14,3)	4 (14,3)	2 (7,1)	0	0
Woche 27								
75 mg JZP-110 (N=9)	6	0	1 (16,7)	5 (83,3)	0	0	0	0

150 mg JZP-110 (N=33)	28	4 (14,3)	12 (42,9)	6 (21,4)	4 (14,3)	2 (7,1)	0	0
Woche 40								
75 mg JZP-110 (N=9)	6	0	1 (16,7)	5 (83,3)	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=33)	28	3 (10,7)	12 (42,9)	4 (14,3)	6 (21,4)	2 (7,1)	1 (3,6)	0
Gruppe B								
Woche 2								
75 mg JZP-110 (N=9)	2	0	1 (50,0)	1 (50,0)	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=33)	5	3 (60,0)	2 (40,0)	0	0	0	0	0
Woche 14								
75 mg JZP-110 (N=9)	2	0	1 (50,0)	1 (50,0)	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=33)	5	1 (20,0)	4 (80,0)	0	0	0	0	0
Woche 26								
75 mg JZP-110 (N=9)	2	1 (50,0)	0	1 (50,0)	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=33)	5	1 (20,0)	4 (80,0)	0	0	0	0	0
Woche 39								
75 mg JZP-110 (N=9)	2	1 (50,0)	0	0	1 (50,0)	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=33)	5	1 (20,0)	4 (80,0)	0	0	0	0	0
Woche 52								
75 mg JZP-110 (N=9)	2	1 (50,0)	0	1 (50,0)	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=33)	5	1 (20,0)	4 (80,0)	0	0	0	0	0

N = Anzahl Probanden in jeder Behandlungsgruppe; n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am spezifischen Besuch. Die Prozentwerte n (%) beziehen sich die Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am spezifischen Besuch (n); PGIc= Patient Global Impression of Change.
[1]Der PGIc wurde durch Patienten bewertet. Der Fragebogen basiert auf einer 7-Punkte-Likert Skala mit 1=very much improved, 2=much improved, 3=minimally improved, 4=no change, 5=minimally worse, 6=much worse, 7=very much worse.

Quelle: CSR 14-005 Tabelle 14.2.3.1a

Veränderung des CGIc nach 2-wöchigem Entzugsdesign

Die Mehrheit der Placebo Patienten wurden nach 2 Wochen Entzugsdesign den Kategorien keine Veränderung bis sehr starke Verschlechterung zugeordnet. Die Mehrheit der Patienten wurde in die Kategorie stark verschlechtert eingeordnet. Die Mehrheit der Patienten, welche kontinuierlich 150 mg JZP-110 erhielten, wurden der Kategorie keine Veränderung zugeteilt (siehe Tabelle 4.3-146).

Tabelle 4.3-146: CGIc, Zusammenfassung der Analyse der Werte der 2-wöchigen Entzugsphase (mITT-Population; Probanden mit Narkolepsie ohne Kataplexie)

Behandlungs-gruppen	**CGIc**							
	Beobachtete Werte, n (%)							
	n	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
Placebo (N=20)	20	0	2 (10,0)	0	1 (5,0)	5 (25,0)	11 (55,0)	1 (5,0)
75 mg JZP-110 (N=0)	0	0	0	0	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=6)	6	0	0	1 (16,7)	4 (66,7)	0	1 (16,7)	0

Das Ende des randomisierten Entzugdesigns ist für die Gruppe A auf Woche 29 und für die Gruppe B auf Woche 28 festgelegt.

N = Anzahl Probanden in jeder Behandlungsgruppe; n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am spezifischen Besuch. Die Prozentwerte n (%) beziehen sich die Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am spezifischen Besuch (n); CGIc= Clinical Global Impression of Change. Der CGIc wurde durch einen Arzt bewertet. Der Fragebogen basiert auf einer 7-Punkte-Likert Skala mit 1=very much improved, 2=much improved, 3=minimally improved, 4=no change, 5=minimally worse, 6=much worse, 7=very much worse.

Fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert.

Quelle: CSR 14-005 Tabelle 14.2.3.2b

Zusammenfassung

Die Bewertung des Gesundheitszustandes durch den Prüfarzt korreliert sowohl in der Open-Label Phase als auch in der randomisierten Entzugsphase mit der Patienten-berichteten Bewertung mittels PGIc. Die meisten Probanden werden bereits 2 Wochen nach Beginn der Studie 14-005 im Vergleich zu Baseline als stark oder sehr stark verbessert gemeldet. Der Effekt bleibt über die Dauer der Studie von bis zu 52 Wochen konstant. Die randomisierte Entzugsphase bestätigt das Ergebnis, da nur in der Placebo-Gruppe eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes berichtet wird.

4.3.2.4.3.4 FOSQ10 – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4.3-147: Operationalisierung von FOSQ-10 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
14-005: Teil 1 Open Label	Entspricht der Operationalisierung in der Studie 14-002. **Untersuchungszeitpunkte** Der FOSQ10 wurde an Woche 14, 27 und 40 für Gruppe A (oder frühzeitiger Abbruch). und an Woche 2, 14, 26, 39 und 52 (oder frühzeitiger Abbruch) für Gruppe B erhoben. **Statistische Analyse** Als Endpunkt wurde die Veränderung des FOSQ10-Gesamtscores formuliert. Die Analyse beruhte auf der Safety Population, welche alle Probanden einschloss, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Wirksamkeitsendpunkte (ESS, PGIc und CIGc) und die Endpunkte FOSQ-10, SF-36v2 und EQ-5D-5L wurden mittels deskriptiver Statistik und grafischer Darstellung zu jedem Zeitpunkt und jeder Dosierung zusammengefasst.
14-005: Entzugs-design	Entspricht der Operationalisierung in der Studie 14-002. **Untersuchungszeitpunkte** Der FOSQ-10 wurde zu Woche 27 und 29 (für Gruppe A) und zu Woche 26 und 28 (für Gruppe B) erhoben. **Statistische Analyse** Die Veränderung des FOSQ-10 Scores von Anfang zu Ende dieser Studienphase wurde als Endpunkt formuliert. Die Analyse beruhte auf der mITT-Population, welche alle Probanden einschloss, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation innerhalb dieser 2 Wochen erhielten und auswertbare Daten zu Woche 29 (Gruppe A) bzw. Woche 26 (Gruppe B) aufwiesen. Die Analyse der Population ohne Kataplexie wurde analog hierzu durchgeführt.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4.3-148: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt FOSQ-10 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
14-005: Teil 1 (Open label)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
14-005: Entzugsdesign	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Das Verzerrungspotential der Studie 14-005 Teil 1 (Open Label) wird auf Endpunktebene als hoch eingestuft, da es sich um ein offenes Studiendesign handelt. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial der 2-wöchigen Entzugsphase wird auf Endpunktebene als niedrig eingeschätzt. Dies ergibt sich aus der Tatsache, dass die Verblindung der Endpunkterheber und der Probanden während der gesamten Studienphase gewährleistet war und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Der Endpunkt wurde wie im statistischen Analyseplan angegeben, für die jeweilige ITT-Population ausgewertet. Der Patientenfluss ist nachvollziehbar und adäquat dargestellt. Es ergeben sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts, da der Endpunkt, wie im statistischen Analyseplan festgelegt, statistisch ausgewertet wurde und die Ergebnisse im vorliegenden Clinical Study Report berichtet sind. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt somit als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für den Endpunkt FOSQ-10 werden folgende Ergebnisse dargestellt:

- Gesamtpunktzahl des FOSQ-10 in der Open Label Phase (Safety Population, Population Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie
    - zu Baseline [1] und Baseline [2], Woche 14, 27 und 40 und die entsprechende Veränderung zu Baseline [1] und Baseline [2] für Gruppe A und
    - zu Baseline [3] und Woche 14, 26, 39 und 52 und die entsprechende Veränderung zu Baseline [3] für Gruppe B
- Gesamtpunktzahl des FOSQ-10 zu Beginn und Ende des 2-wöchigen Entzugsdesigns und die entsprechende Veränderung (mITT Population, Population Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie)

Gesamtpunktzahl des FOSQ-10 zu verschiedenen Zeitpunkten in Gruppe A und Gruppe B in der Open Label Phase, Population Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie

In Tabelle 4.3-149 ist die Gesamtpunktzahl des FOSQ-10 in der Open Label Phase dargestellt. Es wurden keine Werte zu den Untersuchungszeitpunkten für die 75 mg Dosierungsgruppe erhoben.

Für Probanden der Gruppe A, welche eine Dosis von 150 mg JZP-110 erhielten, wurden geringe Veränderungen nach Woche 14, 27 und 40 im Vergleich zu Baseline [1] festgestellt, die sich im Bereich von bis zu 1,5 Punkten bewegten. Im Vergleich zu Baseline [2] ergaben sich Änderungen zwischen 1,43 Punkten (SD 2,57; Woche 40) und 2,97 Punkten (SD 2,92, Woche 27). Damit war die Verbesserung im Vergleich zum Startwert der Elternstudie nicht konstant messbar, aber zeigte einen Trend zu einer Verbesserung.

In Gruppe B waren jeweils 2 Probanden in den Dosisgruppen 75 mg JZP-110 und 150 mg JZP-110 zu Woche 14, 26, 39 und 52. Nach Woche 52 wurde eine Verbesserung um 6,25 Punkte (SD 6,72) für 75 mg JZP-110, bzw. um 4,83 Punkte (SD 0,94) für 150 mg JZP-110 ermittelt. Da die Erhebung leidglich 2 Patienten umfasst, ist eine valide Aussage über die Ergebnisse nicht möglich.

Tabelle 4.3-149: FOSQ-10 Gesamtpunktzahl zu Baseline [1] und [2], zu Woche 14, 27 und 40 und die entsprechende Veränderung zu Baseline [1] und [2] für Gruppe A bzw. zu Baseline [3], Woche 14, 26, 39 und 52 und entsprechende Veränderung zu Baseline [3] für Gruppe B der Open-label Phase der Studie 14-005 (Safety-Population, Population Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie)

Behandlung	**Beobachteter Wert**			**Veränderung zu Baseline [1]**			**Veränderung zu Baseline [2]**		
	n	**Mittelwert (SD)**	**Median (min, max)**	**n**	**Mittelwert (SD)**	**Median (min, max)**	**n**	**Mittelwert (SD)**	**Median (min, max)**
Gruppe A									
Baseline [1]									
75 mg JZP-110 (N=9)	6	12,81 (2,210)	13,25 (9,8, 15,0)						
150 mg JZP-110 (N=33)	28	13,21 (3,349)	13,08 (6,3, 19,7)						
Baseline [2]									
75 mg JZP-110 (N=9)	6	10,88 (2,403)	11,73 (6,7, 12,8)						
150 mg JZP-110 (N=33)	28	12,32 (2,525)	12,25 (8,7, 18,7)						
Woche 14									

75 mg JZP-110 (N=9)	0			0			0		
150 mg JZP-110 (N=33)	20	14,71 (3,317)	15,33 (6,8, 19,3)	20	1,27 (2,549)	0,33 (-2,0, 9,2)	20	2,49 (3,231)	2,08 (-4,2, 8,3)
Woche 27									
75 mg JZP-110 (N=9)	0			0			0		
150 mg JZP-110 (N=33)	18	15,56 (3,020)	16,08 (8,2, 20,0)	18	1,48 (2,669)	0,58 (-2,0, 9,0)	18	2,97 (2,923)	3,17 (-2,8, 8,2)
Woche 40									
75 mg JZP-110 (N=9)	0			0			0		
150 mg JZP-110 (N=33)	17	14,21 (3,234)	14,33 (8,7, 20,0)	17	-0,05 (1,622)	0,00 (-4,3, 2,3)	17	1,43 (2,751)	1,33 (-3,3, 5,7)
Gruppe B									
Behandlung	**Beobachteter Wert**						**Veränderung zu Baseline [3]**		
	n	**Mittelwert (SD)**	**Median (min, max)**				**n**	**Mittelwert (SD)**	**Median (min, max)**
Baseline [3]									
75 mg JZP-110 (N=9)	3	10,33 (2,309)	9,00 (9,0, 13,0)						
150 mg JZP-110 (N=33)	5	12,80 (2,171)	14,00 (9,3, 14,5)						
Woche 14									
75 mg JZP-110 (N=9)	2	16,08 (4,360)	16,08 (13,0, 19,2)				2	5,08 (7,189)	5,08 (0,0, 10,2)
150 mg JZP-110 (N=33)	2	18,25 (2,003)	18,25 (16,8, 19,7)				2	4,00 (1,650)	4,00 (2,8, 5,2)
Woche 26									
75 mg JZP-110 (N=9)	2	18,17 (1,650)	18,17 (17,0, 19,3)				2	7,17 (4,478)	7,17 (4,0, 10,3)
150 mg JZP-110 (N=33)	2	19,08 (0,354)	19,08 (18,8, 19,3)				2	4,83 (0,000)	4,83 (4,8, 4,8)
Woche 39									
75 mg JZP-110 (N=9)	2	16,75 (3,653)	16,75 (14,2, 19,3)				2	5,75 (6,482)	5,75 (1,2, 10,3)

150 mg JZP-110 (N=33)	2	18,33 (2,357)	18,33 (16,7, 20,0)				2	4,08 (2,003)	4,08 (2,7, 5,5)
Woche 52									
75 mg JZP-110 (N=9)	2	17,25 (3,889)	17,25 (14,5, 20,0)				2	6,25 (6,718)	6,25 (1,5, 11,0)
150 mg JZP-110 (N=33)	2	19,08 (1,296)	19,08 (18,2, 20,0)				2	4,83 (0,943)	4,83 (4,2, 5,5)

[1] Baselinewert: Letze Messung in der Elternstudie

[2] Baslinewert: Baselinewert der Elternstudie

[3] Baselinewert der Studie 14-005

FOSQ-10=Functional Outcomes of Sleep Questionnaire Short Version; FOSQ-10 Gesamtscore = Mittelwert der nicht-fehlenden Werte der 5 Subskalen (General Productivity, Activity Level, Vigilance, Social Outcomes, Intimacy und Sexual Relationship) multipliziert mit 5; N = Anzahl an Probanden in der Behandlungsgruppe, n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am jeweiligen Besuch; SD = Standardabweichung

Patienten, welche aus den Studien 14-002 oder 14-003 in die Studie 14-005 übergelaufen sind, wurden Gruppe A zugeteilt. Gruppe B gehörten Patienten an, welche zuvor die Vorläuferstudien 14-004, 15-004, 15-005, ADX-N05 210 oder ADX-N05 202 beendet hatten.

Quelle: CSR 14-005 Tabelle 14.2.4.1a

Gesamtpunktzahl des FOSQ-10 zu Beginn und Ende des 2-wöchigen Entzugsdesigns und die entsprechende Veränderung, Population Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie

Patienten in der Placebo Gruppe erfahren nach 2 Wochen mit -3,45 Punkten (SD 2,37) eine starke Reduktion des FOSQ-10 Gesamtscores im Vergleich zu Beginn der randomisierten Entzugsphase. Patienten, welche in der randomisierten Entzugsphase die 150 mg JZP-110 Dosis beibehielten zeigten eine Reduktion um -1,03 Punkte (SD 1,90) im FOSQ-10 Gesamtscore (siehe Tabelle 4.3-150).

Tabelle 4.3-150 FOSQ-10 Gesamtpunktzahl zu Beginn und Ende der 2-wöchigen Entzugsphase und die entsprechende Veränderung in der Studie 14-005 (mITT-Population, Population Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie)

Behandlung	**Wert zu Baseline**			**Wert zu Ende des 2-wöchigen Entzugsdesigns**			**Veränderung zu Baseline**		
	n	Mittelwert	Median (min, max)	n	Mittelwert	Median (min, max)	n	Mittelwert	Median (min, max)
Placebo (N=20)	20	16,20 (2,603)	16,42 (11,2, 19,7)	20	12,76 (3,387)	12,17 (6,3, 18,8)	20	-3,45 (2,373)	-3,42 (-9,7, 0,8)
75 mg JZP-110 (N=0)	0			0			0		
150 mg JZP-110 (N=6)	6	16,25 (4,121)	17,42 (8,2, 19,3)	6	15,22 (3,729)	16,25 (9,3, 18,8)	6	-1,03 (1,896)	-0,92 (-4,5, 1,2)

FOSQ-10=Functional Outcomes of Sleep Questionnaire Short Version; FOSQ-10 Gesamtscore = Mittelwert der nicht-fehlenden Werte der 5 Subskalen (General Productivity, Activity Level, Vigilance, Social Outcomes, Intimacy und Sexual Relationship) multipliziert mit 5; N = Anzahl an Probanden in der Behandlungsgruppe, n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am jeweiligen Besuch; SD = Standardabweichung

Baseline ist definiert als der FOSQ-10 Wert zu Beginn des Entzugsdesigns.

Quelle: CSR 14-005 Tabelle 14.2.4.2b

Zusammenfassung

Die Auswertungen der Veränderungen des FOSQ-10 Gesamtscores zeigen für die Gruppe A im Vergleich zu Studienstart der Elternstudie 14-002 eine konstante Verbesserung um bis zu 3 Punkte. Die klinisch relevante Änderung im Score wird mit 1,7-2,0 Punkten angegeben. Damit erfahren die Patienten eine konstante und langfristige klinisch relevante Verbesserung in der schlafbezogenen Lebensqualität. Die randomisierte Entzugsphase bestätigt dies für die 150 mg JZP-110 Dosis; das Absetzen von Solriamfetol wirkt sich negativ auf den FOSQ-10 Gesamtscore aus.

4.3.2.4.3.5 EuroQol (EQ-5D-5L) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4.3-151: Operationalisierung von EQ-5D-5L – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
14-005 Teil 1 Open Label Phase	Entspricht der Operationalisierung in der Studie 14-002. **Untersuchungszeitpunkte** Die Probanden wurden an den Besuchen zu Woche 14, 27 und 40 (oder frühzeitiger Abbruch) für Gruppe A und an den Besuchen zu Woche 14, 26, 39 und 52 (oder frühzeitiger Abbruch) für Gruppe B gebeten, den EQ-5D-5L VAS Fragebogen auszufüllen. **Statistische Analyse** Im CSR wurde die Anzahl und der Prozentsatz der Probanden in den 5 Leveln und den 5 Dimensionen des EQ-5D über die Zeit als Kriterium festgelegt. Es wurde ebenfalls die Anzahl und der Prozentsatz von jeglichen gemeldeten Problemen (Level 2-5) für jede Dimension über die Zeit gemeldet. Weiterhin wurde für die EQ VAS der Mittelwert und die Standardabweichung mit dem 25ten und 75ten Perzentil für die VAS zu Woche 14, Woche 27 und Woche 40 (für Gruppe A) und zu Baseline, Woche 14, Woche 26, Woche 39 und Woche 52 (für Gruppe B) festgelegt. Es wurde die Veränderung des mittleren VAS Scores von Baseline zu Woche 14, Woche 27 und Woche 40 (für Gruppe A) und von Baseline zu Woche 14, Woche 26, Woche 39 und Woche 52 (für Gruppe B) ermittelt. Zusätzlich wurde der EQ-5D-5L Index zu Baseline, Woche 1, Woche 4, Woche 8 und Woche 12 ermittelt. Für die Population der Probanden ohne Kataplexie wurden die gleichen Analysen durchgeführt. Diese Analysen werden im Dossier dargestellt.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4.3-152: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt EQ-5D-5L mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
14-005 Teil 1 (Open label)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Das Verzerrungspotential der Studie 14-005 Teil 1 (Open Label) wird auf Endpunktebene als hoch eingestuft, da es sich um ein offenes Studiendesign handelt. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für den Endpunkt EQ-5D werden folgende Ergebnisse dargestellt:

- EQ-5D Dimensionen und Anzahl und Prozentsatz der Patienten in den unterschiedlichen Leveln und jeglichen Leveln (2-5) der Dimensionen in den verschiedenen Behandlungsarmen in der Open Label Phase (Safety Population, Population Probanden ohne Kataplexie)

- Werte des EQ VAS zu Baseline, Woche 40 (Gruppe A) bzw. Woche 52 (Gruppe B) und Veränderung nach Woche 40 zu Baseline [1] und [2] für Gruppe A bzw. Veränderung nach Woche 52 zu Baseline [3] für Gruppe B in der Open Label Phase (Safety Population, Population Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie)

- Werte des EQ-5D-5L Index zu Baseline, Woche 40 (Gruppe A) bzw. Woche 52 (Gruppe B) und Veränderung nach Woche 40 zu Baseline [1] und [2] für Gruppe A bzw. Veränderung nach Woche 52 zu Baseline [3] für Gruppe B in der Open Label Phase (Safety Population, Population Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie).

EQ-5D Dimensionen und Anzahl und Prozentsatz der Patienten in den unterschiedlichen Leveln und jeglichen Leveln (2-5) (Safety Population, Population Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie

Die meisten Probanden gaben in den verschiedenen Kategorien keine oder leichte Probleme sowohl zu Baseline als auch zu Woche 40 bzw. 52 an. Keiner der Probanden in Gruppe A wies in den verschiedenen Kategorien extreme Probleme zu Baseline oder Woche 52 auf. In der Kategorie Alltägliche Tätigkeiten wiesen in der Dosisgruppe 150 mg JZP-110 zu Baseline [1] 3 Probanden und zu Baseline [2] 6 Probanden große Probleme auf. Zu Woche 52 wies kein Proband in keiner Dimension große oder Extreme Probleme auf und die meisten gaben an, keine oder nur geringe Probleme in allen Dimensionen zu haben In Gruppe B wies kein Proband weder zu Baseline noch zu Woche 52 schwere oder extreme Probleme in den Dimensionen auf und die meisten gaben an, keine oder nur leichte Probleme in den verschiedenen Dimensionen zu besitzen (siehe Tabelle 4.3-153).

Tabelle 4.3-153: EQ-5D Dimensionen und Anzahl und Prozentsatz der Patienten in den unterschiedlichen Leveln und jeglichen Leveln (2-5) der Dimensionen in den verschiedenen Behandlungsarmen zu Baseline und Woche 40 für Gruppe A bzw. Woche 52 für Gruppe B (Safety Population, Population Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie)

Gruppe A													
Dimension/Behandlung													
Behandlung	**Level der Dimensionen[1], Baseline [1]; n (%)[2] / Level der Dimensionen Baseline [2]; n (%)**						**Level der Dimensionen[1], Woche 40; n (%)[2]; p-Wert**						
	n	1	2	3	4	5	n	1	2	3	4	5	2-5
Angst/Depression													
75 mg JZP-110 (N=9)	6 / 6	3 (50,0) / 4 (66,7)	3 (50,0) / 2 (33,3)	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0	0	0	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=33)	27 / 28	18 (66,7) / 19 (67,9)	6 (22,2) / 7 (25,0)	3 (11,1) / 2 (7,1)	0 / 0	0 / 0	17	6 (35,3)	9 (52,9)	2 (11,8)	0	0	11 (64,7)
Mobilität													
75 mg JZP-110 (N=9)	6 / 6	6 (100,0) / 4 (66,7)	0 / 2 (33,3)	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0	0	0	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=33)	27 / 28	21 (77,8) / 19 (67,9)	5 (18,5) / 7 (25,0)	1 (3,7) / 2 (7,1)	0 / 0	0 / 0	17	12 (70,6)	4 (23,5)	1 (5,9)	0	0	5 (29,4)
Schmerzen/Körperliche Beschwerden													
75 mg JZP-110 (N=9)	6 / 6	5 (83,3) / 3 (50,0)	1 (16,7) / 2 (33,3)	0 / 1 (16,7)	0 / 0	0 / 0	0	0	0	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=33)	27 / 28	9 (33,3) / 8 (28,6)	15 (55,6) / 14 (50,0)	3 (11,1) / 6 (21,4)	0 / 0	0 / 0	17	5 (29,4)	8 (47,1)	4 (23,5)	0	0	12 (70,6)
Selbstversorgung													
75 mg JZP-110 (N=9)	6 / 6	5 (83,3) / 6 (100,0)	1 (16,7) / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0	0	0	0	0	0	0

150 mg JZP-110 (N=33)	27 / 28	25 (92,6) / 27 (96,4)	2 (7,4) / 1 (3,6)	0 / 0	0 / 0	0 / 0	17	15 (88,2)	2 (11,8)	0	0	0	2 (11,8)
Alltägliche Tätigkeiten													
75 mg JZP-110 (N=9)	6 / 6	2 (33,3) / 3 (50,0)	4 (66,7) / 2 (33,3)	0 / 1 (16,7)	0 / 0	0 / 0	0	0	0	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=33)	27 / 28	14 (51,9) / 11 (39,3)	7 (25,9) / 8 (28,6)	4 (14,8) / 8 (28,6)	2 (7,4) / 1 (3,6)	0 / 0	17	10 (58,8)	5 (29,4)	2 (11,8)	0	0	7 (41,2)
Gruppe B													
Dimension/Behandlung													
Behandlung	**Level der Dimensionen[1], Baseline [3]; n (%)[2]**						**Level der Dimensionen[1], Woche 52; n (%)[2]; p-Wert**						
	n	1	2	3	4	5	n	1	2	3	4	5	2-5
Angst /Depression													
75 mg JZP-110 (N=9)	2	2 (100,0)	0	0	0	0	2	2 (100,0)	0	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=33)	5	5 (100,0)	0	0	0	0	2	1 (50,0)	1 (50,0)	0	0	0	1 (50,0)
Mobilität													
75 mg JZP-110 (N=9)	2	2 (100,0)	0	0	0	0	2	2 (100,0)	0	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=33)	5	4 (80,0)	1 (20,0)	0	0	0	2	2 (100,0)	0	0	0	0	0
Schmerzen/Körperliche Beschwerden													
75 mg JZP-110 (N=9)	2	0	2 (100,0)	0	0	0	2	0	1 (50,0)	1 (50,0)	0	0	2 (100,0)
150 mg JZP-110 (N=33)	5	1 (20,0)	4 (80,0)	0	0	0	2	2 (100,0)0	0	0	0	0	0
Selbstversorgung													
75 mg JZP-110 (N=9)	2	2 (100,0)	0	0	0	0	2	2 (100,0)	0	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=33)	5	5 (100,0)	0	0	0	0	2	2 (100,0)	0	0	0	0	0
Alltägliche Tätigkeiten													

75 mg JZP-110 (N=9)	2	2 (100,0)	0	0	0	0	2	1 (50,0)	1 (50,0)	0	0	0	1 (50,0)
150 mg JZP-110 (N=33)	5	2 (40,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	0	2	2 (100,0)	0	0	0	0	0

[1]Level der Dimensionen: 1=keine Probleme; 2=leichte Probleme; 3=Moderate Probleme; 4=große Probleme; 5=extreme Probleme; 2-5=Probleme jeglicher Art; wenn multiple Level in einer Dimension ausgewählt wurden, wurde diese Dimension als fehlend betrachtet.
[2]Prozentangaben basieren auf n

N = Anzahl an Probanden in der Behandlungsgruppe, n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am jeweiligen Besuch; NE = nicht ermittelbar; SD = Standardabweichung.

Quelle: CSR 14-005 Tabelle 14.2.7.1a

Werte des EQ VAS und Veränderung zu Baseline in Gruppe A und B (Safety Population, Population Narkolepsie ohne Kataplexie)

Patienten der Gruppe A erfahren kaum eine Veränderung des EQ VAS. Im Vergleich zu Baseline [1] erfahren Patienten der Dosisgruppe 150 mg JZP-110 eine leichte Verschlechterung um 1,8 Punkte und im Vergleich zu Baseline [2] eine leichte Verbesserung um 2,3 Punkte nach 40 Wochen. Patienten der Gruppe B erfahren eine deutliche Verbesserung nach 52 Wochen zu Baseline [3] um 15 Punkte (siehe Tabelle 4.3-154). In der Gruppe B waren eine Anzahl von 2 Patienten in die Analyse eingeschlossen. Daher ist dieser Effekt nicht interpretierbar.

Tabelle 4.3-154: Werte des EQ VAS zu Baseline, Woche 40 (Gruppe A) bzw. Woche 52 (Gruppe B) und Veränderung nach Woche 40 zu Baseline [1] und [2] für Gruppe A bzw. Veränderung nach Woche 52 zu Baseline [3] für Gruppe B in der Open Label Phase (Safety Population, Population Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie)

Gruppe A		
Zeitpunkt / Parameter	**75 mg JZP-110 (N=9)**	**150 mg JZP-110 (N=33)**
Baseline [1]		
n	6	27
Mittelwert (SD)	83,3 (4,59)	77,6 (16,06)
25stes Perzentil	80,0	75,0
Median (min, max)	85,0 (76, 89)	80,0 (13, 96)
75stes Perzentil	85,0	85,0
Baseline [2]		
n	6	28
Mittelwert (SD)	77,5 (9,33)	75,9 (13,26)
25stes Perzentil	70,0	70,0
Median (min, max)	79,0 (65, 87)	77,5 (77,5)
75stes Perzentil	85,0	85,0
Woche 40		
n	0	17
Mittelwert (SD)		81,1 (10,66)
25stes Perzentil		75,0
Median (min, max)		80,0 (60, 97)
75stes Perzentil		85,0
Veränderung zu Baseline [1]		
n	0	16
Mittelwert (SD)		-1,8 (6,62)
25stes Perzentil		-5,0
Median (min, max)		0,0 (-20, 10)
75stes Perzentil		0,5
Veränderung zu Baseline [2]		
n	0	17

Gruppe A		
Zeitpunkt / Parameter	**75 mg JZP-110 (N=9)**	**150 mg JZP-110 (N=33)**
Mittelwert (SD)		2,3 (9,85)
25stes Perzentil		0,0
Median (min, max)		0,0 (-15, 20)
75stes Perzentil		10,0
Gruppe B		
Zeitpunkt / Parameter	**75 mg JZP-110 (N=9)**	**150 mg JZP-110 (N=33)**
Baseline [3]		
n	2	5
Mittelwert (SD)	75,0 (7,07)	82,6 (11,35)
25stes Perzentil	70,0	75,0
Median (min, max)	75,0 (70, 80)	80,0 (70, 98)
75stes Perzentil	80,0	90,0
Woche 52		
n	2	2
Mittelwert (SD)	80,0 (14,14)	87,5 (10,61)
25stes Perzentil	70,0	80,0
Median (min, max)	80,0 (70, 90)	87,5 (80, 95)
75stes Perzentil	90,0	95,0
Veränderung zu Baseline [3]		
n	2	2
Mittelwert (SD)	5,0 (7,07)	15,0 (14,14)
25stes Perzentil	0,0	5,0
Median (min, max)	5,0 (0, 10)	15,0 (5, 25)
75stes Perzentil	10,0	25,0

[1] Letzter Messwert der Elternstudie

[2] Baselinewert der Elternstudie

[3] Baselinewert der Studie 14-005

N = Anzahl an Probanden in der Behandlungsgruppe, n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am jeweiligen Besuch; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler, VAS = Visual Analogue Scale; EQ VAS ist eine Skala von 0-100, wobei höhere Werte eine bessere Gesundheit anzeigen. Eine positive Veränderung gegenüber Baseline stellt eine Verbesserung der Gesundheit dar.

Patienten, welche aus den Studien 14-002 oder 14-003 in die Studie 14-005 übergelaufen sind, wurden Gruppe A zugeteilt. Gruppe B gehörten Patienten an, welche zuvor die Vorläuferstudien 14-004, 15-004, 15-005, ADX-N05 210 oder ADX-N05 202 beendet hatten.

Quelle: CSR 14-005, Tabelle 14.2.8.1a

Werte des EQ-5D-5L Index und Veränderung zu Baseline in Gruppe A und B (Safet Population, Population Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie)

Es konnten in beiden Behandlungsgruppen geringfügige Unterschiede des EQ-5D-5L Index nach Woche 40 (Gruppe A) bzw. nach Woche 52 (Gruppe B) im Vergleich zu Baseline ermittelt werden (siehe Tabelle 4.3-155).

Tabelle 4.3-155: Werte des EQ-5D-5L Index zu Baseline, Woche 40 (Gruppe A) bzw. Woche 52 (Gruppe B) und Veränderung nach Woche 40 zu Baseline [1] und [2] für Gruppe A bzw. Veränderung nach Woche 52 zu Baseline [3] für Gruppe B in der Open Label Phase (Safety Population, Population Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie)

Gruppe A		
Zeitpunkt / Parameter	**75 mg JZP-110 (N=9)**	**150 mg JZP-110 (N=33)**
Baseline [1]		
n	6	27
Mittelwert (SD)	0,87 (0,088)	0,84 (0,096)
25stes Perzentil	0,85	0,80
Median (min, max)	0,88 (0,7, 1,0)	0,85 (0,6, 1,0)
75stes Perzentil	0,91	0,88
Baseline [2]		
n	6	28
Mittelwert (SD)	0,84 (0,067)	0,84 (0,095)
25stes Perzentil	0,78	0,77
Median (min, max)	0,87 (0,7, 0,9)	0,82 (0,7, 1,0)
75stes Perzentil	0,89	0,90
Woche 40		
n	0	17
Mittelwert (SD)		0,83 (0,099)
25stes Perzentil		0,76
Median (min, max)		0,81 (0,7, 1,0)
75stes Perzentil		0,88
Veränderung zu Baseline [1]		
n	0	16
Mittelwert (SD)		-0,04 (0,057)
25stes Perzentil		-0,07
Median (min, max)		-0,01 (-0,2, 0,0)
75stes Perzentil		0,00
Veränderung zu Baseline [2]		
n	0	17
Mittelwert (SD)		-0,01 (0,049)
25stes Perzentil		-0,01
Median (min, max)		0,00 (-0,1, 0,1)
75stes Perzentil		0,02

Gruppe A		
Zeitpunkt / Parameter	**75 mg JZP-110 (N=9)**	**150 mg JZP-110 (N=33)**
Gruppe B		
Zeitpunkt / Parameter	**75 mg JZP-110 (N=9)**	**150 mg JZP-110 (N=33)**
Baseline [3]		
n	2	5
Mittelwert (SD)	0,86 (0,000)	0,83 (0,063)
25stes Perzentil	0,86	0,83
Median (min, max)	0,86 (0,9, 0,9)	0,86 (0,7, 0,9)
75stes Perzentil	0,86	0,86
Woche 52		
n	2	2
Mittelwert (SD)	0,84 (0,030)	0,94 (0,088)
25stes Perzentil	0,82	0,88
Median (min, max)	0,84 (0,8, 0,9)	0,94 (0,9, 1,0)
75stes Perzentil	0,86	1,00
Veränderung zu Baseline [3]		
n	2	2
Mittelwert (SD)	-0,02 (0,030)	0,08 (0,132)
25stes Perzentil	-0,04	-0,01
Median (min, max)	-0,02 (0,0, 0,0)	0,08 (0,0, 0,2)
75stes Perzentil	0,00	0,18

[1] Letzter Messwert der Elternstudie

[2] Baselinewert der Elternstudie

[3] Baselinewert der Studie 14-005

N = Anzahl an Probanden in der Behandlungsgruppe, n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am jeweiligen Besuch; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler,

Patienten, welche aus den Studien 14-002 oder 14-003 in die Studie 14-005 übergelaufen sind, wurden Gruppe A zugeteilt. Gruppe B gehörten Patienten an, welche zuvor die Vorläuferstudien 14-004, 15-004, 15-005, ADX-N05 210 oder ADX-N05 202 beendet hatten.

Zur Bestimmung der Index-Scores werden Crosswalk Value Sets für den EQ-5D-5L verwendet.

Quelle: CSR 14-005, Tabelle 14.2.9.1a

Zusammenfassung

In der Gesamtschau des Endpunkts EQ-5D-5-L zeigt sich für Probanden der Gruppe A und B, dass diese von Beginn der Studie an, kaum von schweren oder extremen Problemen in den verschiedenen Domänen berichten. Dies bleibt bis zum Ende der Studie konstant. Der EQ-VAS verändert sich während der Studie in der Gruppe A nicht, zeigt in Gruppe B eine deutliche Verbesserung um 15 Punkte (n=2), die aber aufgrund der geringen Anzahl an Probanden nicht

interpretiert werden kann. Im EQ-5D-5L Index ergeben sich keine Veränderungen über die Studiendauer.

4.3.2.4.3.6 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4.3-156: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
14-005	Die Operationalisierung der Unerwünschten Ereignisse entspricht der in der Studie 14-002. Ergänzend wurde formuliert, dass Symptome der Grunderkrankung (Narkolepsie oder OSA) nicht als Unerwünschtes Ereignis gezählt wurden, außer es trat eine Verschlechterung gegenüber Baseline auf. **Untersuchungszeitpunkte** Unerwünschte Ereignisse wurden an Baseline und zu jeder Visite während der Studie (Woche 1-40 bzw. 1-52) oder bei frühzeitigem Abbruch sowie während der Nachbeobachtung (2 Wochen nach Ende der Studie) verzeichnet. **Statistische Analyse** Für diese Analysen wurden keine formalen statistischen Tests durchgeführt. Es wurden Zusammenfassungen der TEAEs wie folgt im SAP prädefiniert: Ein Überblick über alle AE, die Häufigkeit von TEAEs und die Häufigkeit schwerer TEAEs wurde über die Studienphasen bzw. den Zeitraum zusammengefasst TEAEs wurden nach SOC und PT zusammengefasst für den SOC und Inzidenz für den PT. Darüber hinaus wurde die Inzidenz aller TEAEs und schwerer TEAEs nach PT zusammengefasst. Für die Open Label Phase wurden die Gesamtrate der TEAEs nach JZP-110-Dosisniveau zusammengefasst. (75 mg, 150 mg und 300 mg). In der randomisierten Entzugsphase wurden die TEAEs nach randomisierter Behandlung präsentiert (Placebo, kombinierte JZP-110) und nach der JZP-110-Dosis (75 mg, 150 mg und 300 mg). In den Open-Label Phasen und in der randomisierten Entzugsphase wurden die TEAEs zusammengefasst nach der JZP-110-Dosis zum Zeitpunkt des Beginns der JZP-110-Exposition in der Studie und nach der JZP-110-Dosierung (Placebo wird als JZP-110-Dosis von 0 betrachtet). Hier werden im Allgemeinen die UEs berichtet, die unter der jeweiligen Dosierung aufgetreten sind. Darüber hinaus wird diese Analyse auch zusammengefasst nach früherer Behandlungsgruppe (Placebo in Gruppe A) im Vergleich zu anderen Probanden (Kombiniert JZP-110 in Gruppe A und alle Probanden in der Gruppe B). Mehrfachvorkommen eines AE wurden je Proband nur einmal pro Systemorganklasse (SOK) und Preferred Term (PT) in den Übersichtstabellen gezählt. Für die Subgruppe der Probanden ohne Kataplexie wurden folgenden Analysen im SAP prädefiniert: • Übersicht über AEs • Inzidenz aller TEAEs • Inzidenz von TEAEs, die mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehen/vermutet werden, wie von den Prüfärzten angegeben

- Inzidenz von TEAEs, die zu einer Beendigung der Studie führten
- Inzidenz schwerer TEAEs
- Inzidenz von TEAEs, bei denen das Ergebnis fatal ist

Die obige Analyse wird nach der Studienperiode bzw. über die Studienperioden hinweg zusammengefasst.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4.3-157: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
14-005	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Bei der Analyse der Daten zur Sicherheit/Verträglichkeit wurden alle Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatten (Safety Population). Dies entspricht den Standardvorgaben bei Verträglichkeits-/Sicherheitsanalysen und wird als adäquat bewertet.

Die Erfassung, Dokumentation und Beurteilung der UEs erfolgte standardisiert nach den Vorgaben der GCP-Verordnung und ist somit validiert. Die UEs wurden entsprechend MedDRA kodiert und der Schweregrad durch die Prüfärzte bewertet. Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

In der Studie 14-005 wurden Zusammenfassungen für die Unerwünschten Ereignisse nach Dosis, an der diese aufgetreten waren und nach Dosis, auf welcher der Proband am längsten

während der Studie verblieb, erstellt. Im Folgenden werden die Unerwünschten Ereignisse, wenn nicht anders angegeben nach Dosis, an der diese aufgetreten sind, dargestellt:

- Überblick über die Anzahl der UEs und TEAEs nach Dosis (Safety Population, Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie)
- TEAEs nach SOK und PTs nach Dosis (mind. 10 % oder bei mind. 10 Patienten und 1 %) (Safety Population, Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie)
- TEAs die zum Studienabbruch führten (Safety Population, Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie)
- TEAEs von besonderem Interesse (Safety Population, Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie)
- TEAEs in der randomisierten Entzugsphase (Safety Population, Narkolepsie-Patienten ohne Kataplexie)

Überblick über die Anzahl der UEs und TEAEs nach Dosis (Safety Population, Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie)

In Tabelle 4.3-158 wird ein Überblick über die auftretenden Fälle an TEAEs der Studie 14-005 dargestellt. Insgesamt traten wenige TEAEs während der Studie auf, wovon die meisten von moderatem oder mildem Schweregrad waren. Mit erhöhter Dosierung nimmt die Anzahl an TEAEs, welche in Verbindung zum Studienmedikament stehen, zu. In der Placebogruppe (2-wöchige Entzugsphase) traten insgesamt bei 2 Patienten TEAEs (10,0 %) auf, wovon eins in Verbindung zur Studienmedikation stand. Unter der Gabe von 75 mg JZP-110 traten insgesamt 15 TEAEs (13,4 %) auf. 14 TEAEs (12,5 %) standen in Verbindung zum Studienmedikament. 2 auftretende TEAEs (1,8 %) führten zu einer Studienunterbrechung und zu einem Studienabbruch. In der Dosierungsgruppe 150 mg JZP-110 wurden 37 TEAEs (33,0 %) verzeichnet, wovon 23 TEAEs (20,5 %) in Verbindung zur Studienmedikation standen. 2 TEAEs (1,8 %) führten zu einer Unterbrechung der Studie und 4 TEAEs (3,6 %) führten zu einem Studienabbruch.

TEAEs nach Schweregrad

Der Überblick über den maximalen Schweregrad der in der Studie auftretenden TEAEs ist in Tabelle 4.3-158 einzusehen. In der Placebo Gruppe wurden von gesamt 2 auftretenden TEAEs 1 TEAE (5,0 %) als mild und 1 TEAE (5,0 %) als moderat eingestuft. In den beiden JZP-110 Dosierungsgruppen wurden die meisten TEAEs als mild oder moderat eingestuft. In der 75 mg JZP-110 Dosisgruppe wurden 9 TEAEs als mild (8,0 %) und 6 TEAEs (5,4 %) als moderat im Schweregrad bewertet. Keines der auftretenden TEAEs in diesem Behandlungsarm wurde als

schwer bewertet. Bei einer Dosierung von 150 mg JZP-110 wurden 18 TEAEs als mild (16,1 %), 17 TEAEs als moderat (15,2 %) und 2 TEAEs (1,8 %) als schwer eingestuft.

Tabelle 4.3-158: Überblick über die TEAEs in den 3 Behandlungsarmen der Studie 14-005 (Safety Population; Population Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie)

Zusammenfassung	**Behandlungsarm**		
	Placebo (N = 20)	**75 mg JZP-110 (N = 112)**	**150 mg JZP-110 (N = 112)**
Gesamtrate	2 (10,0)	15 (13,4)	37 (33,0)
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	1 (5,0)	14 (12,5)	23 (20,5)
(vermutete) Verbindung zu Therapie	0	0	0
Max. Schweregrad	2 (10,0)	15 (13,4)	37 (33,0)
Mild	1 (5,0)	9 (8,0)	18 (16,1)
Moderat	1 (5,0)	6 (5,4)	17 (15,2)
Schwer	0	0	2 (1,8)
TEAEs die zu einer Dosisreduktion führten	0	2 (1,8)	3 (2,7)
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	0	2 (1,8)	3 (2,7)
(vermutete) Verbindung zu Studienverfahren	0	0	0
TEAEs die zu einer Dosiserhöhung führten	0	0	0
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	0	0	0
(vermutete) Verbindung zu Studienverfahren	0	0	0
TEAEs die zu einer Unterbrechung führten	0	2 (1,8)	2 (1,8)
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	0	2 (1,8)	2 (1,8)
(vermutete) Verbindung zu Studienverfahren	0	0	0
TEAEs, die zu einem Studienabbruch führten	0	2 (1,8)	4 (3,6)
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	0	2 (1,8)	2 (1,8)
(vermutete) Verbindung zu Studienverfahren	0	0	0
Schwerwiegende TEAEs	0	0	2 (1,8)
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	0	0	0

(vermutete) Verbindung zu Studienverfahren	0	0	0

N = Anzahl der Probanden, die jemals diese Dosis erhalten haben; Prozentangaben basieren auf N; TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)

Ein UE ist definiert als ein Ereignis, das entweder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments beginnt oder sich nach der ersten Dosis des Studienmedikaments verschlechtert. TEAEs werden unter der Dosierung aufgeführt, unter der sie aufgetreten sind, unabhängig davon, welche Dosierung der Patient am längsten erhalten hat.

Quelle: CSR 14-005 Tabelle 14.3.1.1.2

TEAEs nach SOK und PTs nach Dosis (mind. 10 % oder bei mind. 10 Patienten und 1 %) (Safety Population, Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie)

In der Gesamtschau der auftretenden TEAEs ließen sich lediglich in den SOKs Erkrankung des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen des Nervensystems und Psychische Erkrankungen bei mind. 10 % bzw. bei mind. 10 Patienten und 1 % TEAEs, die in einem Studienarm auftraten, identifizieren (Tabelle 4.3-159).

TEAEs im SOK Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes traten am häufigsten auf mit 1 Fall (5,0 %) in Placebo, 7 Fälle (6,3 %) bei 75 mg JZP-110 und 14 Fälle (12,5%) in der 150 mg JZP-110 Gruppe. Am zweithäufigsten waren TEAEs im SOK Erkrankungen des Nervensystems mit keinem Fall in Placebo, 5 Fälle (4,5 %) unter Gabe von 75 mg JZP-110 und 11 Fällen (9,8 %) unter Einnahme von 150 mg JZP-110. Zudem traten häufig TEAEs im SOK Psychiatrische Erkrankungen auf mit 3 Fällen (2,7 %) bei 75 mg JZP-110 und 14 Fällen (12,5 %) in der Gruppe der Probanden mit 150 mg JZP-110.

In keiner der Behandlungsgruppen wurden PTs identifiziert, die in mind. 10 % bzw. bei mind. 10 Patienten und 1 % der Fälle aufgetreten sind.

Tabelle 4.3-159: UEs getrennt nach SOKs (mind. 10 % der Patienten in einem Studienarm oder 10 Patienten und 1 %) der Studie 14-005 (Safety Population, Population der Probanden ohne Kataplexie).

SOK	Behandlungsarm		
	Placebo (N = 20)	**75 mg JZP-110 (N = 112)**	**150 mg JZP-110 (N = 112)**
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	1 (5,0)	7 (6,3)	14 (12,5)
Erkrankungen des Nervensystems	0	5 (4,5)	11 (9,8)
Psychische Erkrankungen	0	3 (2,7)	14 (12,5)

N = Anzahl der Probanden, die jemals diese Dosis erhalten haben; Prozentangaben basieren auf N; TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event); SOK- System Organ Klasse

Unerwünschte Ereignisse wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 18.0, kodiert

Ein UE ist definiert als ein Ereignis, das entweder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments beginnt oder sich nach der ersten Dosis des Studienmedikaments verschlechtert. TEAEs werden unter der Dosierung aufgeführt, unter der sie aufgetreten sind, unabhängig davon, welche Dosierung der Patient am längsten erhalten hat.

Quelle: CSR 14-005 Tabelle 14.3.1.2.2

TEAEs, die zum Abbruch der Studie führten

In Tabelle 4.3-160 sind alle TEAEs aufgelistet, die zu einem Studienabbruch führten. Die Darstellung erfolgt nach Dosis, die der Proband am längsten in der Studie erhalten hat. Es meldeten 3 Probanden der Dosis Gruppe 75 mg JZP-110 und 6 Probanden der Dosisgruppe 150 mg JZP-110 mind. 1 TEAE, weshalb sie die Studie abbrechen mussten. Der häufigste Grund für einen Studienabbruch waren psychiatrische Erkrankungen inklusive Angstzustände, Depressionen und Insomnien. Weiterhin werden in den SOKs Allgemeine Erkrankung und Beschwerden am Verabreichungsort, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen des Nervensystems und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes über TEAEs berichtet, die zum Studienabbruch in der Dosierungsgruppe 150 mg JZP-110 führten.

Tabelle 4.3-160: TEAEs, die zum Abbruch der Studie und der Studienmedikation führten nach SOK und PT (Safety Population, Population der Probanden ohne Kataplexie)

SOK **PT**	**75 mg JZP-110 (N = 9)**	**150 mg JZP-110 (N = 33)**
Probanden mit mind. 1 TEAE	3 (33,3)	6 (18,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	1 (3,0)
Nervosität	0	1 (3,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	1 (3,0)
Verminderter Appetit	0	1 (3,0)
Erkrankung des Nervensystems	1 (11,1)	1 (3,0)
Cluster-Kopfschmerz	0	1 (3,0)
Migräne	1 (11,1)	0
Psychiatrische Erkrankungen	3 (33,3)	3 (9,1)
Angstzustände	2 (22,2)	2 (6,1)
Depression	1 (11,1)	1 (3,0)
Insomnie	0	1 (3,0)
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0	1 (3,0)
Hautausschlag	0	1 (3,0)

Unerwünschte Ereignisse wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 18.0, kodiert. Ein TEAE ist definiert als ein Ereignis, das entweder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments beginnt oder sich nach der ersten Dosis des Studienmedikaments verschlechtert. Die Prozentsätze basieren auf N, der Anzahl der Probanden innerhalb jeder Behandlungsgruppe. Mehrere Einträge für eine Person unter der Systemorganklasse (SOK) werden nur einmal gezählt. Die Dosis ist definiert als die Dosis, die der Proband am längsten in der Studie erhalten hat (unabhängig von der Dosis, in der das TEAE auftrat).

N = Anzahl der Probanden, TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event), SOK = Systemorganklasse, PT = Preferred Term, UE = unerwünschtes Ereignis

Quelle: CSR 14-005 Tabelle 14.3.1.11.1a

TEAEs von besonderem Interesse

- TEAEs von besonderem Interesse wurden auf folgenden Aspekten basierend definiert: der Pharmakologie und dem Wirkmechanismus von JZP-110, Erfahrungen aus vorherigen Studien, Ergebnissen dieser Studie, relevante Aspekte der derzeitigen Behandlung von übermäßiger Schläfrigkeit bei Patienten mit OSA oder Narkolepsie

Folgende TEAEs wurden als TEAEs von Interesse definiert:

- kardiovaskuläre oder potenziell kardiovaskuläre Ereignisse,
- psychiatrische Ereignisse,
- Überempfindlichkeitsereignisse,
- mögliche Missbrauchs- und Entzugserscheinungen und

Die Ereignisse von besonderem Interesse werden im Folgenden nach Clustered Term, SOK und Preferred Term kodiert, dargestellt. Eine Übersicht aller TEAEs von besonderem Interesse ist in Tabelle 4.3-161 dargestellt.

Kardiovaskuläre oder potenziell kardiovaskuläre Ereignisse

Unter diesem Clustered Term wurde die Inzidenz folgender PTs zusammengefasst: ischämische Herzerkrankungen, Brustbeschwerden/Schmerzen, erhöhte Herzfrequenz/Tachykardie, Herzklopfen, andere Herzrhythmusstörungen, potenzielle Herzversagen und Hypertonie/ erhöhter Blutdruck.

In der Population der Probanden ohne Kataplexie traten unter diesem Clustered Term 2 TEAEs auf. Es traten Herzrasen (1 Fall, 150 mg JZP-110, moderat) und Posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom (1 Fall, 150 mg JZP-110, moderat) auf. Keine der anderen unter diesem Clustered Term genannten TEAEs trat bei Narkolepsie-Patienten ohne Kataplexie auf.

Psychiatrische Ereignisse

Hinsichtlich des Auftretens von psychiatrischen Ereignissen wurden unter ausgewählten Clustered Terms PTs zusammengefasst, deren Inzidenz in der Population der Narkolepsie-Patienten ohne Kataplexie im Folgenden detailliert dargestellt werden.

Die TEAEs Angst, Nervosität, Reizbarkeit, Unruhe, Erregung, Ungeduld und Nervosität wurden unter dem Clustered Term Angst/Reizbarkeit zusammengefasst. Insgesamt traten unter diesem Begriff 8 TEAEs unter JZP-110 Behandlung auf. Kein TEAE wurde im Placebo-Arm festgestellt. Von den genannten TEAEs wurden je 3 Fälle (2,7 %) unter dem PT Angst in der Gruppe 75 mg JZP-110 und 150 mg JZP-110 gezählt (je 2 mild, je 1 moderat) sowie 1 Fall (0,9 %) mit Reizbarkeit (150 mg JZP-110, mild) und 1 Fall (0,9 %) mit Ungeduld (0,9 %).

Die bei der Behandlung auftretenden AEs der Insomnie, der anfänglichen Insomnie, der mittleren Insomnie, der Schlafstörung und der terminalen Insomnie wurden unter dem Clustered Term Insomnie zusammengefasst. Hier wurden ausschließlich TEAEs in der Gruppe

der Probanden mit Einnahme von 150 mg JZP-110 gezählt. Es traten 3 TEAEs (2,7 %) unter dem PT Insomnie auf (2 mild, 1 moderat).

Die TEAEs von Depression, depressiven Symptomen, depressiver Stimmung, unangebrachtem Affekt und Selbstmordversuch wurden unter dem Begriff Depression und Suizidalität zusammengefasst. Diese TEAEs wurden im Studienarm 150 mg JZP-110 mit insgesamt 6 Fällen (5,4 %) und als milder oder moderater Schweregrad (jeweils 3 TEAEs) klassifiziert.

Die TEAEs Hypervigilanz, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS), bipolare Störung, Depersonalisierung, Derealisierung, emotionale Verarmung, Manie, Stimmungsschwankungen, psychomotorische Hyperaktivität, Stereotypie und Tachyphrenie wurden unter dem Begriff „Andere psychiatrische Ereignisse“ zusammengefasst. Es wurde 1 TEAE unter dem PT ADHS in der Dosisgruppe 150 mg JZP-110 mit moderatem Schweregrad registriert.

Neuromotorische Ereignisse

Die TEAEs von Tremor, Bruxismus, Dysphemie und Dystonie wurden unter dem Begriff neuromotorische Ereignisse zusammengefasst. Unter diesen PTs wurden keine TEAEs registriert.

Hypersensitivitätsereignisse

Es wurden TEAEs ausgewählt, die als potenzielle Überempfindlichkeitsreaktionen betrachtet werden können und unter dem Clustered Term Hypersensitivitätsereignisse zusammengefasst werden. Dazu zählten u. a. die PTs anaphylaktische Reaktion. Hypersensitivität oder Ausschlag. PTs, die zu diesem Clustered Term zählen, wurden ausschließlich in der JZP-110 150 mg Gruppe gezählt. Es traten Stomatitis (1 Fall, mild), Kontaktdermatitis (1 Fall, moderat), Macula Ausschlag (1 Fall, moderat), anaphylaktischer Schock (1 Fall, mild) und saisonale Allergie (1 Fall, mild) auf.

Mögliche Missbrauchs- und Entzugserscheinungen Das Review von TEAEs, die auf Drogenmissbrauch (z. B. Überdosierung, absichtlicher Produktmissbrauch) hindeuten könnten, ergab keine Hinweise auf unsachgemäßen Gebrauch, falsche Anwendung oder Missbrauch während der gesamten Studie.

Tabelle 4.3-161: UEs von besonderem Interesse nach Clustered Term, SOK und PT in der Studie 14-005 (Population Probanden ohne Kataplexie)

Clustered Term **SOK** PT	**Placebo (N = 20)**	**75 mg JZP-110 (N = 112)**	**150 mg JZP-110 (N = 112)**
	n (%),	**n (%)**	**n (%)**
Kardiovaskuläre oder potenziell kardiovaskuläre Ereignisse			
Kardiovaskuläre Erkrankungen	0	0	2 (1,8)
Herzrasen (Palpitations)	0	0	1 (0,9) Moderat
POTS	0	0	1 (0,9) Moderat
Psychiatrische Ereignisse			
Angstzustände/Reizbarkeit			
Angst	0	3 (2,7) 2 Mild, 1 Moderat	3 (2,7) 2 Mild, 1 Moderat
Reizbarkeit	0	0	1 (0,9) Mild
Ungeduld (Agitation)	0	0	1 (0,9) Mild
Insomnie			
Insomnie	0	0	3 (2,7) 2 Mild, 1 Moderat
Depression/Suizidalität			
Depression	0	0	6 (5,4) 3 Mild, 3 Moderat
Andere psychiatrische Ereignisse			
ADHS	0	0	1 (0,9) Moderat
Hypersensitivitätsereignisse			
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes			
Stomatitis	0	0	1 (0,9) Mild
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0	0	2 (1,8)
Kontaktdermatitis	0	0	1 (0,9) Moderat
Macula Ausschlag	0	0	1 (0,9) Moderat
Erkrankungen des Immunsystems	0	0	2 (1,8)
Anaphylaktischer Schock	0	0	1 (0,9) Mild
Saisonale Allergie	0	0	1 (0,9) Mild

Unerwünschte Ereignisse wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 18.0, kodiert. Ein UE ist definiert als ein Ereignis, das entweder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments beginnt oder sich nach der ersten Dosis des Studienmedikaments verschlechtert. Die Prozentsätze basieren auf N, der Anzahl der Probanden innerhalb jeder Behandlungsgruppe. Mehrere Einträge für eine Person unter der Systemorganklasse (SOC) werden nur einmal gezählt.

ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, POTS = Posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom, PT = Preferred Term, SOK = System Organ Klasse

Quelle: CSR 14-005 Tabelle 14.3.1.3.2

TEAEs in der randomisierten Entzugsphase

Da die Randomisierung zu Placebo in der randomisierten Entzugsphase der Studie einen abrupten Abbruch von JZP-110 darstellte, wurden die TEAEs überprüft, um festzustellen, ob sie Entzugseffekte darstellen. In der Placebo-Gruppe aufgetretene UEs, die auf Entzugserscheinungen hindeuten könnten, waren Insomnie/ mittlere Insomnie, Müdigkeit, Somnolenz und Asthenie.

In Tabelle 4.3-162 ist die Übersicht der TEAEs, die während der Placebo-kontrollierten Entzugsphase auftraten, dargestellt. In der Placebo-Gruppe traten insgesamt 2 TEAEs auf, in der Gruppe 150 mg JZP-110 1 TEAE. Häufig auftretende UEs (mehr als 10 % in einem Studienarm) umfasste das TEAE Posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom (POTS) in der 150 mg Gruppe JZP-110 (1 TEAE, 16,7 %). In der Placebo-Gruppe trat 1 TEAE auf, welches indikativ für Entzugserscheinungen sein könnte (Fatigue). Es traten keine weiteren TEAEs auf, die indikativ für Entzugserscheinungen sein könnten.

Tabelle 4.3-162: UEs, die während der 2-wöchigen, randomisierten Entzugsphase auftraten, Gesamtrate und UEs nach SOK, PT (mind. 10 % in einem Studienarm) sowie UEs von bes. Interesse nach SOK und PT

SOK PT	**Placebo (N = 20)**	**75 mg JZP-110 (N = 0)**	**150 mg JZP-110 (N = 6)**
	n (%),	**n (%)**	**n (%)**
Gesamtrate TEAE	2 (10,0)	0	1 (16,7)
Kardiovaskuläre Erkrankungen	0	0	1 (16,7)
POTS	0	0	1 (16,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Fatigue	1 (5,0)	0	0

Unerwünschte Ereignisse wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 18.0, kodiert. Ein UE ist definiert als ein Ereignis, das entweder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments beginnt oder sich nach der ersten Dosis des Studienmedikaments verschlechtert. Die Prozentsätze basieren auf N, der Anzahl der Probanden innerhalb jeder Behandlungsgruppe.

TEAEs werden unter der Phase zusammengefasst, in der sie aufgetreten sind. Mehrere Einträge für eine Person unter der Systemorganklasse (SOC) werden nur einmal gezählt.

ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, POTS = Posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom, PT = Preferred Term, SOK = System Organ Klasse;

Quelle: CSR 14-005 Tabelle 14.3.1.3.2.1b

Zusammenfassung

In der Gesamtschau der in der Studie 14-005 registrierten UEs ist eine geringe Anzahl von UEs in den JZP-110 Dosisgruppen aufgetreten (13,4 % in 75 mg JZP-110, 33,0 % in 150 mg JZP-110). Die meisten UEs waren von mildem oder moderatem Schweregrad. Insgesamt wurden 2 schwerwiegende TEAEs gezählt und lediglich 4 TEAEs führten zu einem Studienabbruch. Am häufigsten traten TEAEs im SOK Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, des Nervensystems und psychische Erkrankungen auf. Die Zusammenfassung der TEAEs von besonderem Interesse zeigte keine erhöhte Inzidenz von kardiovaskulären, psychiatrischen oder neuromotorischen Ereignissen. Das Review von TEAEs, die potenziell ein Missbrauch-/Fehlgebrauch zeigen, ergab keine TEAEs von Relevanz.

Diese Ergebnisse zeigen die gute Sicherheit- und Verträglichkeit von Solriamfetol über den langen Zeitraum und bestätigen die Ergebnisse aus den Vorläuferstudien. Zudem zeigt dieser Langzeitversuch auch, dass die häufig auftretenden UEs, die in der Studie 14-002 aufgetreten waren wie z. B. Kopfschmerzen oder Übelkeit diese Inzidenz über den langen Zeitraum nicht zeigen. Dies legt nahe, dass die in der Studie 14-002 auftretenden UEs häufiger zu Anfang der Einnahme von Solriamfetol auftreten und langfristig eine untergeordnete Rolle spielen.

4.3.2.4.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studien zu Solriamfetol

Studie	Datenquellen
14-005	Studienbericht [3]
	Studienregistereinträge [108-111]
	Studienpublikation [13]

Studienbericht:

1.) Jazz Pharmaceuticals Inc, Clinical Study Report 14-005 - A Long-Term Safety and Maintenance of Efficacy Study of JZP-110 [(R)-2-Amino-3-Phenylpropylcarbamate Hydrochloride] in the Treatment of Excessive Sleepiness in Subjects with Narcolepsy or Obstructive Sleep Apnea [Aufgerufen am: 30.07.2019]. 2018

Studienregistereinträge:

1.) Jazz Pharmaceuticals Inc., clinicaltrials.gov. Studienregistereintrag NCT02348632: A Long-Term Safety Study of JZP-110 in the Treatment of Excessive Sleepiness in Subjects With Narcolepsy or OSA. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02348632, [Aufgerufen am: 05.02.2020]. 2015

2.) Jazz Pharmaceuticals Inc., EU Clinical Trials Register. Studienregistereintrag 2014-005489-31: A Long-Term, Safety and Maintenance of Efficacy Study of JZP-110 [(R)-2-amino-3-phenylpropylcarbamate hydrochloride] in the Treatment of Excessive Sleepiness in Subjects with Narcolepsy or Obstructive Sleep Apnea. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-005489-31/results, [Aufgerufen am: 05.02.2020]. 2015

3.) Jazz Pharmaceuticals Inc., International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Studienregistereintrag NCT02348632: A Long-Term Safety Study of JZP-110 in the Treatment of Excessive Sleepiness in Subjects With Narcolepsy or OSA. [Aufgerufen am: 05.02.2020]. 2015

4.) Jazz Pharmaceuticals Inc., PharmNet.Bund. A Long-Term, Safety and Maintenance of Efficacy Study of JZP-110 [(R)-2-amino-3-phenylpropylcarbamate hydrochloride] in the Treatment of Excessive Sleepiness in Subjects with Narcolepsy or Obstructive Sleep Apnea. URL: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__, [Aufgerufen am: 01.03.2020]. 2015

Studienpublikationen:

1.) Malhotra, A., Shapiro, C., Pepin, J. L., Hedner, J., Ahmed, M. et al. Long-term study of the safety and maintenance of efficacy of solriamfetol (JZP-110) in the treatment of excessive sleepiness in participants with narcolepsy or obstructive sleep apnea. Sleep 2019.

4.3.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.4) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Das Studienprogramm zu Solriamfetol im Anwendungsgebiet Narkolepsie ohne Kataplexie umfasst RCTs mit dem Komparator Placebo. Da keine direkt vergleichenden Studien mit der zVT Modafinil im Anwendungsgebiet in der systematischen Literaturrecherche identifiziert werden konnte, wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. 1997 über den Brückenkomparator Placebo vorgenommen. In der nachfolgenden Zusammenfassung wird zunächst ein Überblick der Ergebnisse aus RCTs zu Solriamfetol im Anwendungsgebiet gegeben. Die für die Nutzenbewertung maßgeblich zugrundeliegende Studie 14-002 umfasst das Anwendungsgebiet Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie. Interaktionstests konnten zeigen, dass die An- oder Abwesenheit von Kataplexien keinen Effektmodifikator für die Wirksamkeit von Solriamfetol darstellen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit und Transparenz werden daher auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation in die Zusammenfassung aufgenommen.

Zur Darstellung der Langzeitwirksamkeit und Sicherheit werden auch die Ergebnisse der Population Narkolepsie ohne Kataplexie aus der Open-Label Langzeitstudie 14-005 dargestellt Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs werden folgend zusammenfassend dargestellt.

Zudem legt der pU einen indirekten Vergleich der Ergebnisse aus der Studie 14-002 für die Gesamtpopulation der Patienten mit oder ohne Kataplexie gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT Pitolisant vor, um den Nutzen und Zusatznutzen von Solriamfetol für die Gesamtpopulation zu bestimmen.

Ergebnisse aus RCT 14-002 zu Solriamfetol

Morbidität

Ergebnisse aus Endpunkt ESS-Gesamtscore

Insgesamt zeigt sich für die Dosierungen 75 mg und 150 mg Solriamfetol für die Population der Probanden ohne Kataplexie und die Gesamtpopulation der Narkolepsie-Patienten (mit oder ohne Kataplexie) nach 12 Wochen Behandlung eine statistisch signifikante Verbesserung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit gemessen anhand des patientenrelevanten Endpunktes ESS.

Population Narkolepsie ohne Kataplexie: Das Ergebnis der primären Analyse zeigt, dass der ESS-Score von Baseline zu Woche 12 in beiden JZP-110 Behandlungsgruppen signifikant geringer ist im Vergleich zu Placebo. Die LSM-Differenz zu Placebo beträgt mit 75 mg JZP-110 -3,0 Punkte (95 % KI -5,6, -0,4; p = 0,0241) und mit 150 mg JZP-110 -3,7 Punkte (95 % KI, -6,3, -1,2; p<0,0050). Damit wird in der Population der Patienten ohne Narkolepsie mit beiden Solriamfetol-Dosierungen die MID von 3 Punkten erreicht, die als klinisch relevante Grenze ausgemacht wurde [47, 82]

Anhand der Analyse der Veränderung des ESS-Scores über die Zeit ist erkennbar, dass die Wirkung von Solriamfetol bereits nach einer Woche mit der 150 mg Dosis JZP-110 eintritt (LSM Differenz zu Placebo -2,9 Punkte (95 % KI -5,3, 0,5, p = 0,0188).

Zudem zeigt die ESS-Responderanalyse mit dem Zielkriterium ESS-Score ≤10 die hohe Wirksamkeit von Solriamfetol in dieser Population. Zu Woche 12 erreichen 41,7 % der Probanden in der 75 mg JZP-110 Gruppe und 46,2 % der Probanden in der 150 mg JZP-110 den Normalwert von ≤ 10 Punkten auf der ESS. Im Vergleich zu Placebo ist ein statistisch signifikanter Effekt zu verzeichnen (p = 0,0152 75 mg JZP-110; p=0,0059 150 mg JZP-110)

Gesamtpopulation: In der Gesamtpopulation sind im Vergleich zu Placebo statistisch signifikante Verbesserungen im ESS-Score zu Studienende messbar. Diese betragen für 75 mg JZP-110 -2,2 Punkte (95 % KI -4,0, -0,3; p = 0,0211) und mit 150 mg JZP-110 -3,8 Punkte (95 % KI, -5,6, -2,0; p < 0.0001). Die Sensitivitätsanalysen mit verschiedenen Imputationsmethoden und der Sekundäranalyse der PP-Population bestätigen die Ergebnisse der Primäranalyse. Die ESS-Responderanalyse zeigt im Vergleich zu Placebo mit 15,4 % Respondern einen höheren Anteil der Probanden mit Verbesserung (30,6 % in der 75 mg JZP-110 Gruppe, p = 0,0682 und 42,3 % in der 150 mg JZP-110, p = 0,0024).

Ergebnisse aus Endpunkt Schlaflatenzzeit mittels 40 min MWT

In der Gesamtschau der Ergebnisse aus der Population der Probanden ohne Kataplexie und der Gesamtpopulation führt die Behandlung mit Solriamfetol vs. Placebo zu einer verlängerten Schlaflatenzzeit an Woche 12.

Population Narkolepsie ohne Kataplexie: Die Ergebnisse der Population ohne Kataplexie zeigen an Woche 12 eine dosisabhängige Verbesserung der Schlaflatenzzeit mit LSM Differenz vs. Placebo von 3,43 Minuten (95 % KI -1,85, 8,70) in der JZP-110 75 mg Gruppe und statistisch signifikanten 9,05 Minuten (95 % KI 3,83, 14,27, p = 0,0008) in der 150 mg JZP-110 Dosisgruppe. Bereits an Woche 4 ist in der 150 mg Gruppe eine signifikante Verbesserung der Schlaflatenzzeit festzustellen (p < 0,0008)

Gesamtpopulation: In der Gesamtpopulation beträgt die LSM-Differenz vs. Placebo zu Woche 12 in der Dosisgruppe 150 mg JZP-110. statistisch signifikante 7.65 Minuten (95 % KI 3.99, 11.31, p < 0,0001) Auch mit der Dosis 75 mg ist eine numerische Differenz zu Placebo von 2.62 Minuten (95 % KI -1.04, 6.28; p = 0,1595) vorhanden. Die Sensitivitätsanalysen

mittels verschiedener Imputationsmethoden und der Sekundäranalyse der PP-Population bestätigen die Ergebnisse der Primäranalyse.

Damit bestätigen die Bewertungen der Schlaflatenzzeit mittels MWT die Verbesserung der Tagesschläfrigkeit. Dies unterstützt die Ergebnisse des patientenrelevanten Endpunktes ESS und zeigt die klinisch relevante Verbesserung.

Ergebnisse aus Endpunkt PGIc

Die Analysen der Gesamtpopulation und der Population der Probanden ohne Kataplexie zeigen anhand der Primäranalyse, dass die Behandlung mit beiden JZP-110 Dosen zu einem signifikant höheren Anteil an Patienten, die eine Verbesserung des Gesundheitszustandes an Studienende (Woche 12) mittels PGIc meldeten, führen. Die post-hoc Responderanalyse mit den oberen beiden Kategorien zeigt die klinische Relevanz der Verbesserung und grenzt die Gruppe auf die klinisch relevante Verbesserung ein. Die Ergebnisse bestätigen den großen Anteil an Patienten mit Verbesserung in beiden JZP-110 Behandlungsgruppen.

Population Narkolepsie ohne Kataplexie: Die Anteile der Probanden mit einer mindestens minimalen Verbesserung zu Woche 12 betragen 34,5 % in Placebo, 82,1 % in der 75 mg JZP 110 Gruppe und 78,6 % in der 150 mg JZP-110 Behandlungsgruppe. Der Vergleich zu Placebo ergibt einen hoch signifikanten Effekt für die Behandlung mit JZP-110 (p=0,0003 75 mg JZP-110; p = 0,0008 150 mg JZP-110). Die Post-hoc Responderanalyse zeigt einen signifikant höheren Anteil an Probanden mit einer starken oder sehr starken Verbesserung im Vergleich zu Placebo mit einer Differenz von 21,8 % (95 % KI 1,25, 42,34, p = 0,0436) in der 75 mg JZP-110 Gruppe und 39,7 % (95 % KI 18,07, 61,24, p = 0,0011) in der 150 mg JZP-110 Behandlungsgruppe.

Gesamtpopulation: In der Gesamtpopulation beträgt der Anteil an Probanden mit einer mindestens minimalen Verbesserung zu Woche 12 in Placebo 39,7 %, in der 75 mg JZP-110 Gruppe 67,6 % und in der 150 mg JZP-110 Gruppe 78,2 %. Der Vergleich zu Placebo zeigt ein hoch signifikantes Ergebnis für beide JZP-110 Gruppen (75 mg JZP-110 p = 0,0023; 150 mg p < 0,0001). Die Eingrenzung auf die klinisch relevanten oberen beiden Kategorien in der post-hoc Responderanalyse zeigt im Vergleich zu Placebo einen signifikant höheren Anteil an Probanden mit einer starken Verbesserung im PGIc in der 150 mg JZP-110 Behandlungsgruppe mit 37,1 % (95 % KI 21,20, 53,03, p = <0,0001) und 20,1 % (95 % KI 5,12, 35,09, p = 0,0108) in der 75 mg JZP-110 Gruppe.

Ergebnisse aus Endpunkt CGIc

Die Ergebnisse korrelieren für die Population ohne Kataplexie und für die Gesamtpopulation (Ergebnisse nicht dargestellt, siehe CSR 14-002) mit den Ergebnissen des PGIc. Die beiden JZP-110 Dosen resultieren in der Population der Probanden ohne Kataplexie in einem

signifikant höheren Anteil an Patienten, die eine Verbesserung des Gesundheitszustandes meldeten (p = 0,0008 in beiden JZP-110 Gruppen). Damit wird das Ergebnis des PGIc über die Beurteilung des Prüfarztes bestätigt.

Lebensqualität

Ergebnisse aus Endpunkt SF36v2

Insgesamt zeigen sich in Population der Probanden ohne Kataplexie und der Gesamtpopulation sehr ähnliche Ergebnisse. In der Population ohne Kataplexie war die Komponente Vitalität in der JZP-110 150 mg Gruppe klinisch relevant verbessert, da sie mit einer mittleren Veränderung zu Woche 12 mit 5,48 Punkten (SD 8,599) die MCID von 5 Punkten überschritt [84]. Die Veränderung in der Domäne Vitalität waren in beiden JZP-110 Gruppen statistisch signifikant besser als in der Placebo-Gruppe (75 mg JZP-110 p = 0,0422; 150 mg JZP-110 p = 0,0376). Dosis-abhängige Verbesserungen traten auch in der Domäne soziale Rollenfunktion auf.

Ergebnisse aus Endpunkt FOSQ10

In der Gesamtschau zeigen sich numerische Differenzen im Gesamtscore des FOSQ-10 für die JZP-110 Behandlungsgruppen in der Population der Probanden ohne Kataplexie und der Gesamtpopulation. Diese betragen zwischen 1,9- 2,7 Punkte und liegen damit in bzw. über der MCID von 1,7-2,0 Punkten [53]. Signifikante Unterschiede zu Placebo ergaben sich nicht.

Ergebnisse aus Endpunkt EuroQol

Es zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung des EQ-5D in der Domäne Selbstversorgung in der Kategorie „jegliches Problem“ in der 150 mg JZP-110 Gruppe im Vergleich zu Placebo (p = 0,0411). Die weiteren Analysen zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede von JZP-110 vs. Placebo.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Für Solriamfetol kann anhand der Ergebnisse dieses Endpunktes in der Zielpopulation der Probanden ohne Kataplexie und der Gesamtpopulation eine gute Verträglichkeit und Sicherheit konstatiert werden.

Population Narkolepsie ohne Kataplexie: Die TEAEs, die auftraten waren mit einer Ausnahme von mildem oder moderatem Schweregrad. Die Abbruchrate war mit insgesamt 2 Studienabbrechern gering. Es konnten wenige TEAEs ausgemacht werden, die nach PT häufig (> 10 %) auftreten. Diese umfassten in den beiden JZP-110 Gruppen Kopfschmerzen, Übelkeit und Nasopharyngitis, waren aber im Vergleich zu Placebo nicht signifikant häufiger aufgetreten. Risiken hinsichtlich einer erhöhten Inzidenz der definierten TEAEs von besonderem Interesse (kardiovaskulärer, psychiatrischer Ereignisse oder Hypersensitivitäts-reaktionen) konnten nicht ausgemacht werden. Damit ist Solriamfetol im Vergleich zu Modafinil kein erhöhtes Risiko für psychiatrische Ereignisse

Gesamtpopulation: Die meisten UEs waren von moderatem oder milden Schweregrad. Es trat lediglich 1 SUE in der 150 mg JZP-110 Gruppe auf. Nur wenige Probanden mussten die Studie abbrechen (5 Probanden, davon 1 Proband in der Placebo-Gruppe). Die am häufigsten auftretenden UEs (≥ 10 %) umfassten Kopfschmerzen, Nasopharyngitis und Übelkeit. Diese UEs traten dosisabhängig vermehrt auf. Für das UE Kopfschmerzen war das RR im Vergleich zu Placebo signifikant zuungunsten von Solriamfetol (Dosis 150 mg JZP-110). Eine Analyse nach Schweregrad ergab, dass es sich aber hauptsächlich um milde oder moderate Symptome handelt. Nasopharnyhitis und Übelkeit traten nicht signifikant häufiger auf. Erhöhte Risiken hinsichtlich kardiovaskulärer, psychiatrischer Ereignisse oder Hypersensitivitätsreaktionen ergaben sich nicht.

Ergebnisse zu Solriamfetol aus Langzeitstudie 14-005

Morbidität

Ergebnisse aus Endpunkt ESS-Gesamtscore

Die Ergebnisse des Endpunktes ESS-Score zeigen für die Probanden aus der Elternstudie 14-002 (Gruppe A) und den Studie 15-004, ADX-N05-201 oder ADX-N05-202 (Gruppe B) eine konstante Reduktion des ESS-Scores von Studienstart bis zur finalen Visite und bestätigen die langfristige Wirksamkeit von Solriamfetol auf die Reduktion der Tagesschläfrigkeit über den Zeitraum von einem Jahr. Die Studie schließt auch Patienten ein, die in den Elternstudien mit Placebo behandelt wurden und zeigt die Wirksamkeit von Solriamfetol für die gesamte Studienpopulation. Zum Ende der Studie (Woche 40) weisen beiden Dosisgruppen (75 mg und 150 mg JZP-110) in der Gruppe A nahezu Normalwerte auf mit einem mittleren ESS-Score von 10,5 Punkten (SD 3,51) und 11,8 Punkten (SD 4,28) in 75 mg JZP-110 respektive 150 mg JZP-110. Die Probanden der Gruppe B verbesserten sich im ESS-Score von Baseline zum finalen Besuch an Woche 52 um eine Differenz von -7,3 Punkten (SD 11,02) mit 75 mg JZP-110 und -9,4 Punkten (SD 4,39) mit 150 mg JZP-110. Die finalen ESS-Scores lagen unter 10 Punkten und erreichten damit ähnlich gute Werte wie die Gruppe A.

Damit wurde für die gesamte Studienpopulation der Vorläuferstudien zu Solriamfetol die Langzeitwirksamkeit von Solriamfetol zur Reduktion der übermäßigen Tagesschläfrigkeit der Probanden mit Narkolepsie ohne Kataplexie gezeigt. Zudem bestätigt die randomisierte

Placebo-kontrollierte Entzugsphase die Ergebnisse der Wirksamkeit von Solriamfetol, da sich die Patienten während der Placebo-kontrollierten Entzugsphase signifikant gegenüber der Kontrollpopulation verschlechterten. Dieser Effekt entwickelte sich nach Abschluss der Placebo-Phase mit der Gabe von Solriamfetol wieder zurück.

Ergebnisse aus Endpunkt PGIc und CGIc

Die meisten Patienten berichten bereits an Woche 2 nach Studienstart der Studie 14-005, dass sie sich, gemessen am PGIc, besser fühlen. Dieser Effekt ist dosisabhängig; in der 150 mg JZP-110 Dosisgruppe berichten mehr Patienten der Gruppen A und B von einer starken oder sehr starken Verbesserung als in der 75 mg Gruppe. Der Effekt des verbesserten Gesundheitszustandes bleibt über den gesamten Studienzeitraum stabil erhalten. Damit wird die Wirksamkeit von Solriamfetol ebenso im Bereich der Lebensqualität mittels PGIc berichtet.

Während der 2-wöchigen Placebo-Phase zeigt sich eine Verschlechterung bei den Placebo-Patienten, während die Patienten, die Solriamfetol weiter erhielten, weitgehend konstant blieben. Wie beim ESS zeigt sich auch beim PGIc, dass die Placebo-Patienten eine spürbare Verschlechterung erleben. Die Langzeitdaten zeigen somit die langfristige Wirksamkeit von Solriamfetol für Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie basierend auf Daten der gesamten Studienpopulation, die in den Vorläuferstudien mit Solriamfetol oder Placebo behandelt worden sind.

Die Bewertung des Gesundheitszustandes durch den Prüfarzt korreliert sowohl in der Open-Label Phase als auch in der randomisierten Entzugsphase mit der Patienten-berichteten Bewertung mittels PGIc. Die meisten Probanden werden bereits 2 Wochen nach Beginn der Studie 14-005 im Vergleich zu Baseline als stark oder sehr stark verbessert gemeldet. Der Effekt bleibt über die Dauer der Studie von bis zu 52 Wochen konstant. Die randomisierte Entzugsphase bestätigt das Ergebnis, da nur in der Placebo-Gruppe eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes berichtet wird.

Lebensqualität

Endpunkt FOSQ-10 und EQ-5D

Die Auswertungen der Veränderungen des FOSQ-10 Gesamtscores zeigen für die Gruppe A im Vergleich zu Studienstart der Elternstudie 14-002 eine konstante Verbesserung um bis zu 3 Punkte. Die klinisch relevante Änderung im Score wird mit 1,7-2,0 Punkten angegeben. Damit erfahren die Patienten eine konstante und langfristige klinisch relevante Verbesserung in der schlafbezogenen Lebensqualität. Die randomisierte Entzugsphase bestätigt dies für die 150 mg JZP-110 Dosis; das Absetzen von Solriamfetol wirkt sich negativ auf den FOSQ-10 Gesamtscore aus.

In der Gesamtschau des Endpunkts EQ-5D-5-L zeigt sich für Probanden der Gruppe A und B, dass diese von Beginn der Studie an, kaum von schweren oder extremen Problemen in den verschiedenen Domänen berichten. Dies bleibt bis zum Ende der Studie konstant. Der EQ-VAS verändert sich während der Studie in der Gruppe A nicht, zeigt in Gruppe B eine deutliche Verbesserung um 15 Punkte (n = 2). In der Gruppe B waren eine Anzahl von 2 Patienten in die Analyse eingeschlossen. Daher ist dieser Effekt nicht interpretierbar. Im EQ-5D-5L Index ergeben sich keine Veränderungen über die Studiendauer.

Sicherheit

Ergebnisse aus Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

In der Gesamtschau der in der Studie 14-005 registrierten UEs ist eine geringe Anzahl von UEs in den JZP-110 Dosisgruppen aufgetreten (13,4 % in 75 mg JZP-110, 33,0 % in 150 mg JZP-110). Die meisten UEs waren von mildem oder moderatem Schweregrad. Insgesamt wurden 2 schwerwiegende TEAEs gezählt und lediglich 4 TEAEs führten zu einem Studienabbruch. Am häufigsten traten TEAEs im SOK Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, des Nervensystems und psychische Erkrankungen auf. Die Zusammenfassung der TEAEs von besonderem Interesse zeigte keine erhöhte Inzidenz von kardiovaskulären, psychiatrischen oder neuromotorischen Ereignissen. Das Review von TEAEs, die potenziell ein Missbrauch-/Fehlgebrauch zeigen, ergab keine TEAEs von Relevanz.

Diese Ergebnisse zeigen die gute Sicherheit- und Verträglichkeit von Solriamfetol über den langen Zeitraum und bestätigen die Ergebnisse aus den Vorläuferstudien. Zudem zeigt dieser Langzeitversuch auch, dass die häufig auftretenden UEs, die in der Studie 14-002 aufgetreten waren wie z. B. Kopfschmerzen oder Übelkeit diese Inzidenz über den langen Zeitraum nicht zeigen. Dies legt nahe, dass die in der Studie 14-002 auftretenden UEs häufiger zu Anfang der Einnahme von Solriamfetol auftreten und langfristig eine untergeordnete Rolle spielen.

Ergebnisse aus adjustiertem indirektem Vergleich Solriamfetol vs. Modafinil

Morbidität

Ergebnisse aus ESS-Score

Im indirekten Vergleich der Ergebnisse des ESS-Scores (Veränderung Baseline zu Woche 8) von komb. JZP-110 vs. Modafinil ergibt sich eine mittlere Differenz von -1,80 (95 % KI -5,83, 2,23). Somit ist JZP-110 in der Reduktion des ESS-Scores Modafinil numerisch überlegen. Es ergibt sich keine statistisch signifikante Differenz. Es kann daher abgeleitet werden, dass Solriamfetol eine mindestens vergleichbare Effektivität zu Modafinil in der Reduktion des ESS-Scores zu Woche 8 aufweist.

Ergebnisse aus Endpunkt Schlaflatenzzeit mittels 20 Minuten MWT

Solriamfetol ist im adjustierten indirekten Vergleich zu Modafinil numerisch leicht überlegen in der Reduktion der Schlaflatenzzeit mit einer mittleren Differenz von 2,06 (95 % KI -0,74, 4,86) beim Vergleich Woche 12 (Studie 14-002) vs. Woche 8. Ein signifikanter Unterschied ergibt sich nicht. Dies bestätigt sich auch in der Sensitivitätsanalyse im indirekten Vergleich der Ergebnisse der Woche 4 (Studie 14-002) und Woche 8 (Studie OMC-SXB-22) mit einer MD = 1,9 (95 % KI -0,65, 4,45). Damit ist Solriamfetol numerisch Modafinil überlegen. Aus dem indirekten Vergleich kann abgeleitet werden, dass Solriamfetol in der Verbesserung der Schlaflatenzzeit mindestens genauso wirksam ist wie Modafinil.

Sicherheit

Ergebnisse aus Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zeigen, dass sich bei dem UE „jegliches UE“ für Solriamfetol ein relativer Nachteil gegenüber Modafinil ergibt mit einem signifikanten RR von 0,52 (95 % KI 0,31, 0,87). Die weiteren Analysen der berichteten UEs mit > 5 % aus der Studie OMC-SXB-22 zeigen im indirekten Vergleich zu Solriamfetol keine signifikanten Unterschiede zwischen Solriamfetol und Modafinil. Hinsichtlich der Bewertung des beobachteten Effekts muss beachtet werden, dass die Patienten, die Modafinil erhielten, laut Informationen aus Black et al. 2016 vor Studienstart auf einer stabilen Dosis Modafinil eingestellt waren (mind. 1 Monat, insgesamt 3-monatige Einnahme vor Studienstart) [7]. In einem systematischen Review von 9 RCTs zu Modafinil wird berichtet, dass unter Modafinil-Behandlung ein höheres Risiko für einen Studienabbruch im Vergleich zu Placebo assoziiert war mit einem RR = 2,06 (95 % KI 0,84, 5,10). Außerdem trat signifikant häufiger das UE Übelkeit unter Modafinil-Behandlung vs. Placebo auf (RR 2,84, 95 % KI 1,44, 5,57) [8]. Da die Patienten in der Studie OMC-SXB-22 bereits stabil auf eine Dosis Modafinil eingestellt waren, kann angenommen werden, dass nur solche Patienten, welche die Medikation vertragen und wenige/keine UE erleiden, in die Studie eingeschlossen waren. Daher ist der hier zu berichtende Nachteil von Solriamfetol vs. Modafinil unter diesem Aspekt zu relativen: zum einen kann nicht beurteilt werden, ob es zuvor zu Studienabbrüchen unter Modafinil gekommen war, zum anderen treten die UEs eher zu Beginn der Behandlung auf. Da es sich im Wesentlichen um UEs Grade 1-2 handelt, sollten die Unterschiede zwischen Solriamfetol und Modafinil nicht überbewertet werden.

Vergleicht man die Konfidenzintervalle beim UE „Jegliches UE“ von Solriamfetol vs. Placebo (RR 0,67, 95 % KI 0,44, 1,01) und Modafinil vs. Placebo (RR 1,27, 95 % KI 0,94, 1,72) in einem konservativeren Ansatz direkt, so ergibt sich eine Überlappung der KIs. Nach der im Cochrane-Handbuch beschriebenen Methode besteht nur dann ein Unterschied zwischen zwei Therapien, wenn sich die KIs nicht überschneiden [90, 91]. Ein signifikanter Unterschied kann nach diesem alternativen Ansatz somit nicht festgestellt werden.

Zusammenfassend ergeben sich keine patientenrelevanten Unterschiede zwischen den auftretenden UEs im indirekten Vergleich. Damit zeigt sich, dass das Verträglichkeitsprofil von Solriamfetol mindestens genauso gut ist wie das von Modafinil.

Ergebnisse aus adjustiertem indirektem Vergleich Solriamfetol vs. Pitolisant

Morbidität

Ergebnisse aus Endpunkt ESS-Gesamtscore

Der indirekte Vergleich des Endpunktes Veränderung des ESS-Gesamtscores (Veränderung Baseline zu Woche 8) von 150 mg JZP-110 vs. Pitolisant zeigt eine mittlere Differenz von -0,51 (95 % KI -2,84, 1,82), der Unterschied zwischen 75 mg JZP-110 und Pitolisant beträgt 1,19 Punkten (95 % KI -1,14, 3,52), was klinisch nicht relevant ist. Beide Vergleiche zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen JZP-110 und Pitolisant. Es kann daher abgeleitet werden, dass Solriamfetol keinen Zusatznutzen im Vergleich zu Pitolisant in der Reduktion des ESS-Scores aufweist. Die Wirksamkeit der beiden Wirkstoffe erweist sich in diesem Endpunkt als vergleichbar.

Ergebnisse aus Endpunkt Schlaflatenzzeit mittels 40 Minuten MWT

Solriamfetol ist im adjustierten indirekten Vergleich zu Pitolisant signifikant besser in der Reduktion der Schlaflatenzzeit mit einer mittleren Differenz von 4,90 (95 % KI -0,92, 8,88) beim Vergleich JZP-110 150 mg Woche 12 (Studie 14-002) vs. Pitolisant Woche 8. Dies bestätigt sich auch in der Sensitivitätsanalyse im indirekten Vergleich der Ergebnisse der Woche 4 (Studie 14-002) und Woche 8 (Pitolisant) mit einer MD = 4,24 (95 % KI 0,48, 8,00) Minuten. Im indirekten Vergleich der 75 mg JZP-110 vs. Pitolisant ist kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Wirkstoffen vorhanden mit einer Differenz von -0,13 (95 % KI -4,11, 3,85) Minuten. Die Sensitivitätsanalyse (Daten zu Woche 4 75 mg JZP-110) zeigt ein ähnliches Ergebnis mit einer mittleren Differenz von -0,24 (95 % KI -3,96, 3,48) Minuten.

Aus dem indirekten Vergleich kann abgeleitet werden, dass Solriamfetol in der Verbesserung der Schlaflatenzzeit einen Zusatznutzen gegenüber der zVT Pitolisant aufweist. Es wurde ein signifikanter Unterschied im indirekten Vergleich festgestellt, der zeigt, dass die Schlaflatenzzeit mit Solriamfetol verkürzt werden kann. JZP-110 150 mg kann daher basierend auf dem indirekten Vergleich der gesamten Narkolepsie-Population der Studie 14-002 ein höherer Nutzen bei dem primären Endpunkt Reduktion der Schlaflatenzzeit zugesprochen werden als Pitolisant. Dieser Effekt tritt bereits nach 4 Wochen Behandlung auf.

Sicherheit

Ergebnisse aus Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von 150 mg JZP-110 vs. Pitolisant und 75 mg JZP-110 vs Pitolisant zeigen keine signifikanten Unterschiede in den untersuchten UEs. Es wurden sowohl die Gesamtrate an TEAEs, SUEs, schwere TEAEs, UEs nach SOK und häufige UEs nach PT betrachtet.

Auffällig erscheint, dass unter Einnahme von Pitolisant vermehrt schwere UEs in den beiden RCTs aufgetreten sind mit RR 0,25 (95 % KI 0,04, 1,54). Im indirekten Vergleich zu Solriamfetol war der Effekt aber nicht signifikant.

Zusammenfassend ergeben sich keine patientenrelevanten Unterschiede zwischen den auftretenden UEs im indirekten Vergleich. Damit zeigt sich, dass das Verträglichkeitsprofil von Solriamfetol mindestens genauso gut ist wie das von Pitolisant.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Im vorliegenden Nutzendossier wird der Nutzen und Zusatznutzen von Solriamfetol in der Indikation Verbesserung der Wachheit und Reduktion der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie gegenüber der zVT Modafinil bewertet.

Da für den Vergleich von Solriamfetol gegenüber der zVT Modafinil keine direkt vergleichenden Studien über die systematische Literaturrecherche identifiziert werden konnten, wurde zur Bewertung des Zusatznutzens ein adjustierter indirekter Vergleich (nach Bucher et al. 1997) über den Brückenkomparator Placebo berechnet und vorgelegt.

Der indirekte Vergleich basierte auf den Phase 3 RCTs 14-002 und OMC-SXB-22. Der pU ist Sponsor der beiden Studien. Die Studie OMC-SXB-22 wurde durch die systematische Literaturrecherche identifiziert. Das Verzerrungspotential der beiden Studien wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Für die patientenrelevanten Endpunkte ESS-Score, Schlaflatenzzeit und Sicherheit wurde das Verzerrungspotential zudem auf Endpunktebene bewertet. Die Bewertung ergab eine Einstufung auf ein niedriges Verzerrungspotential. Lediglich die Vorbehandlung der Patienten in der Studie OMC-SXB-22 könnte sich auf die Ergebnisse auswirken. So handelt es sich bei der Studie OMC-SXB-22 faktisch um ein Entzugsdesign, in dem der Effekt gemessen wurde, der auftrat, wenn Modafinil durch Placebo

ersetzt worden ist. Der Einfluss auf die Wirksamkeitsendpunkte wurde als niedrig erachtet, da die Patienten bereits 3 Monate vor Studienstart die Medikation einnahmen und nach Absetzen von Modafinil keine Entzugseffekte im patientenrelevanten Endpunkt ESS auftraten. Bezüglich des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse ist eine Effektmodifikation zu vermuten, da wenige UEs im Modafinil-Arm auftraten, obwohl die Evidenz aus den weiteren verfügbaren Modafinil-Studien zeigt, dass Modafinil häufig von Nebenwirkungen wie Übelkeit begleitet ist und mit einer erhöhten Abbruchrate einhergeht [8].

Wesentliche Voraussetzung für einen indirekten Vergleich nach Bucher et al. 1997 ist die Vergleichbarkeit der Behandlung. Essenziell hierbei ist die Vergleichbarkeit des Brückenkomparators (Placebo). In beiden Studien wurden die Studienmedikamente so verblindet, dass eine Unterscheidung von Placebo und Verum nicht möglich war. Es wurde jeweils die gleiche Dosis Placebo und des Wirkstoffs verabreicht. In der Studie OMC-SXB-22 nahmen die Patienten in der Placebo-Gruppe und der Modafinil-Gruppe eine Placebo-Lösung für Natriumoxybat ein. Dies führt aus Sicht des pU zu keinem relevanten Effekt, da beide Gruppen in der Studie das Placebo-Präparat einnahmen.

In beiden Studien wurden ausschließlich Erwachsene Probanden mit oder ohne Kataplexie eingeschlossen, welche eine Diagnose nach Kriterien des ICSD hatten. Die Randomisierung der Studie 14-002 war stratifiziert nach An- oder Abwesenheit von Kataplexie, im Unterschied zur Studie OMC-SXB-22, welche keine Stratifizierung aufwies. Die Patienten mit oder ohne Kataplexie wurden retrospektiv anhand der vorliegenden Daten zur Anamnese, vorhergehender antikataplektischer Medikation außer Natriumoxybat, Präsenz von SOREMPs in einem Übernacht-PSG nach Andlauer et al. identifiziert. Patienten, die nicht als „mit Kataplexie“ klassifiziert wurden, wurden der Gruppe „ohne Kataplexie“ zugeordnet. Die Aufhebung der Randomisierungssequenz führte nicht dazu, dass sich die beiden Gruppen in ihren Baseline-Charakteristika maßgeblich unterschieden.

Unterschiede in den Populationen der Studien OMC-SXB-22 und 14-002 zeigten sich in den Baseline Krankheitscharakteristika. Die Probanden der beiden Studien wiesen einen unterschiedlichen Baseline-Wert der klinisch relevanten Schlaf-Latenz-Zeit mittels 20 min MWT und der subjektiv empfunden EDS erfasst mittels ESS auf. Der MWT betrug in OMC-SXB-22 9,96 Minuten (Placebo) bzw. 12,6 Minuten (Modafinil). Probanden der Studie 14-002 zeigten etwas niedrigere Baseline-Werte im 20 min MWT zwischen 7,21-8,29 Minuten. Der ESS-Score betrug dabei im Mittel zwischen 16,3-16,5 Punkte in den Behandlungsgruppen. In der Studie OMC-SXB-22 lag der Baseline-ESS Wert mit 12,7 Punkten (Placebo) bzw. 13,8 Punkten (Modafinil) niedriger. Der Grund für die Unterschiede im MWT und ESS zwischen den beiden Studien könnte darin liegen, dass die Studie OMC-SXB-22 vorbehandelte Patienten ohne echte wash out Phase einschloss.

Bei der Studienplanung wurden beide RCTs als multizentrische, internationale Studien angelegt. In beiden Studien waren Zentren aus Deutschland und anderen europäischen Ländern wie z. B. Frankreich beteiligt. Aus Sicht des pU ist die regionale Übertragbarkeit der Ergebnisse der Einzelstudien – und damit auch der Ergebnisse des indirekten Vergleichs – auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet.

Beide Studien zeigen ein homogenes Set patientenrelevanter Endpunkte. Der ESS-Score und die Verträglichkeit der untersuchten Therapie anhand der Art und Häufigkeit von UE wurde in beiden Studien mit vergleichbarer Operationalisierung erhoben. Der klinisch relevante Endpunkt Schlaflatenzzeit war in beiden Studien als primärer Endpunkt definiert. Da sich die Operationalisierung des Endpunktes Schlaflatenzzeit zwischen den Studien unterschied (20 min MWT in OMC-SXB-22 vs. 40 min MWT in 14-002), wurde dies im Rahmen der Analysen zum indirekten Vergleich berücksichtigt, indem die Operationalisierung des Endpunktes 40 min MWT der Studie 14-002 basierend auf patientenindividuellen Daten dem 20 min MWT angeglichen wurde. Der indirekte Vergleich wurde mit den Ergebnissen der Gruppe JZP-110 kombiniert (75 mg JZP-110 und 150 mg JZP-110) durchgeführt, um einen fairen Vergleich zu Moadfinil zu ermöglichen. Modafinil wurde in der Studie OMC-SXB-22 in einer Dosierung von 200-600 mg verabreicht, wobei die durchschnittliche Dosierung nicht angegeben worden ist.

Es liegt ein methodisch adäquat durchgeführter adjustierter indirekter Vergleich vor. Hinsichtlich des Brückenkomparators, der Studiendauer, der Studienpopulation und der Operationalisierung der patientenrelevanten Endpunkte ESS und Sicherheit sind die Studien hinreichend vergleichbar. Wesentliche Unterschiede bestehen in den Baseline-Werten der Tagesschläfrigkeit (ESS und MWT), da die Probanden der Studie OMC-SXB-22 vorbehandelt waren und keine echte wash out Phase stattfand. Angesichts der Tatsache, dass die Studie OMC-SXB-22 die einzig verfügbare Evidenz darstellt, welche die Wirksamkeit von Modafinil getrennt für Probanden ohne Kataplexie untersuchte, ist es aus Sicht des pU adäquat einen indirekten Vergleich zu Solriamfetol durchzuführen. Die Bewertung erfolgt unter Einbezug der möglichen Verzerrung der zugrundeliegenden Studien.

Aufgrund der adäquaten Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches über einen vergleichbaren Brückenkomparator nach Bucher et al wird hinsichtlich der Beleglage ein Anhaltspunkt abgeleitet.

Zusätzlich zur Bewertung des Nutzens von Solriamfetol bei der Teilpopulation der Patienten ohne Kataplexie wird die Gesamtpopulation im Vergleich zur zVT Pitolisant betrachtet. Pitolisant erscheint hier als Komparator adäquat, da Pitolisant als einziger Wirkstoff als zVT in beiden Teilpopulationen bestimmt worden ist.

Da für den Vergleich von Solriamfetol gegenüber der zVT Pitolisant keine direkt vergleichenden Studien über die systematische Literaturrecherche identifiziert werden konnten, wurde zur Bewertung des Zusatznutzens ebenfalls ein adjustierter indirekter Vergleich (nach Bucher et al. 1997) über den Brückenkomparator Placebo berechnet und vorgelegt.

Der indirekte Vergleich basierte auf den Phase 3 RCTs 14-002, Harmony I und Harmony Ibis. Der pU ist Sponsor der Studie 14-002. Die Studien OMC-SXB-22 Harmony I und Harmony Ibis wurde durch die systematische Literaturrecherche identifiziert. Das Verzerrungspotential für die drei Studien auf Studienebene wurde als niedrig bewertet. Für die patientenrelevanten

Endpunkte ESS-Score, Schlaflatenzzeit und Sicherheit wurde das Verzerrungspotential zudem auf Endpunktebene bewertet. Die Bewertung ergab eine Einstufung auf ein niedriges Verzerrungspotential für die Wirksamkeitsendpunkte und die Sicherheit.

Wie bereits erwähnt, besteht eine der Voraussetzungen für einen indirekten Vergleich nach Bucher et al. 1997 in der Vergleichbarkeit der Behandlung über den Brückenkomparators (Placebo). In beiden Studien wurden die Studienmedikamente so verblindet, dass eine Unterscheidung von Placebo und Verum nicht möglich war. Es wurde jeweils die gleiche Dosis Placebo und des Wirkstoffs verabreicht.

In beiden Studien wurden ausschließlich Erwachsene Probanden mit oder ohne Kataplexie eingeschlossen, welche eine Diagnose nach Kriterien des ICSD hatten. Die Randomisierung der Studie 14-002 war stratifiziert nach An- oder Abwesenheit von Kataplexie. Die Studien zu Pitolisant wiesen keine Stratifizierung auf.

Hinsichtlich der Baseline-Krankheitscharakteristika wiesen die Populationen der Studien 14-002, Harmony I und Harmony Ibis eine hohe Ähnlichkeit auf. In der Studie 14-002 lag der Baseline-ESS Wert etwas niedriger als in den Pitolisant-Studien mit 17,3 (SD 2,86) Punkten in der Placebo-Gruppe, 17,3 (SD 3,53) Punkten in der 75 mg JZP-110 Gruppe und 17,0 (SD 3,55) Punkten in der 150 mg JZP-110 Gruppe. In der Harmony I Studie lag der ESS-Wert zu Beginn der Studie bei 18,9 (SD 2,5) Punkten bzw. bei 17,8 (SD 2,5) Punkten in der Placebo Gruppe respektive der Pitolisant Gruppe und in der Harmony Ibis Studie betrug der ESS-Wert 18,2 (SD 2,3) Punkte bzw. 18,2 (SD 2,4 Punkte) in der Placebo respektive der Pitolisant Gruppe.

Bei der Studienplanung wurden beide RCTs als multizentrische, internationale Studien angelegt. In beiden Studien waren Zentren aus Deutschland und anderen europäischen Ländern wie z. B. Frankreich beteiligt. Aus Sicht des pU ist die regionale Übertragbarkeit der Ergebnisse der Einzelstudien – und damit auch der Ergebnisse des indirekten Vergleichs – auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet.

Beide Studien zeigen ein homogenes Set patientenrelevanter Endpunkte. Der ESS-Score, der MWT und die Verträglichkeit der untersuchten Therapie anhand der Art und Häufigkeit von UE wurde in beiden Studien mit vergleichbarer Operationalisierung erhoben. Der klinisch relevante Endpunkt Schlaflatenzzeit war in beiden Studien als Endpunkt definiert. Der indirekte Vergleich wurde mit den Ergebnissen der einzelnen JZP-110 Dosierungen (75 mg JZP-110 und 150 mg JZP-110) gegenüber der Meta-Analyse der Pitolisant Studien Harmony I und Harmony Ibis durchgeführt. Pitolisant wurde in der Studie Harmony I und Harmony Ibis in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen in einer Dosis von 10-40 mg (Harmony I) oder 5-20 mg verabreicht. Da die Patienten auf eine individuelle Dosis eingestellt wurden, und damit der Schweregrad der Erkrankung beachtet wurde, während JZP-110 in einer festen Dosis unabhängig vom Schweregrad verabreicht wurde, ist es aus Sicht des pU adäquat, die einzelnen JZP-110 Dosierungen mit der gepoolten Pitolisant-Dosis zu vergleichen.

Zusammenfassend liegt ein methodisch adäquat durchgeführter adjustierter indirekter Vergleich vor. Hinsichtlich des Brückenkomparators, der Studiendauer, der Studienpopulation

und der Operationalisierung der Endpunkte ESS, Schlaflatenzzeit mittels MWT und Sicherheit sind die Studien hinreichend vergleichbar. Hinsichtlich der Beleglage wird ein Anhaltspunkt abgeleitet.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Population der Narkolepsie-Patienten ohne Kataplexie

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Solriamfetol in der Population der Patienten mit übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie. Für diese Population wurde vom G-BA die zVTs Modafinil oder Pitolisant bestimmt. Als zVT für diese Population wurde Modafinil gewählt.

Da keine direkt vergleichenden Studien vorliegen, wurde ein indirekter Vergleich nach Bucher et al. 1997 durchgeführt. Für den indirekten Vergleich wurden mittels systematischer Literaturrecherche die RCTs 14-002 (Solriamfetol vs. Placebo) und OMC-SXB-22 (Modafinil vs. Placebo) identifiziert. Für die verfügbaren Endpunkte aus den Bereichen Morbidität und Sicherheit wurde ein indirekter Vergleich berechnet und im Dossier präsentiert

In Tabelle 4.4-1 ist eine Übersicht der Ergebnisse der Endpunkte aus dem indirekten Vergleich einsehbar.

Morbidität

In der Kategorie Morbidität ergeben sich im patientenrelevanten Endpunkt ESS keine signifikanten Unterschiede im indirekten Vergleich zwischen Solriamfetol und Modafinil. Solriamfetol ist numerisch Modafinil überlegen.

Der klinisch relevante Endpunkt Schlaflatenzzeit mittels 20 min MWT zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im indirekten Vergleich mit einer Differenz von 2,06 (95 KI -0,74, 4,86). Es ist aber zu erkennen, dass Solriamfetol numerisch überlegen ist in der Verlängerung der Schlaflatenzzeit. Zudem erreichen die mit JZP-110 behandelten Probanden zu Studienende nahezu einen Normalwert in der Schlaflatenzzeit mit einem Mittelwert von 11,04 (SD 5,8) Minuten mit JZP-110 75 mg und 13,31 (SD 6,10) Minuten mit 150 mg JZP-110). Der Normalbereich wird beim 20 min MWT ab einer Schlaflatenzzeit von 13,5 Minuten erreicht [6].

Sicherheit

Der Vergleich des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse zeigte eine signifikant höhere Rate bei „jegliche UE“ für Solriamfetol im indirekten Vergleich zu Modafinil. In den häufig auftretenden UEs wie Übelkeit, Kopfschmerzen oder Schwindel ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Wirkstoffen. Hinsichtlich der Bewertung des beobachteten Effekts bei „jeglichen UEs“ muss in die Betrachtung die Vorbehandlung der Patienten in der Studie OMC-SXB-22 mit einbezogen werden. Die eingeschlossenen Patienten, die Modafinil erhielten, waren vor Studienstart auf einer stabilen Dosis Modafinil eingestellt (mind. 1 Monat, insgesamt 3-monatige Einnahme vor Studienstart) [7]. Von Golicki et al. 2010

wird in einem systematischen Review von 9 RCTs zu Modafinil berichtet, dass unter Modafinil-Behandlung ein höheres Risiko für einen Studienabbruch im Vergleich zu Placebo assoziiert war mit einem RR = 2,06 (95 % KI 0,84, 5,10). Außerdem trat signifikant häufiger das UE Übelkeit unter Modafinil-Behandlung vs. Placebo auf (RR 2,84, 95 % KI 1,44, 5,57) [8]. Da die Patienten in der Studie OMC-SXB-22 bereits 1 Monat stabil auf eine Dosis Modafinil eingestellt waren, kann angenommen werden, dass nur solche Patienten, welche die Medikation vertragen und wenige/keine UE erleiden, in die Studie eingeschlossen waren. Daher ist der hier zu berichtende Nachteil von Solriamfetol vs. Modafinil unter diesem Aspekt zu relativieren: zum einen kann nicht beurteilt werden, ob es zuvor zu Studienabbrüchen unter Modafinil gekommen war, zum anderen treten die UEs eher zu Beginn der Behandlung auf. Die UEs der Studie 14-002 sind im Wesentlichen von Grad 1-2. Daher kann der Unterschied zwischen Solriamfetol und Modafinil als nicht patientenrelevant bewertet werden. Es wird aufgrund der leichten Symptomatik und der potenziell hoch verzerrten Ergebnisse aus der Studie OMC-SXB-22 kein Schaden unter Solriamfetol abgeleitet.

Zusammenfassung

Aus Sicht des pU ist die Datenlage zu Modafinil für die Population der Narkolepsie Patienten ohne Kataplexie zurzeit nicht ausreichend, um eine abschließende Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol gegenüber der zVT Modafinil in adäquater Form vorzunehmen. Die einzig verfügbare Evidenz zu dieser Population stellt die Studie von Black et al. 2016 dar, welche aber Patienten einschloss, die vorbehandelt waren. Dies ist in die Bewertung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs mit einzubeziehen. Solriamfetol zeigt im indirekten Vergleich in den Wirksamkeitsendpunkten ESS und MWT eine numerische Überlegenheit gegenüber Modafinil.

Es ergibt sich aufgrund der Limitationen der Methodik des indirekten Vergleiches kein Zusatznutzen von Solriamfetol im Vergleich zur zVT und nicht aufgrund einer geringeren Wirksamkeit. Im deskriptiven Vergleich wird dies deutlich. Im Vergleich der komb. Dosis JZP-110 vs. Placebo verbessert sich die ESS zu Woche 8 signifikant um - 2,3 Punkte (95 % KI -4,5, - 0,2, p = 0,0367), während mit Modafinil im Vergleich zu Placebo eine minimale Reduktion um - 0,5 Punkte (95 % KI -3,91, 2,91; p = 0,775) im gleichen Zeitraum erreicht wurde. Daher wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet.

Die Ergebnisse aus den Wirksamkeitsendpunkten der Langzeitstudie 14-005 sind in die Bewertung mit einzubeziehen. Die Ergebnisse des ESS und PGIc zeigen, dass die positive Wirkung von Solriamfetol auf die Reduktion der EDS über ein Jahr erhalten bleibt und die Patienten nahezu Normalwerte der EDS (gemessen am ESS) erreichen. Dies ist unter Behandlung mit Modafinil nicht der Fall. So betrugen die Baseline-Werte der Probanden der Studie OMC-SXB-22 trotz Behandlung im Durchschnitt 13,7 Punkte (SD 4,9) und veränderten sich bis zum Ende der Studie in den beiden Gruppen Placebo (MD +0,8) und Modafinil (MD +0,3) kaum.

Zudem ist das gute Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Solriamfetol hervorzuheben. Zu Beginn der Therapie (siehe Ergebnisse Studie 14-002) ergeben sich häufig die Nebenwirkungen wie Übelkeit und Kopfschmerzen, die aber nicht signifikant häufiger auftreten als mit Placebo (innerhalb der Studie 14-002) oder im indirekten Vergleich mit Modafinil.

Die Ergebnisse der Langzeitstudie bestätigen die gute Verträglichkeit und Sicherheit, da die zu Beginn häufig auftretenden UEs über diesen längeren Zeitraum nicht in relevanter Inzidenz auftreten. Zudem treten TEAEs von besonderem Interesse, wie psychiatrische Erkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen und Hypersensitivitätsereignisse unter Behandlung mit Solriamfetol nicht signifikant häufiger auf als mit Placebo. Ein gehäuftes Auftreten von psychiatrischen UEs (Nervosität, Insomnie, Angst, Depression, Denkstörungen, Verwirrtheit, Reizbarkeit) und Hypersensitivitätsereignissen wird unter Behandlung mit Armodafinil / Modafinil berichtet [11, 12].

Tabelle 4.4-1: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich Solriamfetol vs. Modafinil (Population Patienten ohne Kataplexie)

Endpunkt	**Solriamfetol vs. Modafinil Effektschätzer (95 % KI)**	**Ableitung des Ausmaßes**
Morbidität		
ESS-Gesamtscore	MD -1,80 (-5,83, 2,23)	Nicht quantifizierbar
Schlaflatenzzeit mittels 20 min MWT	MD 2,06 (-0,74, 4,86)	Primärer Endpunkt Nicht belegt
Sicherheit		
UEs	Jegliches UE RR = 0,52 (0,31, 0,87). Für alle weiteren UEs kein signifikanter Unterschied im RR	Kein Schaden
ESS = Epworth Sleepiness Scale; MD = Mittlere Differenz; MWT = Maintenance of Wakefulness Test; RR = Relatives Risiko; UE = Unerwünschtes Ereignis		

Gesamtpopulation der Narkolepsie-Patienten (mit oder ohne Kataplexie)

Im vorliegenden Dossier wurde zusätzlich zur Teilpopulation der Narkolepsie-Patienten ohne Kataplexie auch der Nutzen und Zusatznutzen von Solriamfetol für die Gesamtpopulation der Narkolepsie-Patienten (mit oder ohne Kataplexie) betrachtet. Solriamfetol besitzt eine Zulassung in der Indikation Verbesserung der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie). Interaktionstests der maßgeblich für die Nutzenbewertung herangezogenen RCT 14-002 zeigen, dass keine Effektmodifikation der jeweiligen Subgruppen mit oder ohne Kataplexie auf die ko-primären Wirksamkeitsendpunkte ESS und MWT vorliegt.

Der G-BA hat im Beratungsgespräch eine Unterteilung der Gesamtpopulation in die Teilpopulationen Narkolepsie mit Kataplexie und Narkolepsie ohne Kataplexie vorgenommen und jeweils eine zVT bestimmt. Als zVT für beide Teilpopulationen wurde Pitolisant angegeben. Für Pitolisant konnten mittels systematischer Literaturrecherche 2 RCTs identifiziert werden, welche die Gesamtpopulation der Narkolepsie-Patienten (mit oder ohne Kataplexie) untersucht und 1 RCT welche Narkolepsie-Patienten mit Kataplexie untersucht. In den identifizierten Quellen zu den Studien mit der Gesamtpopulation wurden keine vollständigen Analysen zu den Teilpopulationen präsentiert. Daher kann kein Vergleich der jeweiligen Teilpopulationen vorgenommen werden.

Aus Sicht des pU ist es aufgrund der gemeinsamen zVT der beiden Teilpopulationen und aufgrund der Tatsache der nicht vorliegenden Effektmodifikation der Teilpopulationen in der Studie 14-002 adäquat, einen indirekten Vergleich zwischen Solriamfetol und Pitolisant basierend auf den Ergebnissen der Gesamtpopulation vorzunehmen.

Für den adjustierten indirekten Vergleich wurden die Studien 14-002, Harmony I und Harmony Ibis herangezogen. Der indirekte Vergleich erfolgte über den Brückenkomparator Placebo nach Bucher et al. 1997. Für die verfügbaren Endpunkte aus den Bereichen Morbidität und Sicherheit wurde ein indirekter Vergleich berechnet und im Dossier dargestellt. Hierzu wurden die Ergebnisse aus den Pitolisant-Studien aufgrund einer ausreichenden Homogenität der Studien in einer Meta-Analyse zusammengefasst und gegenüber der einzelnen Solriamfetol-Dosierungen 75 mg und 150 mg JZP-110 verglichen. Diesem Ansatz wurde gefolgt, da die Patienten in den Pitolisant-Studien individuell in Abhängigkeit von dem Ansprechen auf eine über 3 Wochen auf eine Dosis eingestellt wurden und diese für 5 Wochen beibehielten, während in den Solriamfetol-Studien eine feste Dosis über den gesamten Studienzeitraum verabreicht worden ist.

In Tabelle 4.4-2 ist eine Übersicht der Ergebnisse der Endpunkte aus dem indirekten Vergleich einsehbar.

Morbidität

In der Kategorie Morbidität ergeben sich im patientenrelevanten Endpunkt ESS keine signifikanten Unterschiede im indirekten Vergleich zwischen Solriamfetol 150 mg vs. Pitolisant (MD -0,51, 95 % KI -2,84, 1,82) und Solriamfetol 75 mg vs. Pitolisant (MD 1,19, 95 % KI -1,14, 3,52). Die Wirkstoffe zeigen eine vergleichbare Wirksamkeit in der Reduktion der EDS.

Unterschiede zwischen den beiden Behandlungen haben sich beim primären Endpunkt MWT ergeben. Im klinisch relevanten Endpunkt Schlaflatenzzeit mittels 40 min MWT zeigte der indirekte Vergleich von Solriamfetol 150 mg vs. Pitolisant einen signifikanten Vorteil zugunsten von Solriamfetol. Die Operationalisierung der Endpunkte unterschied sich im Zeitpunkt der Endpunkterhebung. Für Solriamfetol lagen Ergebnisse zu Woche 12 und Woche 4 vor, für Pitolisant Ergebnisse zu Woche 8. Daher wurden als Hauptanalyse die Ergebnisse zu Woche 12 (Solriamfetol) mit den Ergebnissen zu Woche 8 (Pitolisant) herangezogen und als Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse zu Woche 4 (Solriamfetol) mit den Ergebnissen zu Woche 8 (Pitolisant) verglichen. Die Primäranalyse ergab für den Vergleich 150 mg JZP-110 vs. Pitolisant eine signifikante mittlere Differenz von 4,90 Minuten (95 % KI 0,92, 8,88). Die Sensitivitätsanalyse bestätigte das Ergebnis. Damit verlängert Solriamfetol die Schlaflatenzzeit signifikant gegenüber als Pitolisant. Der MWT ist als klinisch relevanter Endpunkt für die Fähigkeit Wachzubleiben in der Schlafmedizin anerkannt und wurde in den Solriamfetol-Studien als primärer Endpunkt und den Pitolisant-Studien als sekundärer Endpunkt erhoben. Subjektiv wird die Einschlafneigung unter kontrollierten Bedingungen wiederholt gemessen. Dieser Test wird standardmäßig in der Diagnostik der Narkolepsie und zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Behandlung von Erkrankungen, die mit übermäßiger Schläfrigkeit assoziiert ist, eingesetzt [9, 10]. Die Probanden in der Studie 14-002 erreichten bereits zu Woche 4 eine Schlaflatenzzeit von im Mittel 16,33 Minuten (SD 11,38) mit 150 mg JZP-110 und 12,02 (SD 9,61) mit 75 mg JZP-110 sowie zu Studienende (Woche 12) eine Schlaflatenzzeit von im Mittel 17,67 Minuten (SD 12,78) mit 150 mg JZP-110 und mit 75 mg JZP-110 12,69 Minuten (SD 10,37). Im Bereich von 19,2 Minuten – 40 Minuten liegt der Normalwert der Schlaflatenzzeit, erhoben mittels 40 min MWT [6]. Damit wird mit Solriamfetol 150 mg eine Verbesserung des MWT auf nahezu einen Normalwert erreicht. Die positiven Resultate zeigen einen Vorteil von Solriamfetol gegenüber Pitolisant bei dem klinisch relevanten Endpunkt MWT. Daher wird ein geringer Zusatznutzen basierend auf den Ergebnissen des indirekten Vergleichs abgeleitet.

Sicherheit

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurde eine umfassende Analyse der aufgetretenen UEs vorgenommen. Die Betrachtung der Gesamtrate der TEAEs, der schweren UEs und der häufigsten UEs nach SOK und PT ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen Solriamfetol und Pitolisant. Daher kann kein Schaden oder Nutzen für Solriamfetol abgeleitet werden.

Zusammenfassung

Aus Sicht des pU ist aus dem indirekten Vergleich zu Pitolisant ein geringer Zusatznutzen basierend auf den Ergebnissen aus dem klinisch relevanten Wirksamkeitsendpunkt Schlaflatenzzeit mittels 40 min MWT abzuleiten. Zudem zeigte Solriamfetol im indirekten Vergleich zu Pitolisant eine vergleichbare Wirksamkeit in der Reduktion des ESS-Scores und keinen Schaden oder Nutzen hinsichtlich der Nebenwirkungen.

Außerdem sind die vorliegenden Daten zur Langzeitwirksamkeit von Solriamfetol für die Gesamtpopulation der Narkolepsie-Patienten (mit oder ohne Kataplexie) aus der Studie 14-005 heranzuziehen (siehe CSR Studie 14-005 und Malhotra et al. 2019 [13]). Die Ergebnisse der Langzeitstudie bestätigen die gute Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Solriamfetol. Der ESS-Score der Narkolepsie-Patienten verbessert sich nahezu in den Normbereich von unter 10 Punkten und bleibt konstant erhalten. Zudem berichtet ein Großteil der Patienten über eine deutliche Verbesserung gemessen am PGIc. Hinsichtlich der Verträglichkeit zeigt sich in der Langzeitstudie, dass die zu Beginn häufig berichteten UEs über diesen längeren Zeitraum nicht in relevanter Inzidenz gemeldet wurden.

Tabelle 4.4-2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich Solriamfetol vs. Pitolisant (Gesamtpopulation Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie)

Endpunkt	Solriamfetol 150 mg vs. Pitolisant Effektschätzer (95 % KI)	Solriamfetol 75 mg vs. Pitolisant Effektschätzer (95 % KI)	Ableitung des Ausmaßes
Morbidität			
ESS-Gesamtscore	MD -0,51 (-2,84, 1,82)	MD 1,19 (-1,14, 3,52)	Nicht belegt
Schlaflatenzzeit mittels 40 min MWT	MD 4,90 (0,92, 8,88)	MD -0,13 (-4,11, 3,85)	Primärer Endpunkt Gering
Sicherheit			
UEs	Für alle analysierten UEs kein signifikanter Unterschied im RR	Für alle analysierten UEs kein signifikanter Unterschied im RR	Nicht belegt
ESS = Epworth Sleepiness Scale; MD = Mittlere Differenz; MWT = Maintenance of Wakefulness Test; RR = Relatives Risiko; UE = Unerwünschtes Ereignis			

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des

Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4.4-3: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei Narkolepsie ohne Kataplexie	Nicht quantifizierbar
Erwachsene Patienten mit übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie)	Gering

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Indirekter Vergleich zu Modafinil

Im klinischen Studienprogramm zu Solriamfetol wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Solriamfetol durch Placebo-kontrollierte Studien nachgewiesen Für den Vergleich von Solriamfetol gegenüber der seitens des G-BA festgelegten zVT Modafinil liegt im relevanten Anwendungsgebiet keine direkt vergleichende Studie vor. Die systematische Literaturrecherche konnte keine direkt vergleichenden Studien identifizieren. Über den Brückenkomparator Placebo wurde daher ein adjustierter indirekter Vergleich berechnet, welcher für den Vergleich von Solriamfetol mit der zVT die beste verfügbare Evidenz darstellt. Dafür sind mit den Studien 14-002 (Solriamfetol vs. Placebo) und OMC-SXB-22 (Modafinil vs. Placebo) zwei RCTs verfügbar. Andere RCTs zu Modafinil, insbesondere die Zulassungsstudien, aber auch Studien, die zu Pitolisant vs. Modafinil durchgeführt wurden, schließen hauptsächlich (> 70 %) Narkolepsie-Patienten mit Kataplexie ein [26-29]. Zu der Population der Patienten ohne Kataplexie konnte einzig die RCT von Black et al. 2016 identifiziert werden [12]. Die Studie weist ein niedriges Verzerrungspotential auf und ist hinsichtlich der wesentlichen Strukturmerkmale mit der Studie 14-002 vergleichbar. Die Krankheitscharakteristika unterscheiden sich in den Studien, da die Patienten der Studie OMC-SXB-22 vorbehandelt wurden und es keine echte wash-out Phase gab. Die Patienten in dieser Studie starten mit niedrigeren Baseline-Werten der EDS als in der Studie 14-002. Da die Studie OMC-SXB-22 die einzig verfügbare Evidenz zu dieser Population darstellt, ist es aus Sicht des pU adäquat den indirekten Vergleich zu berechnen.

Für eine valide und methodisch korrekte Durchführung eines indirekten Vergleichs muss sichergestellt sein, dass die hierfür herangezogenen Studien in ihrem Design, ihrer Patientenpopulation sowie der Operationalisierung und Analysemethoden der patientenrelevanten Endpunkte hinreichend homogen sind.

Die beiden Studien für den indirekten Vergleich von Solriamfetol gegen die seitens des G-BA vorgegebene zVT Modafinil sind aus Sicht von Jazz Pharmaceuticals hinsichtlich der oben beschriebenen wesentlichen Merkmale hinreichend vergleichbar (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Krankheitscharakteristika äußert der pU Bedenken. Alternativ zu dem indirekten Vergleich kann Placebo für diese Population als adäquater Komparator angesehen werden, insofern die Evidenz der Studie von Black et al. als zu niedrig/ zu verzerrt angesehen wird. Placebo wäre in diesem Falle akzeptabel, da keine Evidenz zu Modafinil für die Patientenpopulation Narkolepsie ohne Kataplexie vorliegt, obgleich Modafinil eine Zulassung für alle Narkolepsie-Patienten (mit und ohne Kataplexie) mit EDS aufweist.

Indirekter Vergleich zu Pitolisant

In den klinischen Studien zu Solriamfetol wurde die Wirksamkeit und Sicherheit des Wirkstoffes in Placebo-kontrollierten doppelblinden RCTs in der Population der Narkolepsie-Patienten (mit oder ohne Kataplexie) mit übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages untersucht. Für die Nutzenbewertung wurde die Studie 14-002 herangezogen, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Solrimafetol untersuchte. Die Patienten wurden in einem 1:1:1:1 Design (Placebo, 75 mg, 150 mg und 300 mg) auf die Studienarme randomisiert, stratifiziert nach An- oder Abwesenheit von Kataplexie. Insofern ist eine Betrachtung der einzelnen Teilpopulation, die vom G-BA für die Nutzenbewertung von Solriamfetol bestimmt wurden, möglich und wird vom pU als adäquat erachtet. Jedoch zeigten Interaktionstests der Studie 14-002, dass keine Effektmodifikation durch die An- oder Abwesenheit von Kataplexien auf die primären Wirksamkeitsendpunkte MWT und ESS vorliegt.

Der G-BA hat für die Teilpopulationen Narkolepsie mit Kataplexie (NT1) und Narkolepsie ohne Kataplexie (NT2) entsprechend der Aufteilung jeweils eine zVT bestimmt – für NT1 Natriumoxybat oder Pitolisant und für NT2 Modafinil oder Pitolisant. Insofern wurde für beide Populationen Pitolisant als übereinstimmende zVT bestimmt. Das Studienprogramm zu Pitolisant umfasst 2 Phase 3 RCTs, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Pitolisant in der Population der Narkolepsie-Patienten (mit oder ohne Kataplexie) untersucht und eine Studie, die sich auf die Population mit Kataplexie fokussiert. Für die Studien, Harmony I und Harmony Ibis, welche die Gesamtpopulation betrachten, wurde keine vollständige Auswertung der Teilpopulationen mit oder ohne Kataplexie vorgenommen. Daher kann Pitolisant für die Teilpopulation ohne Kataplexie keine zVT sein, da keine Daten vorliegen.

Als zusätzlicher Ansatz zur Betrachtung der Teilpopulationen kann aufgrund der Tatsache, dass keine Effektmodifikation des Merkmals mit oder ohne Kataplexie auf die

Wirksamkeitsendpunkte von Solriamfetol vorliegt und Pitolisant für beide Teilpopulationen als zVT bestimmt wurde, ebenso ein Vergleich der Gesamtpopulation der Narkolepsie-Patienten (mit oder ohne Kataplexie) gegenüber der zVT Pitolisant vorgenommen werden.

Da das Studienprogramm zu Solriamfetol auf Placebo-kontrollierten Studien basiert, ist ein Vergleich zur zVT Pitolisant nur über eine adjustieren indirekten Vergleich nach Bucher et al. 1997 möglich. Als Brückenkomparator dient Placebo. Andere Brückenkomparatoren standen nicht zur Verfügung.

In der systematischen Literaturrecherche wurden die zwei bereits genannten RTCs zu Pitolisant identifiziert, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Pitolisant in der Gesamtpopulation der Narkolepsie-Patienten (mit oder ohne Kataplexie) gegenüber der Komparatoren Modafinil und Pitolisant untersucht. Damit konnte ein indirekter Vergleich zu Solriamfetol über den Brückenkomparator Placebo vorgenommen werden.

Für eine valide und methodisch korrekte Durchführung eines indirekten Vergleichs muss sichergestellt sein, dass die hierfür herangezogenen Studien in ihrem Design, ihrer Patientenpopulation sowie der Operationalisierung und Analysemethoden der patientenrelevanten Endpunkte hinreichend homogen sind.

Die drei Studien für den indirekten Vergleich von Solriamfetol gegen die seitens des G-BA vorgegebene zVT Pitolisant sind aus Sicht von Jazz Pharmaceuticals hinsichtlich der oben beschriebenen wesentlichen Merkmale hinreichend vergleichbar (siehe Abschnitt 4.3.2.2.2.1).

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.4) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Im Studienprogramm zu Solriamfetol wurde die Langzeitwirksamkeit und Sicherheit in der Open-Label Phase 3 Studie 14-005 untersucht. Diese Studie umfasste eine Dauer von mind. 52 Wochen und schloss 226 Narkolepsie-Patienten ein, die an einer der Vorläuferstudien (u. a. 14 002, ADX-N05-202) teilgenommen hatten. Damit liegen Daten zur Langzeitwirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol in der gesamten Studienpopulation vor, welche die Evidenz aus der 12-wöchigen Studie 14-002 untermauern.

Das Design der Studie eröffnete die Möglichkeit den Probanden, welche in der Vorläuferstudie zu Placebo randomisiert waren, auch den Erhalt des Medikaments. Damit wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol an der gesamten Studienpopulation der Vorläuferstudien nachgewiesen.

In der Studie 14-005 war keine Kontrollintervention eingeschlossen; es wurde eine 2-wöchige randomisierte Placebo-kontrollierte Absetzungs-Phase durchgeführt, um die Evidenz für die langfristige Wirksamkeit von Solriamfetol zur Behandlung von übermäßiger Schläfrigkeit in Verbindung mit Narkolepsie zu gewährleisten.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 0). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) soll ausreichend begründet

[17] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[18] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[19] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[20] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. IQWiG, Allgemeine Methoden Version 5.0 URL: https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html, [Aufgerufen am: 01.01.2019]. 2017

2. Jazz Pharmaceuticals Inc., Clinical Study Report 14-002 - A Twelve-week, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Parallel-group, Multicenter Study of the Safety and Efficacy of JZP-110 [(R)-2-amino-3-phenylpropylcarbamate hydrochloride] in the Treatment of Excessive Sleepiness in Subjects with Narcolepsy.[Aufgerufen am: 30.05.2019]. 2017

3. Jazz Pharmaceuticals Inc, Clinical Study Report 14-005 - A Long-Term Safety and Maintenance of Efficacy Study of JZP-110 [(R)-2-Amino-3-Phenylpropylcarbamate Hydrochloride] in the Treatment of Excessive Sleepiness in Subjects with Narcolepsy or Obstructive Sleep Apnea.[Aufgerufen am: 30.07.2019]. 2018

4. Bucher, H. C., Guyatt, G. H., Griffith, L. E., Walter, S. D. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-91.

5. EMA, EPAR Wakix; Procedure No. EMEA/H/C/002616/0000 URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/wakix-epar-public-assessment-report_en.pdf, [Aufgerufen am: 04.10.2019]. 2015

6. Doghramji, K., Mitler, M. M., Sangal, R. B., Shapiro, C., Taylor, S. et al. A normative study of the maintenance of wakefulness test (MWT). Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1997; 103(5): 554-62.

7. Black, J., Swick, T., Bogan, R., Lai, C., Carter, L. P. Impact of sodium oxybate, modafinil, and combination treatment on excessive daytime sleepiness in patients who have narcolepsy with or without cataplexy. Sleep Med 2016; 24: 57-62.

8. Golicki, D., Bala, M. M., Niewada, M., Wierzbicka, A. Modafinil for narcolepsy: systematic review and meta-analysis. Med Sci Monit 2010; 16(8): Ra177-86.

9. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin, S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. URL: https://www.dgsm.de/downloads/akkreditierung_ergebnisqualitaet/S3-Leitlinie_Nicht_erholsamer_Schlaf-Schlafstoerungen.pdf, [Aufgerufen am: 5.11.2019]. 2009

10. Littner, M. R., Kushida, C., Wise, M., Davila, D. G., Morgenthaler, T. et al. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. Sleep 2005; 28(1): 113-21.

11. Teva, NUVIGIL - Prescribing information Reference ID: 4052668. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021875s023lbl.pdf, [Aufgerufen am: 26.03.2020]. 2017

12. Teva, Fachinformation Modafinil. URL: https://www.fachinfo.de, [Aufgerufen am: 04.10.2019]. 2015

13. Malhotra, A., Shapiro, C., Pepin, J. L., Hedner, J., Ahmed, M. et al. Long-term study of the safety and maintenance of efficacy of solriamfetol (JZP-110) in the treatment of excessive sleepiness in participants with narcolepsy or obstructive sleep apnea. Sleep 2019.

14. Rodenbeck, A., Geisler, P., Schulz, H. III-4.2.1 Internationale Klassifikation von Schlafstörungen, 3. Version (ICSD-3). In: Schulz, H., Geisler, P., Rodenbeck, A., editors.: Kompendium Schlafmedizin. Springer. 2014.

15. Sateia, M. J. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. Chest 2014; 146(5): 1387-1394.

16. Deutsche Gesellschaft für Neurologie - S1 Leitlinie, Narkolepsie. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-056l_S1_Narkolepsie_2012_abgelaufen.pdf, [Aufgerufen am: 5.11.2019]. 2012

17. Khatami, R., Luca, G., Baumann, C. R., Bassetti, C. L., Bruni, O. et al. The European Narcolepsy Network (EU-NN) database. J Sleep Res 2016; 25(3): 356-64.

18. Nishino, S., Okuro, M., Kotorii, N., Anegawa, E., Ishimaru, Y. et al. Hypocretin/orexin and narcolepsy: new basic and clinical insights. Acta Physiol (Oxf) 2010; 198(3): 209-22.

19. Kallweit, U., Bassetti, C. L. Pharmacological management of narcolepsy with and without cataplexy. Expert Opin Pharmacother 2017; 18(8): 809-817.

20. Peacock, J., Benca, R. M. Narcolepsy: clinical features, co-morbidities & treatment. Indian J Med Res 2010; 131: 338-49.

21. Thorpy, M. J., Hiller, G. The Medical and Economic Burden of Narcolepsy: Implications for Managed Care. Am Health Drug Benefits 2017; 10(5): 233-241.

22. Thorpy, M. J., Krieger, A. C. Delayed diagnosis of narcolepsy: characterization and impact. Sleep Med 2014; 15(5): 502-7.

23. Gemeinsamer Bundesausschuss, Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-065, Solriamfetol zur Behandlung der exzessiven Schläfrigkeit [Aufgerufen am: 24.07.2019]. 2019

24. Randomized trial of modafinil for the treatment of pathological somnolence in narcolepsy. US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. Ann Neurol 1998; 43(1): 88-97.

25. Randomized trial of modafinil as a treatment for the excessive daytime somnolence of narcolepsy: US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. Neurology 2000; 54(5): 1166-75.

26. Dauvilliers, Y., Bassetti, C., Lammers, G. J., Arnulf, I., Mayer, G. et al. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. The Lancet. Neurology 2013; 12(11): 1068-75.

27. Kollb-Sielecka, M., Demolis, P., Emmerich, J., Markey, G., Salmonson, T. et al. The European Medicines Agency review of pitolisant for treatment of narcolepsy: summary of the scientific assessment by the Committee for Medicinal Products for Human Use. Sleep Med 2017; 33: 125-129.

28. ClinicalTrails.gov, Effects of BF2.649 in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01587417/full, [Aufgerufen am: 01.04.2020]. 2012

29. Szakacs, Z., Dauvilliers, Y., Mikhaylov, V., Poverennova, I., Krylov, S. et al. Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet. Neurology 2017; 16(3): 200-207.

30. Gemeinsamer Bundesausschuss, Nutzenbewertung 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 URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1657/2016-08-01_Nutzenbewertung-G-BA_Pitolisant-D-250.pdf, [Aufgerufen am: 28.11.2018]. 1.11.2016

31. Overeem, S., Mignot, E., van Dijk, J. G., Lammers, G. J. Narcolepsy: clinical features, new pathophysiologic insights, and future perspectives. J Clin Neurophysiol 2001; 18(2): 78-105.

32. American Academy of Sleep Medicine, International classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and coding manual. [Aufgerufen am: 05.03.2019]. 2001

33. Daniels, E., King, M. A., Smith, I. E., Shneerson, J. M. Health-related quality of life in narcolepsy. J Sleep Res 2001; 10(1): 75-81.

34. Raggi, A., Plazzi, G., Ferri, R. Health-Related Quality of Life in Patients With Narcolepsy: A Review of the Literature. J Nerv Ment Dis 2019; 207(2): 84-99.

35. Johns, M. Rethinking the assessment of sleepiness. Sleep Med Rev 1998; 2(1): 3-15.

36. Johns, M., Hocking, B. Daytime sleepiness and sleep habits of Australian workers. Sleep 1997; 20(10): 844-9.

37. Parkes, J. D., Chen, S. Y., Clift, S. J., Dahlitz, M. J., Dunn, G. The clinical diagnosis of the narcoleptic syndrome. J Sleep Res 1998; 7(1): 41-52.

38. Johns, M. W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep 1991; 14(6): 540-5.

39. Kendzerska, T. B., Smith, P. M., Brignardello-Petersen, R., Leung, R. S., Tomlinson, G. A. Evaluation of the measurement properties of the Epworth sleepiness scale: a systematic review. Sleep Med Rev 2014; 18(4): 321-31.

40. Johns, M. W. 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(1): 5-11.

41. Billiard, M., Bassetti, C., Dauvilliers, Y., Dolenc-Groselj, L., Lammers, G. J. et al. EFNS guidelines on management of narcolepsy. Eur J Neurol 2006; 13(10): 1035-48.

42. Rodenbeck, A. Manual der American Academy of Sleep Medicine. Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin 2013; 17(2): 122-130.

43. Mitler, M. M., Gujavarty, K. S., Browman, C. P. Maintenance of wakefulness test: a polysomnographic technique for evaluation treatment efficacy in patients with excessive somnolence. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1982; 53(6): 658-61.

44. Erman, M., Emsellem, H., Black, J., Mori, F., Mayer, G. Correlation between the Epworth Sleepiness Scale and the Maintenance of Wakefulness Test in patients with narcolepsy participating in two clinical trials of sodium oxybate. Sleep Med 2017; 38: 92-95.

45. Arand, D., Bonnet, M., Hurwitz, T., Mitler, M., Rosa, R. et al. The clinical use of the MSLT and MWT. Sleep 2005; 28(1): 123-44.

46. Wyrwich, K. W., Wolinsky, F. D. Identifying meaningful intra-individual change standards for health-related quality of life measures. J Eval Clin Pract 2000; 6(1): 39-49.

47. Scrima, L., Emsellem, H. A., Becker, P. M., Ruoff, C., Lankford, A. et al. Identifying clinically important difference on the Epworth Sleepiness Scale: results from a narcolepsy clinical trial of JZP-110. Sleep Med 2017; 38: 108-112.

48. Omachi, T. A. Measures of sleep in rheumatologic diseases: Epworth Sleepiness Scale (ESS), Functional Outcome of Sleep Questionnaire (FOSQ), Insomnia Severity Index (ISI), and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). Arthritis Care Res (Hoboken) 2011; 63 Suppl 11: S287-96.

49. Weaver, T. E., Laizner, A. M., Evans, L. K., Maislin, G., Chugh, D. K. et al. An instrument to measure functional status outcomes for disorders of excessive sleepiness. Sleep 1997; 20(10): 835-43.

50. Chasens, E. R., Ratcliffe, S. J., Weaver, T. E. Development of the FOSQ-10: a short version of the Functional Outcomes of Sleep Questionnaire. Sleep 2009; 32(7): 915-9.

51. Billings, M. E., Rosen, C. L., Auckley, D., Benca, R., Foldvary-Schaefer, N. et al. Psychometric performance and responsiveness of the functional outcomes of sleep questionnaire and sleep apnea quality of life instrument in a randomized trial: the HomePAP study. Sleep 2014; 37(12): 2017-24.

52. Rey de Castro, J., Rosales-Mayor, E., Weaver, T. E. Reliability and Validity of the Functional Outcomes of Sleep Questionnaire - Spanish Short Version (FOSQ-10SV) in Peruvian Patients With Obstructive Sleep Apnea. J Clin Sleep Med 2018; 14(4): 615-621.

53. Weaver, T., Crosby, R., Bron, M., Menno, D., Mathias, Susan, Using Multiple Anchor-based And Distribution-based Estimates To Determine The Minimal Important Difference (MID) For The FOSQ-10[Aufgerufen am: 01.03.2020]. 2018

54. Ware, J. E., Jr., Sherbourne, C. D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care 1992; 30(6): 473-83.

55. Scoggins, J. F., Patrick, D. L. The use of patient-reported outcomes instruments in registered clinical trials: evidence from ClinicalTrials.gov. Contemp Clin Trials 2009; 30(4): 289-92.

56. Becker, P. M., Schwartz, J. R., Feldman, N. T., Hughes, R. J. Effect of modafinil on fatigue, mood, and health-related quality of life in patients with narcolepsy. Psychopharmacology (Berl) 2004; 171(2): 133-9.

57. David, A., Constantino, F., dos Santos, J. M., Paiva, T. Health-related quality of life in Portuguese patients with narcolepsy. Sleep Med 2012; 13(3): 273-7.

58. Ervik, S., Abdelnoor, M., Heier, M. S., Ramberg, M., Strand, G. Health-related quality of life in narcolepsy. Acta Neurol Scand 2006; 114(3): 198-204.

59. Teixeira, V. G., Faccenda, J. F., Douglas, N. J. Functional status in patients with narcolepsy. Sleep Med 2004; 5(5): 477-83.

60. Vignatelli, L., D'Alessandro, R., Candelise, L. Antidepressant drugs for narcolepsy. Cochrane Database Syst Rev 2008(1): CD003724.

61. Vignatelli, L., Plazzi, G., Peschechera, F., Delaj, L., D'Alessandro, R. A 5-year prospective cohort study on health-related quality of life in patients with narcolepsy. Sleep Med 2011; 12(1): 19-23.

62. EuroQoL, EQ-5D-5L User Guide Version 5. URL: https://euroqol.org/wp-content/uploads/2019/09/EQ-5D-5L-English-User-Guide_version-3.0-Sept-2019-secured.pdf, [Aufgerufen am: 07.10.2019]. 2019

63. Buchholz, I., Janssen, M. F., Kohlmann, T., Feng, Y. S. A Systematic Review of Studies Comparing the Measurement Properties of the Three-Level and Five-Level Versions of the EQ-5D. Pharmacoeconomics 2018; 36(6): 645-661.

64. Janssen, M. F., Bonsel, G. J., Luo, N. Is EQ-5D-5L Better Than EQ-5D-3L? A Head-to-Head Comparison of Descriptive Systems and Value Sets from Seven Countries. Pharmacoeconomics 2018; 36(6): 675-697.

65. Rabin, R., de Charro, F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med 2001; 33(5): 337-43.

66. Dodel, R., Peter, H., Spottke, A., Noelker, C., Althaus, A. et al. Health-related quality of life in patients with narcolepsy. Sleep Med 2007; 8(7-8): 733-41.

67. DerSimonian, R., Laird, N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986; 7(3): 177-88.

68. Gartlehner, G., Moore, C. G. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. Int. J. Technol. Assess. Health Care 2008; 24(2): 170-177.

69. Sutton, A., Ades, A. E., Cooper, N., Abrams, K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. Pharmacoeconomics 2008; 26(9): 753-767.

70. Song, F., Loke, Y. K., Walsh, T., Glenny, A. M., Eastwood, A. J. et al. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

71. Salanti, G., Marinho, V., Higgins, J. P. T. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. J. Clin. Epidemiol. 2009; 62(8): 857-864.

72. Thorpy, M. J., Shapiro, C., Mayer, G., Corser, B. C., Emsellem, H. et al. A randomized study of solriamfetol for excessive sleepiness in narcolepsy. Ann Neurol 2019; 85(3): 359-370.

73. Jazz Pharmaceuticals Inc. , Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). clinicaltrials.gov NCT02348593. "Twelve-week Study of the Safety and Efficacy of JZP-110 in the Treatment of Excessive Sleepiness in Narcolepsy". URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01551767/full, [Aufgerufen am: 02.04.2020]. 2015

74. Jazz Pharmaceuticals Inc. , Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Euctr, EUCTR2014-005487-15-NL N. L. A clinical trial undertaken around the world in adult patients with excessive daytime sleepiness . These patients are randomly given a drug or an inactive drug to increase their ability to stay awake throughout the day. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01873561/full, [Aufgerufen am: 02.04.2020]. 2015

75. Emsellem, H. A., Thorpy, M. J., Lammers, G. J., Shapiro, C. M., Mayer, G. et al. Measures of functional outcomes, work productivity, and quality of life from a randomized, phase 3 study of solriamfetol in participants with narcolepsy. Sleep medicine 2020; 67: 128-136.

76. Jazz Pharmaceuticals, Inc., clinicaltrials.gov. Studienregistereintrag NCT02348593 : Twelve-week Study of the Safety and Efficacy of JZP-110 in the Treatment of Excessive Sleepiness in Narcolepsy. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02348593, [Aufgerufen am: 19.02.2020]. 2016

77. Jazz Pharmaceuticals, Inc., International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP).Studienregistereintrag NCT02348593: Twelve-week Study of the Safety and Efficacy of JZP-110 in the Treatment of Excessive Sleepiness in Narcolepsy. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02348593, [Aufgerufen am: 19.02.2020]. 2015

78. Jazz Pharmaceuticals, Inc, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Studienregistereintrag EUCTR2014-005487-15-DE. A clinical trial undertaken around the world in adult patients with excessive daytime sleepiness . These patients are randomly given a drug or an inactive drug to increase their ability to stay awake throughout the day. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005487-15, [Aufgerufen am: 19.02.2020]. 2015

79. Jazz Pharmaceuticals, Inc., EU Clinical Trials Register.Studienregistereintrag EUCTR2014-005487-15: A Twelve-week, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Parallel-group, Multicenter Study of the Safety and Efficacy of JZP-110 [(R)-2-amino-3-phenylpropylcarbamate hydrochloride] in the Treatment of Excessive Sleepiness in Subjects with Narcolepsy. . URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-005487-15/DE, [Aufgerufen am: 19.02.2020]. 2015

80. Jazz Pharmaceuticals, Inc., PharmNet.Bund. A Twelve-week, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Parallel-group, Multicenter Study of the Safety and Efficacy of JZP-110 [(R)-2-amino-3-phenylpropylcarbamate hydrochloride] in the Treatment of Excessive Sleepiness in Subjects with Narcolepsy URL: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__, [Aufgerufen am: 19.02.2020]. 2015

81. Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd., Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Sunosi. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200116146818/anx_146818_de.pdf, [Aufgerufen am: 27.01.2020]. 2020

82. Bioprojet Pharma SARL Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Pitolisant. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1656/2016-07-28_Modul4A_Pitolisant.pdf, [Aufgerufen am: 19.02.2020]. 2016

83. McHorney, C. A., Ware, J. E., Jr., Raczek, A. E. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. Med Care 1993; 31(3): 247-63.

84. Hays, R. D., Morales, L. S. The RAND-36 measure of health-related quality of life. Ann Med 2001; 33(5): 350-7.

85. Jazz Pharmaceuticals Inc. , Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). clinicaltrials.gov NCT 00066170 Trial Comparing Effects of Xyrem Taken Orally and Modafinil With Placebo in Treating Daytime Sleepiness in Narcolepsy. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01509424/full, [Aufgerufen am: 02.04.2020]. 2003

86. Black, J., Houghton, W. C. Sodium oxybate improves excessive daytime sleepiness in narcolepsy. Sleep 2006; 29(7): 939-46.

87. Jazz Pharmaceuticals, Inc., clinicaltrials.gov. Studienregistereintrag NCT00066170: Trial Comparing Effects of Xyrem Taken Orally and Modafinil With Placebo in Treating Daytime Sleepiness in Narcolepsy. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00066170, [Aufgerufen am: 20.02.2020]. 2011

88. Jazz Pharmaceuticals, Inc., International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP).Studienregistereintrag NCT00066170 Trial Comparing Effects of Xyrem Taken Orally and Modafinil With Placebo in Treating Daytime Sleepiness in Narcolepsy. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00066170, [Aufgerufen am: 20.02.2020]. 2017

89. The Cochrane Collaboration, Imputing standard deviations for changes from baseline URL: https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_16/16_1_3_2_imputing_standard_deviations_for_changes_from_baseline.htm, [Aufgerufen am: 10.03.2020]. 2011

90. Cochrane Database od Systematic Reviews Homepage, Higgins JPT, T. J., Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA. Cochrane Handbook for systematic reviews of inteventions. Version 6.0. URL: www.training.cochrane.org/handbook., [Aufgerufen am: 10.03.2020]. 2019

91. Buttner, M., Walder, B., von Elm, E., Tramer, M. R. Is low-dose haloperidol a useful antiemetic?: A meta-analysis of published and unpublished randomized trials. Anesthesiology 2004; 101(6): 1454-63.

92. Bioprojet, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). EUCTR2010-019687-36-AT Assessment of the effects of BF2.649 in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01818720/full, [Aufgerufen am: 17.04.2020]. 2010

93. Bioprojet, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). clinicaltrials.gov. NCT01067222.Efficacy and Safety Study of BF2.649 in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02019909/full, [Aufgerufen am: 17.04.2020]. 2010

94. Bioprojet, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). EUCTR2008-007866-46-DE Prospective, randomized, double-blind study, placebo-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy (HARMONY I) - Harmony I. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01870050/full, [Aufgerufen am: 17.04.2020]. 2009

95. Bioprojet, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). clinicaltrials.gov. NCT01638403 Effects of BF2.649 in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01587417/full, [Aufgerufen am: 17.04.2020]. 2012

96. van der Heide, A., van Schie, M. K., Lammers, G. J., Dauvilliers, Y., Arnulf, I. et al. Comparing Treatment Effect Measurements in Narcolepsy: The Sustained Attention to Response Task, Epworth Sleepiness Scale and Maintenance of Wakefulness Test. Sleep 2015; 38(7): 1051-8.

97. Bioprojet, clinicaltrials.gov. Studienregistereintrag NCT01067222 Efficacy and Safety Study of BF2.649 in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy (Harmony1). URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01067222, [Aufgerufen am: 18.02.2020]. 2012

98. Bioprojet, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Studienregistereintrag EU-CTR2008-007866-46-DE Prospective, randomized, double-blind study, placebo-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy (HARMONY I)[Aufgerufen am: 18.02.2020]. 2009

99. Bioprojet, EU Clinical Trials Register. Studienregistereintrag EU-CTR2008-007866-46 Prospective, randomized, double-blind study, placebo-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy (HARMONY I) URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-007866-46/DE, [Aufgerufen am: 18.02.2020]. 2009

100. Bioprojet, Pharm.Net Bund. Studienregistereintrag 2008-007866-46-DE Prospective, randomized, double-blind study, placebo-controlled, parallel-group, multi-center trial

assessing the effects of BF2.649 in treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy (HARMONY I) [Aufgerufen am: 18.02.2020]. 2009

101. Bioprojet, clinicaltrials.gov. Studienregistereintrag NCT01638403 Effects of BF2.649 in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy. Harmony 1bis URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01638403, [Aufgerufen am: 18.02.2020]. 2017

102. Bioprojet, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). NCT01638403. Effects of BF2.649 in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01638403, [Aufgerufen am: 18.02.2020]. 2012

103. Bioprojet, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP).Studienregistereintrag EU-CTR2010-019687-36-FR Randomized, double-blind, placebo and comparator-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. Harmony I bis [Aufgerufen am: 18.02.2020]. 2010

104. Bioprojet, EU Clinical Trials Register. Studienregistereintrag EU-CTR2010-019687-36 Randomized, double-blind, placebo and comparator-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. HarmonyIbis. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019687-36/DE, [Aufgerufen am: 18.02.2020]. 2010

105. Bioprojet, Pharm.Net.Bund. Studienregistereintrag 2010-019687-36 Randomized, double-blind, placebo and comparator-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. Harmony I bis[Aufgerufen am: 18.02.2020]. 2010

106. Gemeinsamer Bundesausschuss, Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pitolisant. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4159/2017-01-19_AM-RL-XII_Pitolisant_D-250_TrG.pdf, [Aufgerufen am: 19.02.2020]. 19.1.2017

107. Agency for Healthcare Research and Quality Balk EM, E. A., Patel K, et al. . Empirical Assessment of Within-Arm Correlation Imputation in Trials of Continuous Outcomes. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115799/, [Aufgerufen am: 15.01.2020]. 2012

108. Jazz Pharmaceuticals Inc., clinicaltrials.gov. Studienregistereintrag NCT02348632: A Long-Term Safety Study of JZP-110 in the Treatment of Excessive Sleepiness in Subjects With Narcolepsy or OSA. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02348632, [Aufgerufen am: 05.02.2020]. 2015

109. Jazz Pharmaceuticals Inc., International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Studienregistereintrag NCT02348632: A Long-Term Safety Study of JZP-110 in the Treatment of Excessive Sleepiness in Subjects With Narcolepsy or OSA[Aufgerufen am: 05.02.2020]. 2015

110. Jazz Pharmaceuticals Inc., EU Clinical Trials Register. Studienregistereintrag 2014-005489-31: A Long-Term, Safety and Maintenance of Efficacy Study of JZP-110 [(R)-2-amino-3-phenylpropylcarbamate hydrochloride] in the Treatment of Excessive Sleepiness in Subjects with Narcolepsy or Obstructive Sleep Apnea. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-005489-31/results, [Aufgerufen am: 05.02.2020]. 2015

111. Jazz Pharmaceuticals Inc., PharmNet.Bund. A Long-Term, Safety and Maintenance of Efficacy Study of JZP-110 [(R)-2-amino-3-phenylpropylcarbamate hydrochloride] in the Treatment of Excessive Sleepiness in Subjects with Narcolepsy or Obstructive Sleep Apnea. URL: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__, [Aufgerufen am: 01.03.2020]. 2015

112. Jazz Pharmaceuticals Inc. , Statistical Analysis Plan 14-002 - A Twelve-week, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Parallel-group, Multicenter Study of the Safety and Efficacy of JZP-110 [(R)-2-amino-3-phenylpropylcarbamate hydrochloride] in the Treatment of Excessive Sleepiness in Subjects with Narcolepsy.[Aufgerufen am: 11.02.2020]. 2017

113. Jazz Pharmaceuticals Inc., Statistical Analysis Plan 14-005 - A Long-Term Safety and Maintenance of Efficacy Study of JZP-110 [(R)-2-Amino-3-Phenylpropylcarbamate Hydrochloride] in the Treatment of Excessive Sleepiness in Subjects with Narcolepsy or Obstructive Sleep Apnea.[Aufgerufen am: 11.02.2020]. 2017

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[21] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	ProQuest Dialog
Datum der Suche	02.04.2020
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung
Suchfilter	Filter RCT nach: Wong SS et al. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006; 94: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(ti,ab(Solriamfetol OR JZP-110 OR ADX-N05 OR Sunosi OR ("r 2 amino 3 phenylpropylcarbamate hydrochloride")))	29
2	MESH.EXACT("Narcolepsy") OR ti,ab(narcolepsy)	5184
3	(DTYPE("randomized controlled trial"))	503251
4	(ti,ab(randomised OR randomized))	608848
5	MESH.EXACT("Placebos") OR ti,ab(placebo*)	225694
6	MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("Humans")	4684869
7	S5 OR S4 OR S3	880549
8	S2 AND S1	23
9	S7 NOT S6	839421
10	S8 AND S9	10

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	ProQuest Dialog
Datum der Suche	02.04.2020
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung
Suchfilter	Filter RCT nach: Wong SS et al. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006; 94: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
11	(ti,ab(Solriamfetol OR JZP-110 OR ADX-N05 OR Sunosi OR ("r 2 amino 3 phenylpropylcarbamate hydrochloride")))	105
12	ti,ab(narcolepsy) OR EMB.EXACT("narcolepsy")	10093
13	(pub(random*) OR ab(random*) OR ti(random*))	1529090
14	(pub(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*) OR ti(double NEAR/1 blind*))	213057
15	ti,ab(placebo*)	310443
16	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	387184
17	S16 OR S15 OR S14 OR S13	1793974
18	S12 AND S11	80
19	S18 AND S17	60
20	S19 OR S10	70
21	S19 OR S10	61*

* Duplikate aus MEDLINE und EMBASE wurden in diesem Suchschritt automatisch entfernt.

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Cochrane Library
Datum der Suche	02.04.2020
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Narcolepsy] explode all trees	155
2	("narcolepsy"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	469
3	(Solriamfetol OR sunosi OR JZP-110 OR ADX-N05 OR r 2 amino 3 phenylpropylcarbamate hydrochloride):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	86
4	#1 OR #2	471
5	#4 AND #3	60

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die Suche nach Studien mit dem zbAM Solriamfetol für indirekte Vergleiche entspricht der Recherche unter Anhang 4-A1.

RCT für den indirekten Vergleich mit der zVT Modafinil

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	ProQuest Dialog
Datum der Suche	02.04.2020
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung
Suchfilter	Filter RCT nach: Wong SS et al. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006; 94: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ti,ab(narcolepsy) OR EMB.EXACT("narcolepsy")	10093
2	(ti,ab("modafinil") OR EMB.EXACT("modafinil") OR ti,ab("provigil") OR ti,ab("vigil") OR ti,ab("modiodal") OR (ti,ab("diphenylmethyl sulfinyl acetamide")))	6043
3	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	387184
4	ti,ab(placebo*)	310443
5	S4 OR S3	459676
6	S5 AND S2	1389
7	S6 AND S1	312
8	pub(random*) OR ab(random*) OR ti(random*)	1529090
9	pub(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*) OR ti(double NEAR/1 blind*)	213057
10	ti,ab(placebo*)	310443
11	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	387184
12	S11 OR S10 OR S9 OR S8	1793974
13	S12 AND S7	312
14	EMB.EXACT.EXPLODE("adult") OR ti,ab(adul*)	9354459
15	S13 AND S14	112

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	ProQuest Dialog
Datum der Suche	02.04.2020
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung
Suchfilter	Filter RCT nach: Wong SS et al. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006; 94: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
16	MESH.EXACT("Narcolepsy") OR ti,ab(narcolepsy)	5184
17	MESH.EXACT("Modafinil") OR ti,ab(modafinil) OR ti,ab(vigil) OR ti,ab(modiodal) OR (ti,ab("diphenylmetyl sulfinyl acetamide"))	2098
18	MESH.EXACT("Placebos") OR ti,ab(placebo*)	225694
19	S18 AND S17	473
20	S19 AND S16	89
21	DTYPE("randomized controlled trial")	503251
22	ti,ab(randomised OR randomized)	608848
23	MESH.EXACT("Placebos") OR ti,ab(placebo*)	225694
24	MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("Humans")	4684869
25	S23 OR S22 OR S21	880549
26	S25 NOT S24	839421
27	S26 AND S20	88
28	MESH.EXACT.EXPLODE("Adult") OR ti,ab(adul*)	7720114
29	S28 AND S27	63
30	S29 OR S15	175
31	S29 OR S15	122*

* Duplikate aus MEDLINE und EMBASE wurden in diesem Suchschritt automatisch entfernt.

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Cochrane Library
Datum der Suche	23.04.2020
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Narcolepsy] explode all trees	155
2	("narcolepsy"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	469
3	#1 OR #2	471
4	("modafinil"):ti,ab,kw OR ("Provigil"):ti,ab,kw OR ("modiodal"):ti,ab,kw OR ("diphenylmethyl sulfinyl acetamide"):ti,ab,kw OR ("vigil"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3199
5	MeSH descriptor: [Placebos] explode all trees	23807
6	(placebo*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	300323
7	#5 OR #6	300323
8	#4 AND #7	1659
9	#3 AND #8	124

RCT für den indirekten mit der zVT Pitolisant

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	ProQuest Dialog
Datum der Suche	17.04.2020
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung
Suchfilter	Filter RCT nach: Wong SS et al. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006; 94: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(ti,ab(pitolisant) OR ti,ab(tiprolisant) OR ti,ab(bf2649) OR ti,ab(bf2.649) OR ti,ab(wakix))	92
2	(MESH.EXACT("Narcolepsy") OR ti,ab(narcolepsy))	5198
3	((DTYPE("randomized controlled trial")))	504333
4	((ti,ab(randomised OR randomized)))	610823
5	(MESH.EXACT("Placebos") OR ti,ab(placebo*))	226117
6	(MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("Humans"))	4691248
7	S3 OR S4 OR S5	882877
8	S2 AND S1	53
9	S7 NOT S6	841689
10	S8 AND S9	17

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	ProQuest Dialog
Datum der Suche	17.04.2020
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung
Suchfilter	Filter RCT nach: Wong SS et al. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006; 94: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
11	ti,ab(pitolisant) OR ti,ab(tiprolisant) OR ti,ab(bf2649) OR ti,ab(bf2.649) OR ti,ab(wakix) OR EMB.EXACT("pitolisant")	280
12	ti,ab(narcolepsy) OR EMB.EXACT("narcolepsy")	10111
13	((pub(random*) OR ab(random*) OR ti(random*)))	1532519
14	((pub(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*) OR ti(double NEAR/1 blind*)))	213421
15	ti,ab(placebo*)	311041
16	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	387711
17	S16 OR S15 OR S14 OR S13	1797668
18	S12 AND S11	183
19	S18 AND S17	55
20	S10 OR S19	72
21	S10 OR S19	58*

* Duplikate aus MEDLINE und EMBASE wurden in diesem Suchschritt automatisch entfernt.

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	17.04.2020	
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	MeSH descriptor: [Narcolepsy] explode all trees	155
2	("narcolepsy"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	469
3	#1 OR #2	471
4	(pitolisant):ti,ab,kw OR (wakix):ti,ab,kw OR (tiprolisant) ti,ab,kw OR (BF2.649):ti,ab,kw OR (BF2649):ti,ab,kw	57
5	MeSH descriptor: [Placebos] explode all trees	23807
6	(placebo*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	300329
7	#5 OR #6	300329
8	#4 AND #7	51
9	#3 AND #8	32

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbanken (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	19.02.2020
Suchstrategie	(Narcolepsy) [Condition] AND Solriamfetol OR Sunosi OR JZP-110 OR ADX-N05 [ALL-FIELDS]
Treffer	**5**

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	19.02.2020
Suchstrategie	(Narcolepsy) [Condition] AND (Solriamfetol OR Sunosi OR JZP-110 OR ADX-N05) [Intervention] AND ALL [Recruitment Status]
Treffer	**18 Einträge für 10 Studien**

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	19.02.2020
Suchstrategie	(Narcolepsy) AND (Solriamfetol OR Sunosi OR JZP-110 OR ADX-N05)
Treffer	**4**

Studienregister	AMIS Arzneimittel-Informationssystem
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	19.02.2020
Suchstrategie	?narcolepsy? (therapeutic area) AND ?JZP-110? (Active substance) OR ?JZP-110? (Product name/code) OR ?JZP-110? (Textfelder) OR ?solriamfetol? (Textfelder) ?solriamfetol? (Product name/code) OR ?178429-65-7? (CAS-number) OR ?ADX-N05? (Product name/code) OR ?ADX-N05? (Textfelder) OR ?ADX-N05? (Active substance)
Treffer	**5**

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die Suche nach Studien mit dem zbAM Solriamfetol für indirekte Vergleiche entspricht der Suche unter Anhang 4-B1.

Suche nach Studien mit der zVT Modafinil

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	20.02.2020
Suchstrategie	(Narcolepsy) [Condition] AND Modafinil OR Provigil OR Vigil OR Modiodal OR benzhydrylsulfinylacetamide) [ALL-FIELDS]
Treffer	**18**

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	20.02.2020
Suchstrategie	(Narcolepsy) [Condition] (Modafinil OR Provigil OR Vigil OR Modiodal OR benzhydrylsulfinylacetamide) [Intervention] AND ALL [Recruitment Status]
Treffer	**48 Einträge für 28 Studien**

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	20.02.2020
Suchstrategie	(Narcolepsy) AND (Modafinil OR Provigil OR Vigil OR Modiodal OR benzhydrylsulfinylacetamide)
Treffer	**10**

Studienregister	AMIS Arzneimittel-Informationssystem
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	20.02.2020
Suchstrategie	?modafinil? (Textfelder) OR ?modafinil? (Active substance) OR 68693-11-8 (CAS-number)?) OR ?Modafinil? (Product name/code) OR ?Provigil? (Product name/code) OR ?vigil? (Product name/code) OR ?Provigil? (Textfelder) OR ?vigil? (Textfelder)
Treffer	**20**

Suche nach Studien mit der zVT Pitolisant

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	18.02.2020
Suchstrategie	(Narcolepsy) [Condition] AND pitolisant OR tiprolisant OR BF2649 OR BF2.649 OR wakix [OTHER TERMS]
Treffer	**8**

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	18.02.2020
Suchstrategie	(Narcolepsy) [Condition] (pitolisant OR tiprolisant OR BF2649 OR BF2.649 OR BF 2649 OR wakix) [Intervention] AND ALL [Recruitment Status]
Treffer	**36 Einträge für 10 Studien**

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	18.02.2020
Suchstrategie	(Narcolepsy) AND (pitolisant OR tiprolisant OR BF2649 OR BF2.649 OR wakix)
Treffer	**8**

Studienregister	AMIS Arzneimittel-Informationssystem
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	18.02.2020
Suchstrategie	?pitolisant? [active substance] OR ?tiprolisant? [Textfelder] OR ?BF2649? [Textfelder] OR ?BF2.649? [Active substance] OR ?wakix? [Textfelder]
Treffer	**7**

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Publikation	Ausschluss-grund
1	Thorpy, M., Shapiro, C., Mayer, G., Corser, B., Chen, D. et al. A randomized, placebo-controlled, phase 3 study of solriamfetol (JZP-110) in patients with narcolepsy: effects on wakefulness, excessive sleepiness, and health-related quality-of-life. Neuropsychopharmacology 2017; 43: S254-S255.	A7
2	Ruoff, C., Bogan, R. K., Emsellem, H., Feldman, N., Lankford, A. et al. JZP-110 has a large effect size on the maintenance of wakefulness test in patients with narcolepsy independent of 20-or 40-minute censorship of the data. Sleep. Conference: 30th annual meeting of the associated professional sleep societies, LLC, SLEEP 2016. Denver, CO united states. Conference start: 20160611. Conference end: 20160615. Conference publication: (var.pagings) 2016; 39: A241.	A7
3	Scrima, L., Emsellem, H., Becker, P., Ruoff, C., Lankford, A. et al. Patient global impression of change correlates with Clinical Global Impression of change in a clinical trial of JZP-110 for the treatment of narcolepsy. Sleep. 2015; 38: A266.	A7
4	Rosenberg, R., Thorpy, M. J., Dauvilliers, Y., Schweitzer, P. K., Malhotra, A. et al. Incidence and duration of common adverse events in 2 solriamfetol phase 3 studies for treatment of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnoea and narcolepsy. Sleep medicine 2019; 64: S326-.	A7
5	Rosenberg, R., Baladi, M., Menno, D., Bron, M. Clinically relevant effects of solriamfetol on excessive daytime sleepiness: a post-hoc analysis of the magnitude of change in clinical trials in adults with narcolepsy or obstructive sleep apnoea. Sleep medicine 2019; 64: S325-.	A7
6	Weaver, T. E., Crosby, R. D., Bron, M., Menno, D., Mathias, S. D. Using multiple anchor-based and distributionbased estimates to determine the minimal important difference (MID) for the FOSQ-10. Sleep 2018; 41: A227-	A7
7	Weaver, T. E., Mathias, S. D., Crosby, R. D., Bron, M., Bujanover, S. et al. Relationship between efficacy endpoints and measures of functional status and health-related quality of life (HRQoL) in narcolepsy patients treated for excessive sleepiness. Journal of sleep research 2018; 27: 298-299.	A7
8	Emsellem, H., Thorpy, M. J., Lammers, G. J., Shapiro, C., Mayer, G. et al. Quality of life, functional evaluation, and work productivity in patients with narcolepsy: results from a phase 3 study of solriamfetol (JZP-110). Journal of Sleep Research 2018; 27: 183.	A7
9	Thorpy, M. J., Shapiro, C., Mayer, G., Corser, B. C., Emsellem, H. et al. A Randomized, placebo-controlled, phase 3 study of the safety and efficacy of	A7

	solriamfetol (JZP-110) for the treatment of excessive sleepiness (ES) in participants with narcolepsy types 1 and 2 (NT1/2). Neurology 2018; 90(15).	
10	Dauvilliers, Y., Shapiro, C., Mayer, G., Lammers, G., Emsellem, H. et al. Solriamfetol (JZP-110) for treatment of excessive sleepiness in narcoleptic patients with and without cataplexy: Results from a randomized, phase 3, clinical trial. Sleep 2018; 41: A229-A230.	A7
11	Emsellem, H., Thorpy, M. J., Lammers, G., Shapiro, C., Mayer, G. et al. Measures of function, work productivity, and quality of life from a phase 3 study of solriamfetol (JZP-110) in patients with narcolepsy. Sleep 2018; 41: A230-A231.	A7
12	Thorpy, M. J., Dauvilliers, Y., Shapiro, C., Mayer, G., Corser, B. C. et al. A randomized, placebo-controlled, phase 3 study of the safety and efficacy of solriamfetol (JZP-110) for the treatment of excessive sleepiness in patients with narcolepsy. Sleep Medicine 2017; 40: e327.	A7
13	Thorpy, M. J., Dauvilliers, Y., Shapiro, C., Mayer, G., Corser, B. C. et al. Safety and efficacy of JZP-110 for treatment of excessive sleepiness in narcolepsy: Results of a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. Annals of Neurology 2017; 82: S113.	A7
14	Thorpy, M. J., Dauvilliers, Y., Shapiro, C., Mayer, G., Corser, B. C. et al. A randomized, placebo-controlled, phase 3 study of the safety and efficacy of JZP-110 for the treatment of excessive sleepiness in patients with narcolepsy. Sleep 2017; 40: A250.	A7

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die Suche nach RCT mit dem zbAM Solriamfetol für indirekte Vergleiche entspricht der Suche wie in Anhang 4-C1.

Suche nach RCT mit der zVT Modafinil für indirekte Vergleiche

Nr.	Publikation	Ausschluss-grund
1	Golicki, D., Bala, M. M., Niewada, M., Wierzbicka, A. Modafinil for narcolepsy: systematic review and meta-analysis. Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research 2010; 16(8): RA177-86.	A1
2	Fry Randomized trial of modafinil for the treatment of pathological somnolence in narcolepsy. Annals of Neurology 1998; 43(1): 88-97.	A1
3	Billiard, M., Besset, A., Montplaisir, J., Laffont, F., Goldenberg, F. et al. Modafinil: A double-blind multicentric study. Sleep 1994; 17(8 SUPPL.): S107-S112.	A1
4	Nct Effects of BF2.649 in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01638403 2012.	A1
5	Nct Efficacy and Safety Study of BF2.649 in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01067222 2010.	A1
6	Dauvilliers, Y., Bassetti, C., Lammers, G. J., Arnulf, I., Mayer, G. et al. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. The lancet. Neurology 2013; 12(11): 1068-1075.	A1

7	Black, J., Pardi, D., Hornfeldt, C. S., Inhaber, N. The nightly administration of sodium oxybate results in significant reduction in the nocturnal sleep disruption of patients with narcolepsy. Sleep medicine 2009; 10(8): 829-835.	A4
8	Dauvilliers, Y., Roth, T., Guinta, D., Alvarez-Horine, S., Dynin, E. et al. Effect of sodium oxybate, modafinil, and their combination on disrupted nighttime sleep in narcolepsy. Sleep medicine 2017; 40: 53-57.	A4
9	Beusterien, K. M., Rogers, A. E., Walsleben, J. A., Emsellem, H. A., Reblando, J. A. et al. Health-related quality of life effects of modafinil for treatment of narcolepsy. Sleep 1999; 22(6): 757-765.	A1
10	van der Heide, A., van Schie, M. K., Lammers, G. J., Dauvilliers, Y., Arnulf, I. et al. Comparing Treatment Effect Measurements in Narcolepsy: the Sustained Attention to Response Task, Epworth Sleepiness Scale and Maintenance of Wakefulness Test. Sleep 2015; 38(7): 1051-1058.	A1
11	Euctr, A. T. Assessment of the effects of BF2.649 in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019687-36-AT 2010.	A1
12	Dauvilliers, Y., Roth, T., Black, J., Guinta, D., Dynin, E. Effect of sodium oxybate (SXB), modafinil, and combination on disrupted nighttime sleep in narcolepsy. Annals of neurology. 2013; 74: S39.	A4
13	Dauvilliers, Y. Novel therapeutic approach in narcolepsy: clinical trials of an antagonist/inverse agonist of the histamine H3 receptor. Journal of sleep research. 2014; 23: 75.	A1
14	Gross, P. T. Randomized trial of modafinil as a treatment for the excessive daytime somnolence of narcolepsy. Neurology 2000; 54(5): 1166-1175.	A1
15	Black, J., Bassetti, C., Bogan, R., Lai, C., Swick, T. Sodium oxybate treatment in patients with narcolepsy stratified by the presence of cataplexy: retrospective subgroup analysis of a randomized clinical trial. Sleep. 2015; 38: A267.	A7
16	Euctr, D. E. Prospective, randomized, double-blind study, placebo-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy (HARMONY I) - Harmony I. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007866-46-DE 2009.	A1
17	Roth, T., Schwartz, J. R. L., Hirshkowitz, M., Erman, M. K., Dayno, J. M. et al. Evaluation of the safety of modafinil for treatment of excessive sleepiness. Journal of clinical sleep medicine 2007; 3(6): 595-602.	A1

Suche nach RCT mit der zVT Pitolisant für indirekte Vergleiche

Nr.	**Publikation**	**Ausschluss-grund**
1	Euctr, D. E. STUDY TO ASSESS THE EFFICACY OF BF2.649 IN THE TREATMENT OF NARCOLEPTIC PATIENTS WITH RESIDUAL EXCESSIVE DAYTIME SLEEPINESS. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000084-27-DE 2012.	A2

2	Szakacs, Z., Dauvilliers, Y., Mikhaylov, V., Poverennova, I., Krylov, S. et al. Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The lancet. Neurology 2017; 16(3): 200-207.	A1
3	Schwartz, J. C., Lecomte, J. M., Causse, C. Anticataplectic efficacy of WAKIX® (Pitolisant), the first potent and highly selective histamine H3-receptor antagonist/inverse agonist in clinics. Sleep medicine 2017; 40: e297-.	A6
4	Dauvilliers, Y. Novel therapeutic approach in narcolepsy: clinical trials of an antagonist/inverse agonist of the histamine H3 receptor. Journal of sleep research. 2014; 23: 75.	A7
5	Davis, C., Krahn, L., Vaughn, B., Thorpy, M. Efficacy of pitolisant in patients with high burden of narcolepsy symptoms. Sleep medicine 2019; 64: S87-.	A1
6	Dauvilliers, Y., Schwartz, J. C., Davis, C., Dayno, J. Efficacy and safety of pitolisant in patients with narcolepsy: a review of clinical trials. Sleep medicine 2019; 64: S85-S86.	A7
7	Lehert, P. Epworth sleepiness scale ESS: determination of a minimum clinically relevant difference. Sleep medicine 2017; 40: e186-e187.	A7
8	Lamb, Y. N. Pitolisant: A Review in Narcolepsy with or without Cataplexy. CNS drugs 2020; 34(2): 207-218.	A6
9	Li, S., Yang, J. Pitolisant for treating patients with narcolepsy. Expert review of clinical pharmacology 2020; 13(2): 79-84.	A6
10	Romigi, A., Vitrani, G., Lo Giudice, T., Centonze, D., Franco, V. Profile of pitolisant in the management of narcolepsy: design, development, and place in therapy. Drug design, development and therapy 2018; 12: 2665-2675.	A6
11	Calik, M. W. Update on the treatment of narcolepsy: clinical efficacy of pitolisant. Nature and science of sleep 2017; 9: 127-133.	A6

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferanzahl (Anhang 4-B)	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
Clinical Trials.gov	5	4	1
WHO-ICTRP	10	8	2
EU-CTR	4	3	1
PharmNet.Bund	5	4	1
Suchportal der EMA	0	0	0
Summe	24	19	5

Tabelle 4.6-1: Im Zuge der Registersuche ausgeschlossene Studien zu Solriamfetol

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4.2-2)
Clinical Trials			
1	NCT01485770	A Study of the Safety and Effectiveness of ADX-N05 in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness.	A5
2	NCT02806908	Study Assessing Effects of JZP-110 on Driving Performance in the Treatment of Excessive Sleepiness in Narcolepsy	A3
3	NCT02348632	A Long-Term Safety Study of JZP-110 in the Treatment of Excessive Sleepiness in Subjects With Narcolepsy or OSA	A3
4	NCT01681121	A Study of the Safety and Effectiveness of ADX-N05 for Excessive Daytime Sleepiness in Subjects With Narcolepsy	A2
WHO ICTRP			
5	EUCTR2015-003931-36-DE	A clinical trial to evaluate the effects of JZP-110 (study drug) on driving performance in subjects with excessive sleepiness due to Narcolepsy	A3

6	NCT02806908	Study Assessing Effects of JZP-110 on Driving Performance in the Treatment of Excessive Sleepiness in Narcolepsy	A3
7	EUCTR2015-003931-36-NL	A clinical trial to evaluate the effects of JZP-110 (study drug) on driving performance in subjects with excessive sleepiness due to Narcolepsy	A3
8	EUCTR2014-005514-31-DE	A clinical trial undertaken around the world for treating excessive daytime sleepiness in subjects with obstructive sleep apnea. These patients are randomly given a drug or an inactive drug to increase their ability to stay awake throughout the day	A1
9	EUCTR2014-005489-31-FI	A long term clinical trial undertaken around the world in adult patients to treat Excessive Sleepiness in Subjects with Narcolepsy or Obstructive Sleep Apnea	A3
10	NCT02348632	A Long-Term Safety Study of JZP-110 in the Treatment of Excessive Sleepiness in Subjects With Narcolepsy or OSA	A3
11	NCT01681121	A Study of the Safety and Effectiveness of ADX-N05 for Excessive Daytime Sleepiness in Subjects With Narcolepsy	A2
12	NCT01485770	A Study of the Safety and Effectiveness of ADX-N05 in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness	A5
EU-CTR			
13	EUCTR2015-003931-36	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover On-Road Driving Study Assessing the Effect of JZP-110 on Driving Performance in Subjects with Excessive Sleepiness Due to Narcolepsy	A3
14	EUCTR2014-005489-31	A Long-Term, Safety and Maintenance of Efficacy Study of JZP-110 [(R)-2-amino-3-phenylpropylcarbamate hydrochloride] in the Treatment of Excessive Sleepiness in Subjects with Narcolepsy or Obstructive Sleep Apnea	A3
15	EUCTR 2014-005514-31	A Twelve-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Parallel-Group, Multicenter Study of the Safety and Efficacy of JZP 110 [(R)-2-amino-3-phenylpropylcarbamate hydrochloride] in the Treatment of Excessive Sleepiness in Subjects with Obstructive Sleep Apnea (OSA)	A1
PharmNet Bund			
16	2015-003930-28	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover On-Road Driving Study Assessing the Effect of JZP-110 on Driving Performance in Subjects with Excessive sleepiness Due to Obstructive Sleep Apnea	A1
17	2015-003931-36	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover On-Road Driving Study Assessing the Effect of JZP-110 on Driving Performance in Subjects with Excessive Sleepiness Due to Narcolepsy	A3
18	014-005489-31	A Long-Term, Safety and Maintenance of Efficacy Study of JZP-110 [(R)-2-amino-3-phenylpropylcarbamate hydrochloride] in the Treatment of Excessive Sleepiness in Subjects with Narcolepsy or Obstructive Sleep Apnea	A3
19	2014-005514-31	A Twelve-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Parallel-Group, Multicenter Study of the Safety and Efficacy of JZP 110 [(R)-2-amino-3-	A1

		phenylpropylcarbamate hydrochloride] in the Treatment of Excessive Sleepiness in Subjects with Obstructive Sleep Apnea (OSA)	

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach RCT für den indirekten Verglich gegenüber der zVT Modafinil

Register	Trefferanzahl (Anhang 4-B)	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	18	17	1
WHO-ICTRP	28	27	1
EU-CTR	10	10	0
PharmNet.Bund	20	20	0
Suchportal der EMA	0	0	0
Summe	76	74	2

Tabelle 4.6-2: Im Zuge der Registersuche ausgeschlossene Studien zu Modafinil

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund (siehe Kriterien in Tabelle 4.2-3)
Clinical Trials			
1	Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Armodafinil in Children and Adolescents With Excessive Sleepiness Associated With Narcolepsy	NCT01624480	A2
2	A Safety and Effectiveness Study of a Single Dose of JNJ-17216498 in Patients With Narcolepsy	NCT00424931	A2
3	Study of PROVIGIL Â® (Modafinil) Treatment in Children and Adolescents With Excessive Sleepiness Associated With Narcolepsy	NCT00107796	A1
4	Safety and Efficacy Study of Armodafinil (CEP-10953) in the Treatment of Excessive Sleepiness Associated With Narcolepsy	NCT00078377	A2
5	Effects of BF2.649 in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy.(Harmony I bis)	NCT01638403	A1
6	PROVIGILÂ® (Modafinil) Treatment in Children and Adolescents With Excessive Sleepiness Associated With Narcolepsy or Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome	NCT00107848	A1

7	Assess the Safety and Effectiveness of PROVIGIL Treatment in Children and Adolescents With Excessive Sleepiness	NCT00214968	A1
8	Safety and Efficacy of THN102 on Sleepiness in Narcoleptic Patients	NCT02821715	A2
9	Study to Assess Patient Reported Outcomes With Armodafinil Treatment for Excessive Sleepiness in Adults With Narcolepsy or Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome	NCT00228566	A2
10	Modafinil Versus Amphetamines for the Treatment of Narcolepsy Type 2 and Idiopathic Hypersomnia	NCT03772314	A2
11	Efficacy and Safety Study of BF2.649 in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy (Harmony I)	NCT01067222	A1
12	Armodafinil (CEP-10953) for Treatment of Narcolepsy, Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome, or Chronic Shift Work Sleep Disorder	NCT00078312	A2
13	Efficacy and Safety Study of BF2.649 and BF2.649 Add on Modafinil on Cataplexy in Patients With Narcolespy (Harmony II)	NCT01067235	A2
14	Method of Assessment of Driving Ability in Patients Suffering From Wakefulness Pathologies	NCT00916253	A4
15	Extension Study of the Safety and Efficacy of Armodafinil in the Treatment of Patients With Excessive Sleepiness	NCT00228553	A2
16	Provigil (Modafinil) Study by Taiwan Biotech Co.	NCT00174174	A1
17	The Nuvigil and Provigil Pregnancy Registry	NCT01792583	A1
EU-CTR			
18	SAFETY AND EFFICACY OF THN102 ON SLEEPINESS IN NARCOLEPTIC PATIENTS	2015-005035-41	A2
19	METHODE D'EVALUATION DE L'APTITUDE A LA CONDUITE CHEZ DES PATIENTS SOUFFRANT DE PATHOLOGIES DE L'EVEIL	2009-011302-41	A1
20	A 6 month open-label, flexible-dosage study to assess the safety and effectiveness of PROVIGIL® (Modafinil) treatment in children and adolescents with excessive sleepiness associated with narcolepsy or obstructive sleep apnea/hypopnea.	2004-002505-74	A1
21	Prospective, randomized, double-blind study, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of escalating doses of BF2.649 and BF2.649 add on Modafinil on cataplexy in patients with narcolepsy (Harmony II)	2008-007845-29	A2
22	Prospective, randomized, double-blind study, placebo-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy (HARM...)	2008-007866-46	A1

23	Randomized, double-blind, placebo and comparator-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy	2010-019687-36	A1
24	A Randomized, Open-Label Study to Characterize the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Single and Multiple Doses of Armodafinil (50, 100, and 150 mg/day) in Children and Adolescents with Excessive Sleepiness Associated With Narcolepsy	2012-005510-20	A2
25	EEG and ERP tomography by means of LORETA (Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography) identifying essential brain regions for vigilance and cognition in narcolepsy: double-blind, placebo-controlled studies with modafinil	2005-000547-28	A5
26	Impulsivity, a risk factor in relapse to substance use disorder: investigating neural substrates before and after pharmacological challenges	2008-005538-59	A2
27	A phase IIa study of GR3027 in patients with idiopathic hypersomnia (IH) involving an open-label part to assess safety, tolerability and pharmacokinetics (PK) of a single oral GR3027 dose in female patients and a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study to assess safety, tolerability, exposure and exploratory efficacy of multiple oral doses of GR3027 in male and female IH patients.	2017-002127-16	A1
WHO ICTRP			
28	Using Video-oculography to assess daytime performance in patients referred to the sleep laboratory for Maintenance of Wakefulness Testing.	DRKS00015684	A2
29	Modafinil Versus Amphetamines for the Treatment of Narcolepsy Type 2 and Idiopathic Hypersomnia	NCT03772314	A1
30	Safety and Efficacy of THN102 on Sleepiness in Narcoleptic Patients	NCT02821715	A2
31	Comparative assessment of the absorption of a generic formulation of modafinil tablet against the innovator modafinil tablet conducted under fasting conditions in healthy male and female volunteers	ACTRN12615000461594	A1
32	The Nuvigil and Provigil Pregnancy Registry	NCT01792583	A5
33,34	Effects of BF2.649 in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy.	NCT01638403 EUCTR2010-019687-36-FR	A1
35	Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Armodafinil in Children and Adolescents With Excessive Sleepiness Associated With Narcolepsy	NCT01624480	A2
36	Insomnia, hypnotics and driving	ISRCTN47723701	A1

37	A clinical trial to study the effects of two drugs, Armodafinil and Modafinil in patients with excessive daytime sleepiness associated with narcolepsy.	CTRI/2010/091/000043	A3
38	Method of Assessment of Driving Ability in Patients Suffering From Wakefulness Pathologies	NCT00916253	A4
39	Variable-pressure versus fixed-pressure continuous positive airway pressure (CPAP) treatment for patients with obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome (OSAHS)	ISRCTN43085025	A1
40	METHODE D'EVALUATION DE L'APTITUDE A LA CONDUITE CHEZ DES PATIENTS SOUFFRANT DE PATHOLOGIES DE L'EVEIL	EUCTR2009-011302-41-FR	A1
41	Prospective, randomized, double-blind study, placebo-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy (Harmony I) - Harmony I	EUCTR2008-007866-46-DE	A1
42	Prospective, randomized, double-blind study, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of escalating doses of BF2.649 and BF2.649 add on Modafinil on cataplexy in patients with narcolepsy (Harmony II) - Harmony II	EUCTR2008-007845-29-DE	A2
43	Efficacy and Safety of Armodafinil for Adults With Excessive Sleepiness Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea and Depression	NCT00518986	A2
44	A Safety and Effectiveness Study of a Single Dose of JNJ-17216498 in Patients With Narcolepsy	NCT00424931	A2
45	Study to Assess Patient Reported Outcomes With Armodafinil Treatment for Excessive Sleepiness in Adults With Narcolepsy or Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome	NCT00228566	A2
46	Extension Study of the Safety and Efficacy of Armodafinil in the Treatment of Patients With Excessive Sleepiness	NCT00228553	A2
47	Provigil (Modafinil) Study by Taiwan Biotech Co.	NCT00174174	A1
48	Assess the Safety and Effectiveness of PROVIGIL Treatment in Children and Adolescents With Excessive Sleepiness	NCT00214968	A1
49	The effects of Modafinil on functional magnetic resonance imaging (fMRI) brain activation and functional performance during visual stimulation and visually guided tracking manoeuvres after sleep deprivation	ISRCTN37562266	A1
50	PROVIGIL® (Modafinil) Treatment in Children and Adolescents With Excessive Sleepiness Associated With Narcolepsy or Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome	NCT00107848	A1

51	Study of PROVIGIL ® (Modafinil) Treatment in Children and Adolescents With Excessive Sleepiness Associated With Narcolepsy	NCT00107796	A1
52	A 6 month open-label, flexible-dosage study to assess the safety and effectiveness of PROVIGIL® (Modafinil) treatment in children and adolescents with excessive sleepiness associated with narcolepsy or obstructive sleep apnea/hypopnea.	EUCTR2004-002505-74-CZ	A1
53	Safety and Efficacy Study of Armodafinil (CEP-10953) in the Treatment of Excessive Sleepiness Associated With Narcolepsy	NCT00078377	A2
54	Armodafinil (CEP-10953) for Treatment of Narcolepsy, Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome, or Chronic Shift Work Sleep Disorder	NCT00078312	A2
PharmNet Bund			
55	Viral load guided Immunosuppression after Lung Transplantation An open-label, randomized, controlled, parallel-group, multicenter trial(VIGILung) - Viruslast gesteuerte Immunsuppression nach LungentransplantationEine offene, randomisierte, kontrollierte, parallel-gruppen, multizentrische Studie(VIGILung) -	2019-001770-29 -	A1
56	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover On-Road Driving Study Assessing the Effect of JZP-110 on Driving Performance in Subjects with Excessive Sleepiness Due to Narcolepsy	2015-003931-36	A2
57	Plenadren® Sleep study -A cross-over, randomized, open study comparing sleep in patients with acquired adrenal insufficiency on Plenadren® and on conventional hydrocortisone replacement	2015-000677-13	A1
58	Vigilance regulation as predictor of response to Psychostimulants in adult patients with ADHD	2015-000488-15	A1
59	Pharmacovigilance in children and adolescents: clinical trial protocol, subproject 1:Large Simple Trial, IIIb on the (off-label-) use of antidepressants and antipsychotics	2013-004881-33	A1
60	Randomized, Open-Label Phase 2 Study Evaluating LY2875358 Plus Erlotinib and LY2875358 Monotherapy in MET Diagnostic Positive NSCLC Patients with Acquired Resistance to Erlotinib	2012-005477-31	A1
61	Neuroprotection with Dexmedetomidine in patients undergoing elective cardiac or abdominal surgery	2013-000823-15	A1
62	A Randomized, Controlled Phase 2 Study Evaluating LY2875358 plus Erlotinib versus Erlotinib as First-Line Treatment in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Patients with Activating EGFR Mutations Who Have Disease Control after an 8-Week Lead-In Treatment with Erlotinib	2012-005476-33	A1

63	Monocenter, double blind, randomised, placebo controlled study to evaluate Physostigmin for the Treatment of delirium in perioperative intensive care medicine	2012-004082-41	A1
64	Randomized, double-blind, placebo and comparator-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy - -	2010-019687-36	A1
65	Prospective, randomized, double-blind study, placebo-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy (Harmony I) -	2008-007866-46	A1
66	Prospective, randomized, double-blind study, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of escalating doses of BF2.649 and BF2.649 add on Modafinil on cataplexy in patients with narcolepsy (Harmony II) - Harmony II	2008-007845-29	A2
67	Phase III, Randomised, Parallel Group, Multi-Centre Study in Recurrent Glioblastoma Patients to Compare the Efficacy of Cediranib [RECENTIN(TM), AZD2171] Monotherapy and the Combination of Cediranib with Lomustine to the Efficacy of Lomustine Alone	2007-000383-24	A1
68	Pilot study on therapeutic efficacy of modafinil in idiopathic hypersomnie	2008-007033-41	A1
69	Randomized, placebo-controlled phase-IV clinical trial for the application of physostigmine salicylate for an early post-operative restoration of vigilance and cognition after cardiopulmonary bypass surgery: Recording of additional analgetic and anti-inflammatory active components. -	2007-007174-35	A1
70	Modafinil in der Behandlung von Müdigkeit bei Tumorpatienten – eine randomisierte doppelblinde N=1 Studie	2005-002699-13	A1
71	International randomised double-blind placebo-controlled study on the initial treatment of acute mania with methylphenidate	2010-023992-24	A1
72	A Phase IV Prospective, Double-blind, Double-dummy, Randomised, Crossover Study Assess the Impact on Daily Cognitive Functioning of Quetiapine Fumarate Immediate Release (Seroquel IR®) Dosed twice Daily and Quetiapine Fumarate Extended Release (Seroquel XR®) Dosed once Daily in the Evening in Patients with Stable Schizophrenia	2010-020579-21	A1
73	Influence of the Non-Ergot Dopamine agonist Piribedil on vigilance and cognitive function in patients with Parkinson's disease compared to other oral Non-Ergot Dopamine agonists	2009-012419-16	A1

74	Hydrocortisone for Prevention of Septic Shock Placebo-controlled, randomised, double-blind study to investigate the efficacy and safety of low dose hydrocortisone to prevent the development of septic shock in patients with severe sepsis	2007-004401-10	A1

Suche nach RCT für den indirekten Verglich gegenüber der zVT Pitolisant

Register	**Trefferanzahl (Anhang 4-B)**	**Ausgeschlossene Registereinträge**	**Eingeschlossene Registereinträge**
ClinicalTrials.gov	8	6	2
WHO-ICTRP	10	7	3
EU-CTR	8	6	2
PharmNet.Bund	7	5	2
Suchportal der EMA	0	0	0
Summe	33	24	9

Tabelle 4.6-3: Im Zuge der Registersuche ausgeschlossene Studien zu Pitolisant

Nr.	**Titel**	**Registernummer**	**Ausschlussgrund (siehe Kriterien in Tabelle 4.2-4)**
Clinical Trials			
1	Long Term Open Label Study in Narcolepsy With BF2.649 (Pitolisant)	NCT01399606	A3
2	Expanded Access Program to Provide Treatment With Pitolisant to Adult Patients in the U.S. With Excessive Daytime Sleepiness Associated With Narcolepsy With or Without Cataplexy	NCT03433131	A3
3	Efficacy and Safety of Pitolisant in Pediatric Narcoleptic Patients With or Without Cataplexy, Double-blind Study Followed by a Prolonged Open-label Period	NCT02611687	A1
4	Patient Narcoleptic Treated With BF2.649 (Pitolisant) in add-on to Sodium Oxybate (Harmony IV)	NCT01789398	A2
5	Efficacy and Safety Study of BF2.649 and BF2.649 Add on Modafinil on Cataplexy in Patients With Narcolespy (Harmony II)	NCT01067235	A3

6	Pitolisant to Assess Weekly Frequency of Cataplexy Attacks and EDS in Narcoleptic Patients (Harmony CTP)	NCT01800045	A1
EU-CTR			
7	DOUBLE BLIND, MULTICENTRE, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF PITOLISANT IN CHILDREN FROM 6 TO LESS THAN 18 YEARS WITH NARCOLEPSY WITH/WITHOUT CATAPLEXY, FOLLOW...	2013-001506-29	A1
8	A randomized, double blind study comparing BF2.649 (Pitolisant) to placebo in two parallel groups on the weekly frequency of cataplexy attacks and Excessive Daytime Sleepiness in narcoleptic patien...	2012-003076-39	A1
9	An open-label naturalistic pragmatic study to assess the long term safety of BF2.649 (Pitolisant) in the treatment of Excessive Daytime Sleepiness (EDS) in narcolepsy (12 months follow-up).	2010-023804-28	A3
10	DOUBLE BLIND RANDOMIZED STUDY TO ASSESS THE EFFICACY OF BF2.649 COMPARED TO PLACEBO IN ADD-ON TO SODIUM OXYBATE IN THE TREATMENT OF NARCOLEPTIC PATIENTS WITH RESIDUAL EXCESSIVE DAYTIME SLEEPINESS...	2011-000084-27	A2
11	MULTI-CENTRE, SINGLE DOSE TRIAL TO EVALUATE PHARMACOKINETICS OF PITOLISANT (BF2.649) IN CHILDREN FROM 6 TO LESS THAN 18 YEARS WITH NARCOLEPSY	2013-001505-93	A1
12	Prospective, randomized, double-blind study, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of escalating doses of BF2.649 and BF2.649 add on Modafinil on cataplexy in patients with narco...	2008-007845-29	A3
WHO ICTRP			
13	An Open Label Expanded Access Program Intended to Provide Treatment With HBS-101 (Pitolisant) to Adult Patients in the U.S. With Excessive Daytime Sleepiness Associated With Narcolepsy With or Without Cataplexy	NCT03433131	A3
14	Double Blind, Multicentre, Randomized, Placebo-controlled Trial to Evaluate Safety and Efficacy of Pitolisant in Children From 6 to Less Than 18 Years With Narcolepsy With/Without Cataplexy, Followed by a Prolonged Open-label Period	NCT02611687	A1
15	"A MULTI-CENTRE, SINGLE DOSE TRIAL TO EVALUATE PHARMACOKINETICS OF PITOLISANT (BF2.649) IN CHILDREN FROM 6	EUCTR2013-001505-93-IT	A1

	TO LESS THAN 18 YEARS WITH NARCOLEPSY		
16	- PITOLISANT PHARMACOKINETICS SINGLE DOSE TRIAL IN CHILDREN FROM 6 TO LESS THAN 18 YEARS OLD"	EUCTR2012-003076-39-HU	A1
17	Randomized, Double-blind, Placebo and Comparator-controlled, Parallel-group, Multi-center Trial Assessing the Effects of BF2.649 in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy	EUCTR2011-000084-27-DE	A3
18	"DOUBLE BLIND RANDOMIZED STUDY TO ASSESS THE EFFICACY OF BF2.649 COMPARED TO PLACEBO IN ADD-ON TO SODIUM OXYBATE	EUCTR2010-023804-28-HU	A2
19	Prospective, randomized, double-blind study, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of escalating doses of BF2.649 and BF2.649 add on Modafinil on cataplexy in patients with narcolepsy (Harmony II) - Harmony II	EUCTR2008-007845-29-DE	A3
PharmNet Bund			
20	DOUBLE BLIND, MULTICENTRE, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF PITOLISANT IN CHILDREN FROM 6 TO LESS THAN 18 YEARS WITH NARCOLEPSY WITH/WITHOUT CATAPLEXY, FOLLOWED BY A PROLONGED OPEN-LABEL PERIOD	2013-001506-29 - 4041564	A1
21	DOUBLE BLIND RANDOMIZED STUDY TO ASSESS THE EFFICACY OF BF2.649 COMPARED TO PLACEBO IN ADD-ON TO SODIUM OXYBATEIN THE TREATMENT OF NARCOLEPTIC PATIENTS WITH RESIDUAL EXCESSIVE DAYTIME SLEEPINESS (EDS) DURING 8 WEEKS. - Doppelt-blinde, randomisierte placebokontrollierte Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit von BF2.649 als Zusatz zu Natriumoxybat bei der Behandlung von Narkolepsie-Patienten mit residueller exzessiver Tagesmüdigkeit (EDS, Excessive Daytime Sleepiness) über einen Zeitraum von 8 Wochen. -	2011-000084-27 - 4038051	A2
22	Efficacy and safety of BF2.649 in the treatment of Excessive Daytime Sleepiness in patients with Obstructive Sleep Apnoea syndrome (OSA), refusing the nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) therapy	2009-017251-94 - 4036888	A1
23	BF2.649 in patients with Obstructive Sleep Apnoea syndrome (OSA), and treated by nasal Continuous Positive Airway Pressure (nCPAP), but still complaining of Excessive Daytime Sleepiness (EDS). -	2009-017248-14 - 4036887	A1

24	Prospective, randomized, double-blind study, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of escalating doses of BF2.649 and BF2.649 add on Modafinil on cataplexy in patients with narcolepsy (Harmony II)	2008-007845-29 - 4035024	A3

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4.6-4 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4.6-4 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4.6-4 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 14-002

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: - Beurteilung der Wirksamkeit von Solriamfetol, welches einmal täglich (QD) in Dosen von 75 mg, 150 mg und 300 mg im Vergleich zu Placebo für bis zu 12 Wochen zur Behandlung von exzessiver Schläfrigkeit bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) verabreicht wurde. Sekundäre Ziele: - Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von täglich verabreichtem Solriamfetol in Dosen von 75 mg, 150 mg und 300 mg im Vergleich zu Placebo für bis zu 12 Wochen zur Behandlung von übermäßiger Schläfrigkeit bei Erwachsenen mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie). - Charakterisierung der Pharmakokinetik (PK) von Solriamfetol bei Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	12-wöchige, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische, randomisierte, Parallelgruppen-Studie in 4 parallelen Gruppen mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1 (75 mg, 150 mg, 300 mg Solriamfetol, Placebo)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das ursprüngliche Protokoll (Version 18. Dezember 2014) wurde bezogen auf alle Studienorte drei Mal geändert. In Frankreich wurde das Protokoll 6 Mal geändert, inklusive des Amendments 1 und 5 Frankreich-spezifischen Amendments. Die Länder-spezifischen Änderungen in Frankreich wurden implementiert, um die Anforderungen der französischen National-Agentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte und der lokalen Independent Ethics Committee (IEC) zu erfüllen. **Protokoll Amendment 1** Das Protokoll-Amendment 1 wurde am 18. Februar 2015 vor Studienstart vervollständigt und ist daher nicht beschrieben. **Protokoll Amendment 2 (Version 10. September 2015)**

		Als Reaktion auf das Feedback der FDA wurden Änderungen an den Ein- und Ausschlusskriterien vorgenommen, um die Patientenpopulation zu erweitern. **Einschlusskriterien:** - Das maximale Alter wurde von 70 Jahren auf einschließlich 75 Jahre erhöht **Ausschlusskriterien:** - Das Ausschlusskriterium 7 wurde geändert, um Probanden mit akut instabilen Bedingungen im Vergleich zu Probanden mit klinisch signifikanten Bedingungen zu beschränken; Personen, bei denen es unwahrscheinlich war, dass sie die Studie abschließen konnten, wurden ebenfalls ausgeschlossen. - Das Ausschlusskriterium 12 wurde wie folgt geändert: o Ausschluss bei Anamnese mit Myokardinfarkt und mit Revaskularisationsverfahren, wenn diese innerhalb des letzten Jahres stattgefunden haben o Ausschluss bei Blutdruckschwellenwerten von 150/90 mmHg auf 155/95 mmHg, um chronische ventrikuläre Arrhythmien (und nicht alle klinisch bedeutsamen Arrhythmien) auszuschließen o Ausschluss bei Angina pectoris nur bei Instabilität und bei kongestiver Herzinsuffizienz o der Wortlaut des Ausschlusses von Herzblock 2. oder 3. Grades und klinisch bedeutsamer Herzklappenerkrankung wurde gestrichen, da diese Erkrankungen entweder bereits in diesem Kriterium ausgeschlossen oder in einem anderen Ausschlusskriterium angesprochen wurden. **Allgemeines:** Darüber hinaus wurden in Abschnitt 6.14.3 die Informationen über die Folgen der Schwangerschaft bei Lebendgeburten mit dem Pregnant Partner Informed Consent Form in Einklang gebracht. Die Diskussion und Dokumentation über die informierte Einverständniserklärung wurden von Abschnitt 7.1 (Screening klinischer Besuch) auf Abschnitt 7 (Studien Aktivitäten) verschoben, da die Einverständniserklärung auch vor dem Screening Besuch stattfinden kann. Um den Standorten eine größere Flexibilität bezüglich der Mittagessen zwischen den MWT Trials zuzugestehen, durften die Standorte sich aussuchen, ob sie das Mittagessen unmittelbar nach dem zweiten, oder auch erst nach dem dritten Trials servieren (anstatt angehalten zu sein, unmittelbar nach dem zweiten Trials das Essen zu servieren). Weiterhin wurde ein Druckfehler im FOSQ-10 Instrument in Anhang 7 korrigiert. Die Frage 6 besitzt für je 5 Antwortoptionen ein Kontrollkästchen, wobei in der vorherigen Version nur 4 Kontrollkästchen vorhanden waren. Diese Änderung hat jedoch keine Auswirkungen auf die Informationen der klinischen Daten, da die korrekte Version mit 5 Kästchen in der Erhebung der Daten verwendet wurde. Zusammengefasst wurden Änderungen an den Abschnitten Synopse (Ein- und Ausschlusskriterien), 4.2, 4.3, 6.14.3, 7, Appendix 2 und Appendix 7 vorgenommen. **Protokoll Amendment 3 (Version 8. Februar 2016)**

		Das Protokoll wurde zur weiteren Unterstützung der Rekrutierung einer repräsentativen Patientenpopulation geändert, um die Rekrutierungskriterien zu spezifizieren, mit den aktuellen Informationen über JZP-110 in Einklang zu stehen und das Feedback der FDA zu vorgeschlagenen statistischen Analysen einzubeziehen. **Einschlusskriterien:** - In Einschlusskriterium 3 wurde die Anforderung an die mittlere Basis-Schlaflatenz, wie sie durch den Mittelwert der ersten 4 Studien des MWT dokumentiert ist, auf <25 Minuten geändert, da das Kriterium von ≤10 Minuten Probanden ausschloss, die ansonsten berechtigt waren und für die Narkolepsie-Population repräsentativ sind. - Im Einschlusskriterium 6 wurde die Obergrenze des zulässigen Bereichs des BMI von <40 kg/m^2 auf <45 kg/m^2 angehoben, basierend auf dem Feedback von Prüfern in den USA, die berichteten, dass die BMI-Grenze von 40 kg/m2 ansonsten gesunde potenzielle Probanden ausschloss. Adipositas ist eine gut charakterisierte Komorbidität der Narkolepsie, und diese Veränderung ermöglichte die Aufnahme einer repräsentativen Patientenpopulation mit minimaler Änderung des Beteiligungsrisikos. **Ausschlusskriterien:** - Das Ausschlusskriterium 8, das sich mit der bariatrischen Chirurgie befasste, wurde präzisiert, um festzuhalten, dass eine Vorgeschichte eines jeden Magenbypass-Verfahrens wegen seines Potenzials, die Absorption und den PK von JZP-110 zu beeinflussen, ausgeschlossen war. - Die kardialen Ausschlusskriterien #10, #11 und #12 wurden geändert. o Eine gründliche QT/QTc (TQT) Studie mit JZP-110 war nicht abgeschlossen, als die Studie 14-004 initiiert wurde; daher werden vorsorglich Probanden mit Vorgeschichte oder Vorhandensein eines Risikofaktors für torsade de pointes (Ausschlusskriterium 10) und Personen, die Medikamente mit bekanntem Risiko für torsade de pointes einnahmen und nicht sicher absetzen konnten (Ausschlusskriterium #11) von dieser Studie ausgeschlossen. Die Ergebnisse der abgeschlossenen TQT-Studie 15-002 zeigten jedoch keine QTcF Verlängerung bis zur Schwelle der regulatorischen Bedenken bei der vorgeschlagene therapeutische Dosis von 300 mg JZP-110 oder in der supratherapeutischen Dosis von 900 mg JZP-110. Daher wurde das Ausschlusskriterium 10 dahingehend geändert, dass nur Personen mit einem klinisch signifikante EKG-Anomalie ausgeschlossen wurden und das Ausschlusskriterium 11 wurde entfernt (es wurden keine Änderungen im Umfang oder in der Häufigkeit der Bewertungen zur kardiovaskulären Sicherheit vorgenommen). o Das Ausschlusskriterium 12 wurde überarbeitet, um deutlicher festzulegen, welche Arten von kongestiver

		Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen ausgeschlossen wurden. **Methoden:** - Die erneute Überprüfung von Probanden, die frühere Zulassungsvoraussetzungen nicht erfüllt hatten, aber wahrscheinlich die geänderten Zulassungsvoraussetzungen erfüllen würden, wurde in dem Protokoll nicht berücksichtigt. Dieses Amendment stellte klar, dass diese Personen mit Zustimmung des Medizinischen Monitors erneut untersucht werden dürfen. - Die im Protokoll beschriebenen statistischen Analysen wurden aktualisiert, um Feedback der FDA zu den zuvor geplanten Analysen zu berücksichtigen. Die mITT Population schließt folglich alle Probanden ein, die mind. 1 Dosis des Studienmedikaments erhalten und mind. 1 Messung nach Baseline im MWT oder ESS hatten. - Es wurde eine Änderung der Verfahren der Woche 1 vorgenommen, so dass die PSG über Nacht und die MWT, die folgte, nicht mehr in Woche 1 durchgeführt würde (Daten aus diesen Bewertungen waren nicht mehr wesentlich, daher hatte diese Änderung keinen Einfluss auf die primären Wirksamkeitsanalysen); die Dauer der Zeitspanne während derer die Screening-Labore wiederholt werden konnten, wurde erweitert. - Weitere administrative Änderungen (wie das Ergänzen eines weiteren Medical Monitors) wurden vorgenommen. Zusammengefasst resultierte dies in Änderungen der Titelseite, der Synopse, der Abschnitte 1,3,4,5,6,7,9,11 und der Appendices 1 und 2. **Länder-spezifische Amendments** Die Amendments 2FR, 3FR, 4FR, 5FR und 6FR waren länderspezifische Änderungen, die nur für klinische Zentren in Frankreich galten. **Amendment 2FR (17. August 2015)** - Hinzufügen eines Sicherheitsnachfolge-Telefonkontakt für die weitere Beurteilung von unerwünschten Ereignissen nach Absetzen des Studienmedikamentes - weitere Spezifikationen zu Einschlusskriterium 1: Zugehörigkeit zu einem Sozialversicherungssystem - und Einschlusskriterium 9: eine Versuchsperson, die keine schutzbedürftige Person oder ein rechtsgeschützter Erwachsener ist - Ausschluss von Personen mit einer aktuellen oder früheren Diagnose eines Drogenmissbrauchserkrankung in milder Form **Amendment 3FR (09. Oktober 2015)** - Konsistent mit Änderung im Amendment 2 (10. September 2015) **Amendment 4FR (01. Dezember 2015)** - Zeitraum für die Verfolgung einer Lebendgeburt als Ergebnis der Schwangerschaft während der Studie wurde von 6 Monaten auf mindestens 6 Monate geändert. **Amendment 5FR (11. März 2016)**

		- Konsistent mit Änderungen im Amendment 3 (10. September 2015) **Amendment 6FR (01. Juni 2016)** - 3 Medikamente (Buprenorphin, 3,4-Methylendioxymethamphetamin und Nortriptylin) wurden der Liste der Medikamente hinzugefügt, die im Urin-Drogen-Screen in Tabelle 1 des Protokolls enthalten sind. Obwohl das Screening von Urin-Drogen auf diese Medikamente protokollarisch nicht vorgeschrieben war, hat der an den Standorten verwendete Testkit auf diese Substanzen getestet und wurde daher in die Liste der Labortests aufgenommen. Dies änderte nichts an der Durchführung der Studie. Es wurden administrative Updates (wie eine Änderung des Unterzeichners der Biostatistik) vorgenommen. Inkonsistenzen und Schreib- und Satzzeichenfehler wurden korrigiert.
4	Probanden / Patienten	239
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** 1. Männlich oder weiblich im Alter zwischen 18 und einschließlich 75 Jahren 2. Diagnose der Narkolepsie nach ICSD-3 oder DSM-5 Kriterien 3. Die durchschnittliche Schlaf-Latenzzeit von <25 Minuten, dokumentiert durch den Mittelwert der ersten 4 Studien des 5-stündigen MWT von Baseline 4. Baseline Epworth Sleepiness Scale (ESS) Bewertung ≥10 5. Übliche nächtliche Gesamtschlafzeit (TST) von mindestens 6 Stunden 6. Körpermassenindex (BMI) von 18 bis <45 kg/m2 7. Einwilligung zur Anwendung einer medizinisch akzeptablen Verhütungsmethode für mindestens 2 Monate vor der ersten Dosis des Studienmedikaments, während des gesamten Studienzeitraums und für 30 Tage nach Abschluss der Studie 8. Bereitschaft und in der Lage, den Studienplan und andere Anforderungen einzuhalten 9. Bereitschaft und in der Lage, eine schriftliche Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen **Ausschlusskriterien:** 1. Weibliche Probanden, die schwanger waren oder stillten 2. Übliche Bettruhe später als 01:00 Uhr nachts 3. Beruf, welcher nächtliche oder variable Schichtarbeit erfordert 4. Moderate oder schwere OSA auf der Basislinie PSG 5. Jede andere klinisch relevante medizinische, verhaltensbedingte oder psychiatrische Störung mit Ausnahme der Narkolepsie, die mit übermäßiger Müdigkeit verbunden ist 6. Anamnese mit bipolarer oder bipolar-assoziierter Erkrankung, Schizophrenie oder Störungsbilder des schizophrenen Spektrums oder andere psychiatrische Erkrankungen nach Kriterien des DSM-5 7. Vorgeschichte oder Vorhandensein eines akut instabilen Gesundheitszustandes, einer verhaltensbedingten oder psychiatrischen Störung (einschließlich suizidalen Gedanken) oder chirurgische Eingriffe, welche die Sicherheit des Probanden oder die Wirksamkeit, Sicherheit oder

		pharmakokinetischen Bewertungen der Studie beeinträchtigen könnten, vorbehaltlich nach Urteil des Prüfarztes 8. Anamnese mit bariatrischer Chirurgie oder Magenbypass innerhalb des letzten Jahres 9. Niereninsuffizienz oder Kreatinin-Clearance (CrCL) <60 mL/min 10. Klinisch signifikante EKG-Anomalie nach Ansicht des Prüfarztes 11. Vorhandensein von signifikanten kardiovaskulären Erkrankungen inklusive Myokardial Infarkt oder koronale Revaskularisation innerhalb des letzten Jahres, instabile Angina pectoris, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, ventrikuläre kardiale Arrhythmien, die einen automatischen implantierbarer Kardioverter-Defibrillator oder medikamentöse Therapie erfordern, nicht kontrollierter Bluthochdruck, systolischer Blutdruck ≥155 mmHg oder diastolischer Blutdruck ≥95 mmHg (beim Screening oder konsistent über Baseline-Werten entsprechend dem Studienprotokoll) oder alle signifikanten kardialen Umstände, die nach Urteil des Prüfarztes eine Gefahr für die Sicherheit des Patienten darstellen könnten 12. Laborwerte außerhalb des Laborreferenzbereichs, die vom Prüfer als klinisch signifikant erachtet wurden (klinische Chemie, Hämatologie und Urinanalyse); HINWEIS: Screening-Labore können einmal wiederholt werden 13. Übermäßiger Koffeinkonsum 1 Woche vor den Baseline-Bewertungen oder erwarteter übermäßiger Konsum während der Studie, definiert als >600 mg/Tag Koffein 14. Verwendung von rezeptfreien (OTC) oder verschreibungspflichtigen Medikamenten, die die Beurteilung einer übermäßigen Müdigkeit innerhalb eines Zeitraums vor Baseline-Screening, der mindestens 5 Halbwertszeiten des/der Medikamente entspricht, oder der geplanten Verwendung eines solchen Medikaments/dieser Medikamente zu einem bestimmten Zeitpunkt während der Dauer der Studie beeinträchtigen könnten. Beispiele für ausgeschlossene Medikamente sind OTC-Schlafmittel oder Stimulanzien (z.B. Pseudoephedrin), Methylphenidat, Amphetamine, Modafinil, Armodafinil, Natriumoxybat, Pemolin, Trazodon, Hypnotika, Benzodiazepine, Barbiturate und Opioide. Medikamente sollten so abgesetzt werden, dass die Testperson nach Ansicht des Prüfarztes mindestens 7 Tage vor Baseline-Screening wieder auf ihr Ausgangsniveau der Tagesschläfrigkeit zurückgekehrt ist 15. Verwendung von Medikamenten, die die Bewertung von Kataplexien innerhalb eines Zeitraums vor dem Besuch der Baseline beeinflussen könnten, der mindestens 5 Halbwertszeiten des Medikaments entspricht, oder geplanter Gebrauch dieses Medikaments zu einem bestimmten Zeitpunkt während der Dauer der Studie. Beispiele für ausgeschlossene kataplektische Medikamente waren selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmer, trizyklische Antidepressiva, Monoamin-Oxidase-Hemmer, Antikrampfmittel und Natriumoxybat. Diese Medikamente wurden eingestellt, wenn sie zur Behandlung von Narkolepsie eingenommen wurden und die Einstellung vom Prüfarzt als sicher eingestuft wurde. Die Medikamente wurden so weit ausgewaschen, dass die

		Testperson nach Ansicht des Prüfers mindestens 7 Tage vor dem Besuch der Baseline zu ihrem Kataplexie-Basiswert zurückgekehrt war 16. Patienten, welche ein Prüfpräparat in den letzten 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, was länger war) vor dem Besuch der Baseline erhalten haben oder Patienten, die geplant haben, während der Studie ein anderes Prüfpräparat (außer dem Studienpräparat) zu verwenden 17. Vortherapie oder Teilnahme in einer klinischen Studie zu Solriamfetol (ADX-N05, R228060, YKP10A) 18. Aktuelle oder vergangene (innerhalb der letzten 2 Jahre) Diagnose einer moderaten oder schweren Suchterkrankung nach den Kriterien des DSM-5 19. Nikotinabhängigkeit, die eine Auswirkung auf den Schlaf hat (z.B. eine Person, die nachts routinemäßig zum Rauchen erwachte) 20. Aktuelle oder vergangene (innerhalb der letzten zwei Jahre) oder geplante Behandlung für eine Suchterkrankung 21. Positiver Drogentest für illegale Missbrauchsdrogen (inklusive Cannabinoide) am Screening-Tag oder an irgendeinem Tag der Studie, außer der zuvor beschriebenen Medikamente beim Screening 22. Anamnese mit Phenylketonurie (PKU) oder Überempfindlichkeit gegenüber Phenylalanin-abgeleiteter Produkte
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 59 Zentren (50 in Nordamerika, 9 in Europa) in 6 Ländern (USA, Kanada, Finnland, Frankreich, Deutschland, Italien) durchgeführt. Jazz Pharmaceuticals entwickelte das Protokoll und übernahm die Studienaufsicht mit Unterstützung von verschiedenen CRO-Anbietern. Hauptprüfarzt: Michael Thorpy, M.D.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Interventionen:** Jeweils verabreicht 1x täglich, orale Gabe über 12 Wochen - Arm A: 75 mg Solriamfetol - Arm B: 150 mg Solriamfetol (Einstellung mit 75 mg an Tag 1-3) - Arm C: 300 mg Solriamfetol (Einstellungmit 150 mg an Tag 1-3) - Arm D: Placebo **Zeitpunkt der Einnahme des Studienmedikamentes:** Die Probanden wurden angewiesen die tägliche Dosis des Studienmedikaments morgens innerhalb einer Stunde nach dem Aufwachen auf nüchternen Magen einzunehmen und nach der Einnahme mindestens 30 Minuten nichts zu essen oder zu trinken (außer Wasser). Falls die Einnahme nicht innerhalb einer Stunde nach dem Aufwachen erfolgte, wurde die Probanden instruiert, das Medikament mindestens 12 h vor dem Schlafengehen einzunehmen. Am Tag nach dem Übernacht-Aufenthalt im Studienzentrum (Woche 4 und Woche 12) wurde den Probanden das Studienmedikament mit ca. 240 ml Wasser verabreicht. Die Verabreichung nach dem Übernacht-PSG und am Morgen des MWT

		in Woche 4 und Woche 12 (oder bei PSG/MWT bei frühzeitigem Abbruch) erfolgte durch qualifiziertes Studienpersonal.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäre Zielkriterien:** - ESS: Veränderung des ESS Scores von Baseline bis hin zu Woche 12 - MWT (Maintenance of Wakefulness Test): Veränderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit (in Minuten), wie sie aus den ersten 4 Trials mit einem 40-minütigen MWT von Baseline bis Woche 12 bestimmt wurde **Sekundäre Zielkriterien:** <u>Wirksamkeit:</u> - Patient Global Impression of change (PGIc): Prozentsatz der Probanden, die in Woche 12 in der PGIc als verbessert (minimal, viel oder sehr stark) gemeldet wurden - Zeitlicher Verlauf der Wirksamkeit mittels MWT: Änderung der Schlaf-Latenzzeit (in Minuten) bei jeder der 5 MWT-Studien in Woche 4 und Woche 12 - Clinical Global Impression of change (CGIc): Prozentsatz der Probanden, die in Woche 12 als verbessert (minimal, viel oder sehr stark) gemeldet wurden - MWT: Änderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit (in Minuten), wie sie aus den ersten 4 Versuchen eines 40-minütigen MWT von Baseline bis Woche 4 bestimmt wurde - ESS: Änderung des ESS-Scores von Baseline zu Woche 1, Woche 4 und Woche 8 - PGIc: Prozentsatz der Probanden, die in Woche 1, Woche 4 und Woche 8 als verbessert gemeldet wurden - CGIc: Prozentsatz der Probanden, die in Woche 1, Woche 4 und Woche 8 als verbessert gemeldet wurden <u>Sicherheit:</u> - Therapieassoziierte Nebenwirkungen (treatment-emergent adverse events, TEAEs) - Veränderungen in klinischen Labortests (Chemie, Hämatologie und Urinanalyse), Vitalparameter, 24-stündige ambulante Blutdruckmessung, 12-Kanal-EKGs, körperliche Untersuchungen und Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) Bewertungen <u>Pharmakokinetik:</u> - Die Konzentrationsdaten für Solriamfetol wurden nach dem Stichprobenzeitpunkt tabellarisch erfasst und in eine Populations-PK-Analyse einbezogen, um das Solriamfetol PK-Profil bei Narkolepsiepatienten zu charakterisieren und Zusammenhänge zwischen Exposition und Wirksamkeit zu untersuchen **Weitere Zielkriterien:** <u>Funktionelles und Lebensqualität:</u> - Funktionelle Ergebnisse des Schlaf-Fragebogens Kurzversion (FOSQ-10): Änderung der Gesamtpunktzahl von Basislinie bis Woche 1, Woche 4, Woche 8 und Woche 12

		- 36-Item Kurzform Gesundheitserhebung Version 2 (SF-36v2): Änderung der 8-Domänen-Scores, der PCS-Scores (Physical Component Summary) und der Mental Component Summary Scores (MCS) von der Baseline bis Woche 4, Woche 8 und Woche 12 - Gesundheitszustand mit EuroQoL (EQ-5D-5L): 1. Anzahl und Prozentsatz der Patienten in jedem der 5 Level (kein, leichtes, moderates, schwerwiegendes Problem oder nicht in der Lage) und jeder Dimension (z. B. Mobilität, Selbstversorgung) der EQ-5D Dimensionen über die gesamte Studiendauer 2. Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die im Laufe der Zeit Probleme (Level 2-5) für jede Dimension (z.B. Mobilität, Selbstversorgung) melden 3. EQ-Visuelle Analogskala (EQ VAS): Mittelwert und Standardabweichung (SD) oder Median mit 25. und 75. Perzentil für die visuelle Analogskala (VAS) zu Studienbeginn, Woche 1, Woche 4, Woche 8 und Woche 12. Änderung der durchschnittlichen VAS-Werte von Basislinie bis Woche 1, Woche 4, Woche 8 und Woche 12 4. EQ-5D-5L Index: Indexwert zu Baseline, bis Woche 1, Woche 4, Woche 8 und Woche 12 - Fragebogen zur Arbeitsproduktivität und Beeinträchtigung der Aktivität; Spezifische Gesundheitsprobleme (WPAI:SHP): Prozentuale versäumte Arbeitszeit aufgrund von Problemen, prozentuale Beeinträchtigung der Arbeit durch Probleme, prozentuale Gesamtbeeinträchtigung der Arbeit durch Probleme und Anteil an Aktivitätsbeeinträchtigung durch Probleme, jeweils über die gesamte Studiendauer **Explorative Endpunkte:** - Anzahl der Kataplexie-Attacken: Veränderung der mittleren und mittleren wöchentlichen Anzahl von Kataplexie-Attacken in der Untergruppe der Probanden, die das Vorhandensein von Kataplexie beim Screening von Baseline bis Woche 1, Wochen 2 - 4, Wochen 5 - 8 und Wochen 9 - 12 gemeldet haben - Änderung der PSG-Parameter, einschließlich der Gesamtschlafzeit (TST), der Zeit in den Phasen N1, N2, N3, des Wake after Sleep Onset (WASO), der Anzahl an Erwachen, des Apnoe-Index, des Apnoe-Hypopnoe-Index, der Anzahl der zentralen Apnoen, des Sauerstoffsättigungs-Nadirs (SaO2) und des SaO2-Mittelwerts von Baseline bis Woche 4 und Woche 12 **Erhebungszeitpunkte:** - MWT: an Baseline, zu Woche 4 und zu Woche 12 (oder bei vorzeitigem Abbruch), jeweils nach einem Übernacht-PSG. - ESS, FOSQ-10: Erhebungen an Baseline, Woche 1, 4, 8 und 12 (oder bei vorzeitigem Abbruch)

		- PGIc, CGIc: Erhebungen an Woche 1, 4, 8 und 12 (oder bei vorzeitigem Abbruch) - CGIs: an Baseline - SF-36v2: Erhebungen an Baseline, Woche 4, 8 und 12 (oder bei vorzeitigem Abbruch) - EUROQoL EQ-5D-5L, WPAI:SHP: Erhebungen an Baseline, Woche 1, 4, 8 und 12 (oder bei vorzeitigem Abbruch) - Kataplexie-Tagebuch: Probanden wurden aufgefordert, das Auftreten und die Anzahl der Kataplexieattacken, die sie jeden Tag hatten, beginnend nach Absetzen der Narkolepsie-Medikation und während der 12-wöchigen Behandlungsphase der Studie aufzuzeichnen. - PK: Blutabnahme an Woche 1, Woche 4, Woche 8 (2 Proben: Eine am Beginn des Besuchs, eine am Ende) - Sicherheitsmessungen und -bewertungen: o AEs: während der gesamten Studie und Nachbeobachtungszeitraum o Klinische Labortests: An Baseline, Woche 4 und Woche 12 (oder frühzeitiger Abbruch) o Physische Untersuchung: Screening-Phase und finaler Besuch an Woche 12 (oder frühzeitiger Abbruch) o EKG: Screening, Baseline, jeder klinische Besuch während der Studie o PSG: Baseline, Woche 4 und Woche 12 (oder frühzeitiger Abbruch) o C-SSRS: Screening, Baseline, jeder klinische Besuch während der Studie und Follow-Up Visite
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<u>Änderung der Zielkriterien</u> Änderung der folgenden Endpunkte, die wie folgt im Originalprotokoll (Version 18. Dezember 2014) beschrieben wurden: - SF-36v2: Veränderung der Gesamtwerte und Veränderung in den 8 Subskalen von Baseline bis Woche 4, Woche 8, und Woche 12. - Anzahl an Kataplexie-Attacken: Veränderung der mittleren wöchentlichen Anzahl von Kataplexie-Attacken in der Untergruppe der Probanden mit Vorhandensein von Kataplexie beim Screening von Baseline bis Woche 1 zu Woche 12 Modifizierte Beschreibung der Endpunkte mit folgendem Wortlaut: - SF-36v2: Änderung der 8-Domänen-Scores, der PCS-Scores (Physical Component Summary) und der Mental Component Summary Scores (MCS) von der Baseline bis Woche 4, Woche 8 und Woche 12 - Anzahl der Kataplexie-Attacken: Veränderung der mittleren und mittleren wöchentlichen Anzahl von Kataplexie-Attacken in der Untergruppe der Probanden, die das Vorhandensein von Kataplexie beim Screening von Baseline bis Woche 1, Wochen 2 - 4, Wochen 5 - 8 und Wochen 9 - 12 gemeldet haben. Die im Protokoll beschriebenen statistischen Analysen wurden aktualisiert, um das Feedback der FDA zu den zuvor geplanten Analysen zu integrieren.

		Behebung von technischen Problemen bei der Serum Billirubin-Messung Ein technisches Problem mit der Serum-Billirubin-Messung wurde vom Labor ACM Global Laboratories berichtet. Zwischen dem 02. Januar und 21. November 2016 wurde eine positive proportionale Verzerrung der direkten Serum-Billirubin-Konzentrationen, aufgrund von Kalibrierproblemen, durch ACM Global Laboratories gemeldet. Die Kalibrierwerte wurden durch den Hersteller neu zugewiesen und ab dem 21. November 2016 von ACM Global Laboratories verwendet. Nach Analyse der Serum-Billirubin-Ausreißerwerte durch Jazz und INC (CRO) wurde die die klinische Signifikanz der positiven Verzerrung als minimal bewertet. Ad hoc Änderung von zusammenfassenden Tabellen & Erstellung von zusammenfassenden Tabellen Nachträglich wurde folgende zusammenfassende Tabellen verändert: - EKG-Parameter: QTcB wurde in die Analyse einbezogen, aber nicht im Protokoll beschrieben. - Zusammenfassungen nach Regionen und Ländern für TEAEs, die dazu führten, dass die Behandlung von Studienmedikamenten eingestellt wurde, und die Studie wurden nicht vorgelegt. - Eine Auflistung von Probanden mit klinisch signifikanten Laborwerten wurde nicht vorgelegt, Informationen über die klinische Bedeutung wurden in die Auflistung der Laborwerte aufgenommen - Klinisch signifikante Vitalparameter wurden nicht als separate Auflistung angegeben, aber Vitalparameterwerte, die außerhalb der Referenzbereiche lagen, wurden in der Auflistung der Vitalparameter angegeben. - Eine SAE-Auflistung wurde aus dem SAP ausgelassen und wurde ad hoc vorbereitet Nachträglich wurde folgende zusammenfassende Tabellen erstellt: - Eine Analyse der ko-primären Endpunkte und des wichtigsten sekundären Endpunkts (PGIc) für Baseline-Subgruppen wurde durchgeführt, um weitere Wirksamkeitsergebnisse zu charakterisieren. - Die Krankengeschichte wurde auch in den Gruppen Bluthochdruck, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie zusammengefasst - AEs: TEAES nach SOC (alleine), kardiale TEAEs nach SOC und preferred term, TEAEs nach clustered und preferred terms, TEAEs nach clustered und preferred term in den TEAEs „Angst und ähnliche Ereignisse“ und „Insomnien und ähnliche Ereignisse“ - Analyse der beobachteten Werte und die Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert basierend auf Änderungen des

		Körpergewichts des Probanden bei jedem Post-Baseline-Besuch. - Um die Vitalparameter-Ergebnisse weiter zu charakterisieren, wurden Änderungen der BP und HR gegenüber der Basislinie unter Verwendung von MWT-Tages-Vitalparameterdaten zeitlich abgeglichen; und zusammenfassende Statistiken für ABPM BP und HR-Daten nach 2-stündigen Bins bei jedem Besuch erstellt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die Rekrutierung waren etwa 240 Probanden geplant, davon etwa 60 Probanden pro Behandlungsgruppe. Eine Stichprobengröße von 54 Probanden pro Gruppe lieferte mindestens 80% Power zur Bestimmung einer Differenz von 6 Minuten in der mittleren Schlaf-Latenzzeit, bestimmt aus dem MWT (Mittelwert der ersten 4 Versuche), und eine Differenz von 4 Punkten der ESS-Änderungen von Baseline zu Woche 12 zwischen jeder JZP-110 Behandlungsdosisgruppe und Placebo. Diese Berechnung ging von der Annahme eines üblichen SDs von 10 Minuten für die MWT und 6 Punkten für die ESS-Änderungen gegenüber der Baseline und eine 2-seitiges Signifikanzniveau von 0,05 unter Verwendung eines t-Tests. Zur Berücksichtigung von Studienabbrüchen ohne auswertbare Daten, wurde eine Stichprobengröße von 60 Probanden pro Behandlungsgruppe geplant.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<u>Interimsanalysen:</u> Es wurden keine Zwischenanalysen geplant oder durchgeführt. <u>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u> - Suizidrisiko, das von C-SSRS gemeldet oder bewertet wird. - 3-fache oder größere Erhöhung über die obere Grenze der Normalwerte (ULN) der Alaninaminotransferase (ALT) oder Aspartataminotransferase (AST), begleitet von einer Erhöhung des gesamten Bilirubins im Serum, die mehr als das Doppelte der ULN beträgt. - Wert des Leberenzymes (AST, ALT) größer oder gleich dem 5-fachen des ULN-Wertes. - Kreatinin ≥2 mg/dL - Positiver Urin-Drogenscreening für eine illegale Missbrauchsdroge nach der Auswaschungsphase, mit Ausnahme der beschriebenen Medikamente - Positiver Schwangerschaftstest - Die Testperson zeigte einen QTc-Wert über 500 msec (die Bestimmungen basierten auf mindestens 2 EKG-Aufnahmen, die nahe der Medikamenteneinnahme durchgeführt wurden) - Die Versuchsperson erlebte ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, das im Zusammenhang mit einem Studienmedikament – oder dessen Einnahme stand. - Für Probanden, die sich vorzeitig aus der Studie zurückgezogen haben, wurde versucht, alle frühen Untersuchungen durchzuführen. Terminierungsbeurteilungen (wie beim letzten Studienbesuch in Woche 12) und der konkrete Grund für den Austritt wurde auf dem Kündigungsfall-Berichtsformular (CRF) dokumentiert. Wenn der Betroffene die Einwilligung widerrufen hatte, war der konkrete Grund für den Widerruf anzugeben.

8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Verwendung einer zentralen Randomisierung über ein Interactive Voice Response System (IVRS) oder ein Interactive Web Response System.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Zentrale Randomisierung der Probanden in einem Verhältnis 1:1:1:1 zur täglichen, oralen Einnahme einer einzelnen Gelatine-Kapsel mit 75 mg, 150 mg, 300 mg JZP-110 oder Placebo, stratifiziert nach An- oder Abwesenheit von Kataplexie.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Sobald der Patient nach erfolgreicher Vervollständigung der Screening- und Baseline-Visiten zur Randomisierung freigegeben war, initiierte der Prüfarzt die Randomisierung über ein interaktives Voice Response System (IVRS) oder ein Interactive Web Response System. Die Geheimhaltung war bis zur Zuteilung gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Ein von Jazz Pharmaceuticals ausgewählter Statistiker erstellt den Master-Randomisierungscode für die gesamte Studie und bewahrte ihn auf. Dieser Statistiker war nicht an der Auswertung der Studie beteiligt. Der Prüfarzt hat ein interaktives Voice Response System (IVRS) oder ein Interactive Web Response System genutzt, sodass die Probanden zufällig einer Behandlung zugeordnet wurden.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Alle Studienmedikamente wurden in identischen, undurchsichtigen Gelatine-Kapseln bereitgestellt, um eine adäquate Verblindung zu gewährleisten. Eine vorzeitige Entblindung wäre nur vorgekommen, wenn für einen Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Siehe Item 11a.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Allgemeine statistische Methoden (SAP vom 02. März 2017):** Alle Studiendaten wurden nach Behandlung mithilfe deskriptiver Statistiken zusammengefasst. Kontinuierliche Variablen wurden mit Anzahl der Probanden (n), Mittelwert, Standard-Abweichung (SD), Median, Minimum und Maximum erstellt. Alle Zusammenfassungen und statistischen Analysen erfolgten mit dem SAS Statistical Analysis System (SAS Institute, Inc. Cary, NC) Version 9.3 (oder spätere).

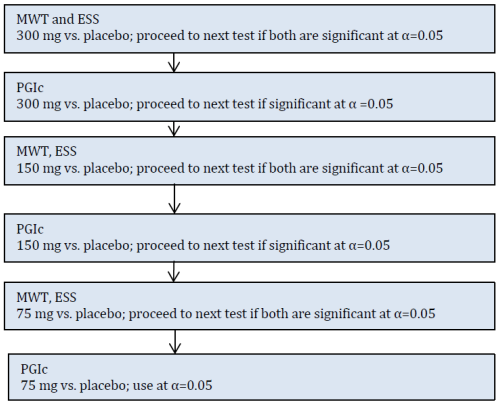
Hypothesentests und Signifikanzlevel:

Zur Bewertung der primären Zielkriterien wurden Vergleiche (treatment differences) zwischen jeder der drei Dosen JZP-110 und Placebo getestet. Die Family-Wise-Error-Rate wurde auf einem Signifikanzniveau von 0,05 kontrolliert.

Multiplizitäts-Thematik:

Um die Problematik der Multiplizität zu adressieren, das durch die mehreren Wirksamkeitsendpunkte und Dosierungsgruppen entsteht, wurde eine feste hierarchische Testsequenz (siehe Abbildung 4.6-1) verwendet. Die Testsequenz begann mit dem Vergleich der 300 mg Dosis vs. Placebo für die ko-primären Wirksamkeitsendpunkte MWT und ESS. Zur Fortführung der Testsequenz musste ein Signifikanzniveau von 0.05 für beide Endpunkte erreicht werden oder die Testsequenz wurde gestoppt. Dieser Ansatz kontrollierte die Family-Wise-Error-Rate bei 0,05 für die Vergleiche der drei JZP-110 Dosen gegen Placebo für den MWT, ESS und PGIc. Die Tests auf die in Abbildung 4.6-1 dargestellten Werte fortgesetzt. Die Dosis(en), die einen signifikanten Unterschied gegenüber Placebo sowohl bei MWT als auch bei ESS aufwiesen, wurden als wirksame Dosen angesehen, und es wurden zusätzliche Tests zur Charakterisierung des zeitlichen Verlaufs der Wirksamkeit durchgeführt.

Figure 2: Multiplicity Strategy



α = alpha; ESS = Epworth Sleepiness Scale; MWT = Maintenance of Wakefulness Test; PGIc = Patient Global Impression of Change.

Abbildung 4.6-1: Multiplizitätsstrategie der Studie 14-002

Analyse-Populationen:

Safety-Population: alle Probanden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Diese Population wurde für die Sicherheitsbewertungen verwendet.

Modifizierte Intent-to-treat (mITT)-Population: Probanden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten und Baseline-Bewertungen sowie mindestens 1 post-Baseline-Bewertung des MWT oder ESS hatten. Diese Population wurde zur Bewertung der ko-primären Endpunkte und weiterer Wirksamkeitsendpunkte (wenn nicht anders beschrieben) verwendet. Wenn ein Proband in der mITT-Population keine Messwerte für einen einzelnen

		Wirksamkeitsendpunkt hatte, wurde dieser Proband aus der mITT-Population zur Bewertung dieses Endpunktes ausgeschlossen. Per-Protocol Population (PP-Population): Probanden, welche die Studie nach Protokollvorgaben ohne größere Protokollverletzung absolvierten. Die Art der Protokollverstöße, die zum Ausschluss aus der PP-Population führten, wurden nach sorgfältiger Überprüfung aller wesentlichen Protokollabweichungen vor der Datensperre ermittelt, und die Gründe für den Ausschluss wurden dokumentiert. Diese Population wurde vor der Entblindung der Studie identifiziert und nur in einer Sekundäranalyse der ko-primären Endpunkte verwendet. PK-Population: Probanden, die mindestens 1 Dosis JZP-110 erhielten und auswertbare PK-Daten für die PK-Analyse hatten. **Analyse der Wirksamkeitsendpunkte:** Alle Wirksamkeitsanalysen wurden mit der mITT-Population durchgeführt, sofern nicht anders angegeben. Analyse der ko-primären Endpunkte Für die Analyse der ko-primären Wirksamkeitsendpunkte wurde das MMRM als primäre Analysemethode verwendet. Die Zielgröße war die Änderung von Baseline zu jedem Post-Baseline-Besuch und der primäre Endpunkt war die Änderung von Baseline zu Woche 12. Dieses Modell beinhaltet fixe Effekte für die Behandlung (z. B. Dosisgruppe), die Visite, die Interaktion zwischen den Behandlungen, Basiswert des Wirksamkeitsendpunkts und des Randomisierungs-Stratifizierungsfaktors. Alle verfügbaren Daten wurden in das Modell aufgenommen. Die kleinsten Quadrate (Least Squares, LS) schätzen die Behandlungsdifferenz gegenüber dem Placebo und ihre 95% Konfidenzintervalle wurden dargestellt. Es wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die potenziellen Auswirkungen fehlender Daten zu testen und die Robustheit der primären Analysemethode qualitativ zu bewerten. Zusätzlich zum MMRM wurde eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) verwendet, um die Veränderung der ko-primären Endpunkte in Woche 12, unter Verwendung eines SI-Ansatzes und eines MI-Ansatzes als Sensitivitätsanalysen für die Robustheit der primären Analysemethode qualitativ zu bewerten. Das ANCOVA-Modell bezieht den Effekt für die Behandlung als festen Effekt und den Ausgangswert des Wirksamkeitsendpunkts und die randomisierten Stratifizierungsfaktor als Kovariaten ein. Sensitivitätsanalysen wurden ebenfalls mit den Ansätzen MMRM und MI durchgeführt: das „Markov Ketten Monte Carlo“ (MCMC)-Verfahren mit der Regressionsmethode und Pattern-Mixture Model mit Fehlwertmuster (Dropouts Pattern) Imputation. Eine Sekundäranalyse der ko-primären Endpunkte auf Basis der PP-Population wurde ebenfalls mit dem gleichen statistischen Modell wie bei der Primäranalyse durchgeführt. Analyse der sekundären Endpunkte Für die primäre Analyse des sekundären Schlüsselendpunkts Prozent der Probanden, die in Woche 12 eine verbesserte PGIc erreichten, wurden paarweise Vergleiche (treatment differences) für die mITT-Population zwischen jeder JZP-110-Gruppe und Placebo unter Verwendung eines Chi-Quadrat-Tests durchgeführt; 95%

		Konfidenzintervalle wurden für die Differenz in Prozent berechnet. Fehlende Daten in Woche 12 wurden mit Hilfe des LOCF berechnet. Ein Zeitverlauf der Wirksamkeitsanalyse wurde mit jeder der 5 MWT-Studien durchgeführt. Für diese Analyse wurde die Dosis(en), die einen signifikanten Unterschied gegenüber Placebo in MWT und ESS aufwies(n) für jede der 5 MWT-Studien in einem paarweisen Vergleich mit Placebo und einem Signifikanzlevel von $\alpha = 0,05$ untersucht. Ein analoges MMRM, wie für die Primäranalyse der ko-primären Endpunkte wurde verwendet. Es wurde ein schrittweiser Vergleich durchgeführt. Zuerst wurde der erste Versuch mit einem signifikanten Unterschied zu Placebo identifiziert. Wenn eine solche Versuch identifiziert wurde, wurde der Behandlungsunterschied bei dem nächsten Versuch untersucht. Wenn die Behandlungsdifferenz für die nächste Studie war auch auf dem Niveau $\alpha = 0,05$ signifikant war, so wurde die Behandlung zum Zeitpunkt des nächsten Versuchs als wirksam eingestuft. Dieses Verfahren wurde fortgesetzt, solange die Signifikanz für jede weitere Prüfung gegeben war oder bis zur Auswertung von Versuch 5. Für die anderen MWT- und ESS-Endpunkte, FOSQ-10-Endpunkte, SF-36v2-Endpunkte, EQ-VAS-Endpunkte, EQ-5D-5L-Index-Endpunkte und WPAI:SHP-Endpunkte wurde das MMRM analog zu dem für die Primäranalyse von ko-primären Endpunkten verwendeten MMRM verwendet. Die anderen PGIc- und CGIc-Endpunkte (d.h. Verbesserungen an Wochen 1, 4 und 8) und EQ-5D-5L: EQ-5D Dimensions-Endpunkte wurden mit dem Chi-Quadrat-Test analysiert. Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt und keine Multiplizitätsanpassungen für diese Endpunkte vorgenommen. **Sicherheitsanalysen:** Für die Safety-Population wurden Sicherheitsanalysen durchgeführt. Für diese Analysen wurden keine formalen statistischen Tests durchgeführt. Alle AE-Daten wurden nach Probanden, nach Behandlung, primärem SOC und bevorzugter Bezeichnung (Preferred Term, PT), Beginn, Schweregrad, Beziehung zur Studie, ergriffene Maßnahmen und Enddatum (falls vorhanden) aufgelistet. **Explorative Analysen:** Die Anzahl der Kataplexie-Attacken wurde nach Analysezeitraum (d.h. Baseline, Woche 1, Wochen 2-4, Wochen 5-8 und Wochen 9-12) berechnet. Die Änderung der mittleren und medianen wöchentlichen Anzahl von Kataplexie-Attacken von der Baseline bis zu jedem nachfolgenden Analysezeitraum wurde für Probanden mit Kataplexie zusammengefasst. Ein Wilcoxon-Rang-Summentest wurde verwendet, um jede Behandlung zu Placebo und kombiniertes JZP-110 versus Placebo zu vergleichen. Es war keine Imputation erforderlich und alle verfügbaren Daten wurden für die Berechnung der oben genannten Endpunkte verwendet. Die Veränderung der einzelnen PSG-Parameter, mit Ausnahme der Anzahl der Erwachen und der Anzahl der zentralen Schlafapnoen, von Baseline bis Woche 4 und Woche 12 wurden mit Hilfe des MMRM analysiert, das für die Primäranalyse der ko-primären Endpunkte verwendet wurde.

		Die Veränderung der Anzahl an Erwachen und der Anzahl der zentralen Apnoen von Baseline bis Woche 4 und 12 wurde mit einem Wilcoxon-Rang-Summentest analysiert, um die Differenz der Behandlungen zwischen jeder JZP-110-Gruppe im Vergleich zu Placebo und kombiniertem JZP-110 im Vergleich zu Placebo zu ermitteln. Für jede Behandlungsgruppe wurden für die Anzahl und den Prozentsatz der Probanden mit einer Erhöhung der mittleren MWT-Schlaflatenz kategorische Zusammenfassungen und Begleitdaten bereitgestellt. Daten von der Baseline zu Woche 4 und 12 wurde durch eine Erhöhung alle 5 Minuten (d.h. ≥5 Minuten ≥10 Minuten, ≥15 Minuten, ≥20 Minuten, ≥25 Minuten und ≥30 Minuten) zusammengefasst.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppen-Analysen:** Explorative Analysen wurden für die wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte und die Sicherheits-Endpunkte in den folgenden Subgruppen vorgenommen: - Probanden mit oder ohne Kataplexie - Probanden nach Region (Nordamerika und Europa) - Probanden nach Land (z. B. USA, Kanada, Finnland, Frankreich, Deutschland, Italien) Die Subgruppenanalysen der Wirksamkeitsendpunkte basierten auf der mITT-Population und wurden mit der MMRM-Methode für die primäre Endpunktanalyse und dem Chi-Quadrat-Test für die sekundäre Endpunktanalysen durchgeführt. Die Subgruppenanalyse der Sicherheitsendpunkte basierte auf der Safety-Population. Für diese Analysen wurden keine formalen statistischen Tests durchgeführt. **Ad-hoc-Analyse:** Es wurde eine Ad-hoc-Analyse durchgeführt, um zu untersuchen, ob der Grad der Schläfrigkeit zu Studienbeginn die Reaktion auf JZP-110 beeinflusste. Ad-hoc-Zusammenfassungen wurden mit beobachteten Werten und der Änderung von Baseline- zu Post-Baseline Besuch sowie Primäranalyse mit dem MMRM für die mittlere MWT-Schlaflatenz, den ESS-Gesamtwert und die Verbesserung der PGIC pro Besuch für die mITT-Population auf der Grundlage der folgenden Basiskategorien dargestellt.: - Probanden mit Baseline MWT mittlere Schlaf-Latenzzeit > Median der MWT mittleren Schlafdauer Latenzzeit - Probanden mit Baseline MWT mittlere Schlaf-Latenz ≤ Median von MWT mittlere Schlafdauer Latenzzeit - Probanden mit dem Gesamtergebnis von Baseline ESS ≥ Median des Gesamtscore von ESS zu Baseline - Probanden mit Baseline ESS-Gesamtscore< Median des ESS-Gesamtscore zu Studienbeginn <u>Sensitivitätsanalysen; Umgang mit Dropouts und fehlenden Daten</u> Um die potenziellen Auswirkungen fehlender Daten zu testen und die Robustheit der primären Analysemethode der ko-primären Wirksamkeitsendpunkte qualitativ zu bewerten, wurden Sensitivitätsanalysen mittels Kovarianz Analyse (ANCOVA) eingesetzt, dabei erfolgte die Imputation fehlender Daten über 2 Einzel-Imputations-(SI)-Ansätze (last observation carried forward [LOCF] und durchschnittliche Imputation) und 2 multiple

		Imputations (MI)-Ansätze (Markov-Kette Monte Carlo [MCMC] und Regressionsmethode und Pattern Mixture Model mit Fehlwertmuster (Dropouts Pattern) Imputation). Für die Primäranalysen des wichtigen sekundären Wirksamkeitsparameters PGIC und des CGIC wurden fehlende Daten durch das LOCF impliziert. Zwei SI-Ansätze (Worst-Case und variiert je nach vorzeitigem Abbruchgrund) wurden verwendet, um fehlende Daten zu implizieren, um mögliche Auswirkungen fehlender Daten als Sensitivitätsanalysen zu bewerten.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4.6-2
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**a) Randomisierte Patienten (n = 239)** 75 mg JZP-110: 59 150 mg JZP-110: 60 300 mg JZP-110: 60 Placebo: 60 **Safety Population (n = 236)** 75 mg JZP-110: 59 150 mg JZP-110: 59 300 mg JZP-110: 59 Placebo: 59 b) **Per-Protocol-Population (n = 195)** 75 mg JZP-110: 49 150 mg JZP-110: 51 300 mg JZP-110: 43 Placebo: 52 c) **mITT-Population (n = 231)** 75 mg JZP-110: 59 150 mg JZP-110: 55 300 mg JZP-110: 59 Placebo: 58
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Ausschluss aus der Safety-Population: n = 3** 3 Probanden wurden fälschlicherweise randomisiert (erhielten auch kein Studienmedikament) und wurden aus der Safety Population ausgeschlossen. Proband 21400001 erfüllte das Einschlusskriterium #3 nicht, Proband 21710003 erfüllte das Einschlusskriterium #3 nicht und erfüllte das Ausschlusskriterium #12, Proband 25030003 erfüllte das Ausschlusskriterium #4. **Ausschluss aus der Per-Protocol-Population: n = 41** 34 Probanden in der Studie hatten Hauptprotokoll-Verstöße (10 in der Placebo-Gruppe, 24 in den JZP-110 Behandlungsgruppen) und wurden aus der Per-Protocol-Population ausgeschlossen.

		Gruppe 75 mg JZP-110: Studienabbruch gesamt: (n = 10); Gründe: Fehlende Wirksamkeit (n = 4), Nebenwirkungen (n = 2), Widerruf der Einwilligung (n = 1) Lost to follow-up (n = 1), andere Gründe (n = 2) Patient 21490009 hatte an Tag 12 bis 56 einen TEAE (erhöhtes Gewicht) und beendete JZP-110 an Tag 57. Patient 21200010 hatte an Tag 3 bis Tag 7 TEAE mit Verstopfung & Durst und ab Tag 4 eine andauernde Glossitis. Gruppe 150 mg JZP-110: Studienabbruch gesamt: (n = 8); Gründe: Fehlende Wirksamkeit (n = 1), Nebenwirkungen (n = 4), Widerruf der Einwilligung (n = 1), andere Gründe (n = 1) Gruppe 300 mg JZP-110: Studienabbruch gesamt (n = 16); Gründe: Fehlende Wirksamkeit (n = 6), Protokoll-Verstoß (n = 1), Nebenwirkungen (n = 5), Widerruf der Einwilligung (n = 2), andere Gründe (n = 2). Patient 21940010 (ohne Kataplexie) stoppte JZP-110 an Tag 44 (Patient hatte einen TEAE von Schlaflosigkeit an Tag 6, der noch andauerte); Patient 2300000002 (ohne Kataplexie) beendete JZP-110 an Tag 47 (Patient hatte einen TEAE mit vermindertem Gewicht an Tag 2 bis Tag 115 und TEAE mit Müdigkeit an Tag 16 bis Tag 26 und am Tag 34, der andauerte); der Patient 21040003 (mit Kataplexie) beendete JZP-110 am Tag 61 (der Patient hatte TEAEs von Müdigkeit am Tag 34 und Schlaflosigkeit am Tag 57, die andauerten). Gruppe Placebo: Studienabbruch gesamt (n = 7) Gründe: Fehlende Wirksamkeit (n = 1), Protokoll-Verstoß (n = 2), Nebenwirkungen (n = 1), Sponsor-Entscheidung (n = 1), andere Gründe (n = 2) Patient 24010008 (mit Kataplexie) beendete JZP-110 an Tag 8 (TEAE mit Kataplexie an Tag 1 bis Tag 4). **Ausschluss aus der mITT-Population:** Es wurden alle Probanden ausgeschlossen, die nicht in der Safety Population enthalten waren (n = 3). Weitere 5 Probanden wurden ausgeschlossen, da keine Baseline-Bewertungen und mindestens eine Post-Baseline-Bewertung des MWT oder ESS vorlagen (1 Proband in der Placebo-Gruppe, 4 Probanden in der 150 mg JZP-110 Gruppe)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der	Studienzeitraum: Studieneinschluss: 19.05.2015 – 14.02.2017 Behandlung: 19.05.2015 – 14.02.2017

	Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Auswertung primärer Endpunkt: 14.02.2017 <u>Studiendauer:</u> Prä-Randomisierung: 28 Tage Studie: 12 Wochen Nachbeobachtung: 2 Wochen
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

CONSORT 2010 Flow Diagram 14-002

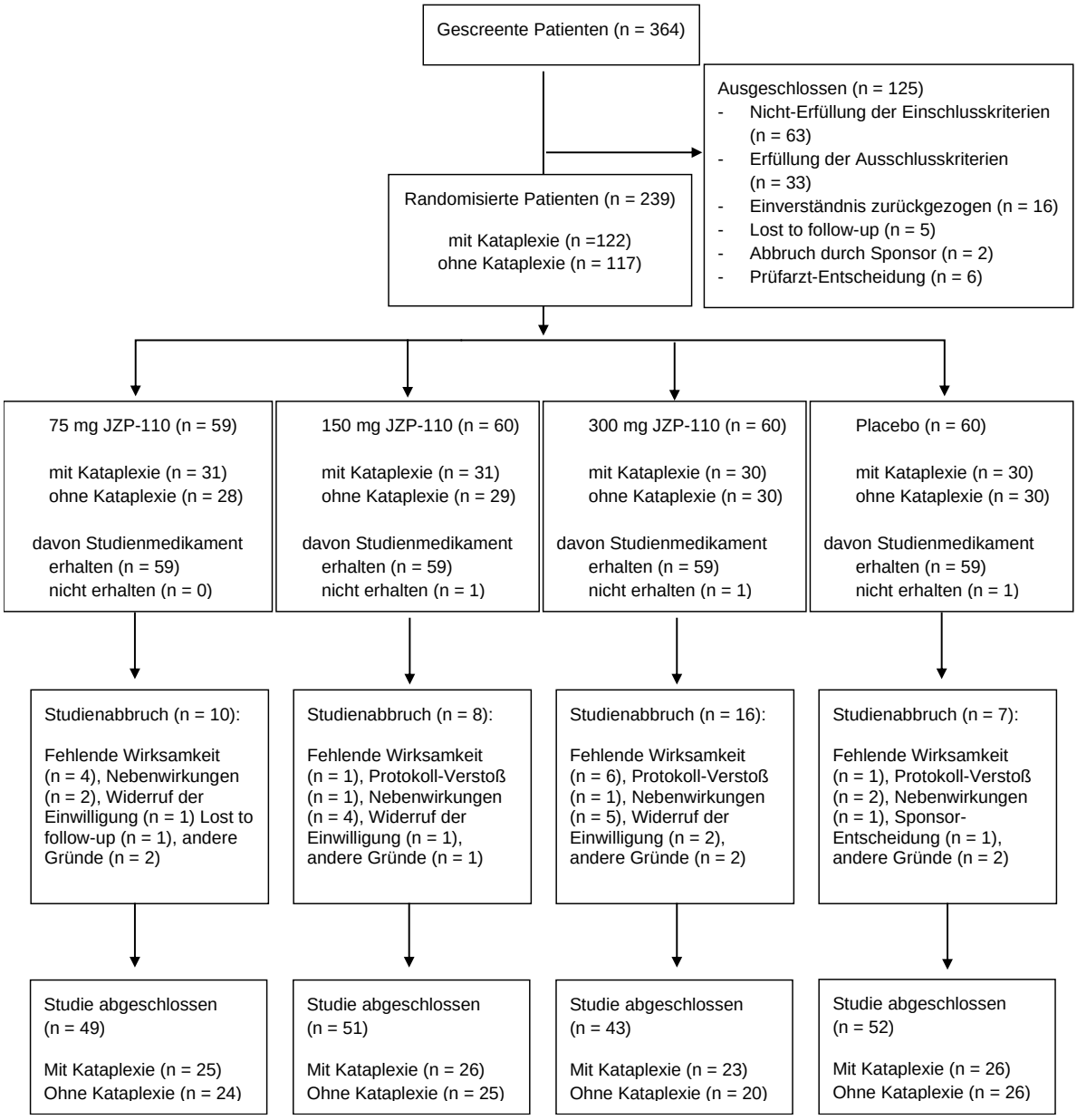


Abbildung 4.6-2: Patientenfluss in der Studie 14-002 nach CONSORT 2010

Tabelle 4.6-5 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie OMC-SXB-22

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Beurteilung der Wirksamkeit von Natriumoxybat und Modafinil und der Kombination der beiden Wirkstoffe zur Behandlung der exzessive Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie-Patienten, die zuvor Modafinil eingenommen haben
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	8-wöchige, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische, randomisierte, Parallelgruppen-Studie in 4 parallelen Gruppen mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1 Placebo für Natriumoxybat + Placebo für Modafinil, Natriumoxybat + Placebo für Modafinil; Modafinil + Placebo für Ntriumoxybat; Natriumoxybat + Modafinil)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Informationen verfügbar
4	Probanden / Patienten	Patienten gescreent: 278 Randomisierte Patienten: 231 Safety Population: 231 ITT Population: 222
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** 10. Patienten mussten vor Beginn des Studienverfahrens eine Einverständniserklärung unterzeichnet haben 11. Dazu bereit und in der Lage sein, die komplette Studie, wie sie im Studienprotokoll beschrieben ist, zu absolvieren 12. 18 Jahre oder älter 13. Diagnose der Narkolepsie nach ICSD Kriterien 14. Einnahme von Modafinil (200 bis 600 mg/Tag) zur Behandlung der EDS über einen Zeitraum von mind. 3 Monaten vor Beginn der Studie, wobei eine stabile Dosis ein Monat vor Beginn der Studie eingenommen wurde 15. Gebärfähige Frauen, die eine medizinisch anerkannte Verhütungsmethode benutzen oder Frauen, die chirurgisch sterilisiert sind oder Frauen, die seit 2 Jahren in der Menopause sind 16. Nach Ansicht des Prüfers besteht genug Unterstützung die Studie durchzuführen, inklusive dem Transport zu den Untersuchungszeitpunkten. Zusätzlich müssen Patienten bereit sein, nach Ermessen des Arztes auf Auto fahren oder das Bedienen schwerer Maschinen zu verzichten **Ausschlusskriterien:** 23. Einnahme von Gamma-Hydroxybutyrat innerhalb der letzten 30 Tage vor Studienbeginn 24. Einnahme von Natrium oxybate innerhalb der letzten 30 Tage vor dem Screening (Visite 1)

		25. Bestehendes Schlafapnoe Syndrom mit AI > 10 pro Stunde oder AHI > 15 pro Stunde oder andere Gründe oder Erkrankungen, worauf die EDS zurückzuführen ist 26. Einnahme von Hypnotika, Beruhigungsmittel, Antihistaminika (mit Ausnahme von nicht sedierenden Antihistaminika), Benzodiazepine oder Clonidin zu Beginn der Baseline Periode. Patienten, welche Antiepileptika einnehmen, sind nicht berechtigt an der Studie teilzunehmen, selbst wenn sie bereit sind, die Antiepileptika 27. Bestehende schwere Erkrankung (einschließlich instabiler kardiovaskulärer, endokriner, neoplastischer, gastrointestinaler, hämatologischer, metabolischer, neurologischer (Ausnahme Kataplexie), pulmonaler und/oder renaler Erkrankungen), welche zu einer Gefährdung des Patienten während der Studie führen könnte, oder die im Studienprotokoll festgelegten Ziele gefährden könnte 28. Bestehende psychatrische Störungen, schwerwiegende affektive oder psychotische Störungen oder andere Probleme, die nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme und den Abschluss der Studie ausschließen oder eine Darstellung der subjektiven Symptome beeinträchtigen würden 29. Nach DSM-IV Kriterien aktuelle oder innerhalb des letzten Jahres bestehende Vorgeschichte von Drogenkonsum (einschließlich Alkoholmissbrauch) 30. Bestehender Serumkreatinin von mehr 2,0 mg/dL; krankhafter Leberfunktionstest (SGOT [AST] oder SGPT [ALT] mehr als das Doppelte des oberen Grenzwerts); erhöhtes Serumbilirubin (mehr als 1,5x des oberen Grenzwertes); ECG Werte vor der Studie, die klinisch signifikante Arrhytmien zeigen, welche größer als ein Atrioventrikulärer Block 1. Grades sind oder eine Vorgeschichte eines Mykardinfarkts innerhalb der letzten 6 Monate 31. Ausüben einer Tätigkeit, welche eine variable Schichtarbeit oder routinemäßige Nachtschicht erfordert 32. Klinisch bedeutsame Vorgeschichte eines Krampfleidens in der Vergangenheit oder Gegenwart oder Vorgeschichte eines klinisch signifikanten Kopftraumas (d. h einer Gehirnerschütterung, die zu einem klinisch bedeutsamen Bewusstseinsverlusts führte) oder einer früheren, invasiven intrakraniellen Operation gepaart mit der Einnahme von Antikonvulsiva
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 44 Zentren in den Ländern USA, Kanada, Tschechien, Frankreich, Deutschland, Niederlande, Schweiz und UK durchgeführt. Dies war eine von der Industrie unterstützte Studie von Jazz Pharmaceuticals. Hauptprüfarzt: Yanping Zheng, M.D., Jazz Pharmaceuticals, Inc
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Interventionen:** Jeweils verabreicht 1x täglich, orale Gabe über 12 Wochen - Arm A: 12 ml/Tag für 4 Wochen und anschließend 18 ml/Tag Placebo für Natriumoxybat + 1-3 Kasepln/Tag Placebo für Modafinil für 8 Wochen

		- Arm B: 6 g/Tag Natriumoxybat für 4 Wochen anschließend 9 g/Tag für 4 Wochen + 1-3 Kapseln/Tag Placebo für Modafinil für 8 Wochen - Arm C: 12 ml/Tag für 4 Wochen und anschließend 18 ml/Tag Placebo für Natriumoxybat + 200-600 mg/Tag Modafinil Kapseln für 8 Wochen - Arm D: 6 g/Tag Natriumoxybat für 4 Wochen anschließend 9 g/Tag für 4 Wochen + 200-600 mg/Tag Modafinil Kapseln für 8 Wochen **Zeitpunkt der Einnahme des Studienmedikamentes:** Patienten der Gruppe C und D erhielten weiterhin verblindet ihre übliche Modafinil Dosis. Patienten der Gruppen B und D erhielten in den ersten 4 Wochen 6 g Natriumoxybat in zwei gleich aufgeteilte Dosen. Die erste wurde eingenommen, bevor der Patient ins Bett gegangen ist und die zweite Dosis 2,5-4 Stunden später. Patienten der Gruppe 1 und 3 erhielten die gleiche Menge des Placebos für Natriumoxybat Präparats. Nach 4 Wochen wurde die Dosis von Natriumoxybat auf 9 g/Tag (bzw. das entsprechende Volumen des Placebo Präparats) erhöht und in 2 gleich große Dosen aufgeteilt und zu den beschriebenen Zeiten eingenommen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäre Zielkriterien:** - MWT (Maintenance of Wakefulness Test): Veränderung im 20 min MWT von Visite 3 (Baseline) zu Visite 5 (Woche 8) **Sekundäre Zielkriterien:** <u>Wirksamkeit:</u> - ESS: Veränderung im ESS Score von Visite 3 (Baseline) zu Visite 5 (Woche 8) - Veränderung der Krankheitsschwere mittels CGI-s und CGI-c zu Visite 3 und 5 - Schlaftagebücher zur Ermittlung der Veränderung der wöchentlichen Schlafattacken zu Visite 5 - Totale Schlafzeit und Schlafphasen (N1, N2, N3, REM, non-REM) mittels PSG **Sicherheit:** - Bewertungen wurden an Visite 1 und 5 durchgeführt o Körperliche Untersuchung o Vitalzeichen o Laborparameter (hämatologische und klinisch chemische Untersuchungen eingeschlossen) o EKG - -Adverse Events wurden während der gesamten Studie erhoben **Erhebungszeitpunkte:** - MWT: Visite 2, 3, 4 und 5 - ESS: Visite 2, 3, 4 und 5 - CGI-c/CGI-s: Visite 3 und 5

		- Schlaftagebücher: täglich (vom Patienten) - PSG: Visite 2, 3, 4 und 5 - Sicherheit: gesamte Studiendauer
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es ist nicht bekannt, dass die Zielkriterien nach Studienbeginn verändert wurden.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht berichtet
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht berichtet
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht berichtet
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht berichtet
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung der Probanden in einem Verhältnis 1:1:1:1 zur täglichen Einnahme von Placebo für Natriumoxybat + Placebo für Modafinil, Natriumoxybat + Placebo für Modafinil, Modafinil + Placebo für Natriumoxybat, Natriumoxybat + Modafinil
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht berichtet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht berichtet
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde	d) Ja e) Ja f) Ja Um eine adäquate Verblindung zu gewährleisten, wurden Modafinil und Placebo für Modafinil in identischen, mit Lactose gefüllten Gelatine Kapseln bereitgestellt. Das Placebo für Natriumoxybat wurden in einer äquimolaren Natrium-Citrat Lösung bereitgestellt,

	die Verblindung vorgenommen?	sodass diese nicht von der Natriumoxybat-Lösung zu unterscheiden war.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Siehe Item 11a.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analyse-Populationen** Safety-Population: Alle Probanden, welche mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten ITT-Population: Alle Probanden die mindestens eine Dosis doppel-verblindete Studienmedikation erhielten und Baselinedaten zu Visite 3 (Baseline) und Wirksamkeitsdaten zu Visite 4 und/oder 5 lieferten. **Wirksamkeitsendpunkte** Die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte basierte auf der ITT Population. Die Primäranalyse erfolgte mit Werten zu Visite 5. Fehlende Werte wurden mittels der LOCF Methode imputiert. Der MWT wurde mittels ANCOVA analysiert und der CGI-c mittels einer nicht-parametrischen ANCOVA. Auf Grund einer nicht-normalen Datenverteilung wurde der ESS und die Anzahl der wöchentlichen Schlafattacken mittels einer nicht-parametrischen ANCOVA Analyse, welche auf eine Rang-Transformation der Baseline und des Endpunkts beruht, durchgeführt. Es wurden zweiseitige T-Tests durchgeführt, und das Signifikanzlevel wurde auf 0,05 getestet. **Sicherheitsanalysen:** Für die Safety-Population wurden Sicherheitsanalysen durchgeführt. Für diese Analysen wurden keine formalen statistischen Tests durchgeführt. Unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb einer Behandlungsgruppe zusammengefasst und die Inzidenz wurde mittels Fisher's Exact Test verglichen. Daten von Laborparametern wurde zwischen den Behandlungsgruppen mittels der mittleren Veränderung zu Baseline mit einer Varianz Analyse verglichen. Zur Ermittlung der Signifikanz wurden gepaarte t-Tests verwendet
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Post-hoc Analysen** Die Analyse der Probanden mit und ohne Kataplexie wurde als post-hoc Analyse für die wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte und die Sicherheits-Endpunkte durchgeführt. Die Subgruppenanalysen der Wirksamkeitsendpunkte basierten auf der ITT-Population. Statistische Auswertung von ESS und MWT wurde unter Verwendung eines LOCF-Ansatzes und eines Kovarianzmodellen durchgeführt, die für die Behandlungsgruppe, den gepoolten Ort und die Basis-ESS oder die Schlaflatenz adjustiert wurden. Die primären paarweisen Vergleiche von SXB allein und SXB + Modafinil

		gegenüber Placebo wurden unter Verwendung des Dunnett-Tests durchgeführt und wurden als interpretierbar angesehen, wenn der $p < 0,05$ ist. Der sekundäre paarweise Vergleich von Modafinil allein gegenüber Placebo beinhaltete keine Anpassung für Mehrfachvergleiche. Die Analyse des CGIc basierte auf einer logistischen Regression mit Effekten für die Behandlungsgruppe und das Studienzentrum, und ähnlich wie bei den anderen Variablen wurden die paarweisen Vergleiche von SXB allein und SXB + Modafinil als interpretierbar angesehen, wenn $p < 0,05$ war, wobei die Vergleiche als signifikant angesehen wurden, wenn $p < 0,025$ (basierend auf der Bonferroni Korrektur). Zusätzlich wurden die Effektstärken gegenüber Placebo für ESS und Schlaf-MWT auf der Grundlage der Differenz zwischen den Mittelwerten der aktiven Behandlungsgruppe und dem Mittelwert des Placebos geteilt durch ihre gepoolten Standardabweichungen (Cohen's d) geschätzt. Alle Analysen erfolgten mit SAS Version 9.3. Das Sicherheitsprofil wurde basierend auf der Inzidenz der UEs für die Population der Probanden mit und ohne Kataplexie untersucht.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4.6-3
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**a) Randomisierte Patienten (n = 231)** Placebo für Natriumoxybat + Placebo für Modafinil: 56 Natriumoxybat + Placebo für Modafinil: 55 Modafinil + Placebo für Natriumoxybat: 63 Natriumoxybat + Modafinil: 57 b) **Safety Population (n = 231)** Placebo für Natriumoxybat + Placebo für Modafinil: 56 Natriumoxybat + Placebo für Modafinil: 55 Modafinil + Placebo für Natriumoxybat: 63 Natriumoxybat + Modafinil: 57 c) **ITT-Population (n = 222)** Placebo für Natriumoxybat + Placebo für Modafinil: 55 Natriumoxybat + Placebo für Modafinil: 50 Modafinil + Placebo für Natriumoxybat: 63 Natriumoxybat + Modafinil: 54
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Ausschluss aus der Safety-Population: n = 0 Alle Patienten, die randomisiert wurden erhielten mind. eine Dosis der Studienmedikation; kein Proband wurde ausgeschlossen Ausschluss aus der ITT-Population: n = 11 Insgesamt wurden 11 Probanden aus der ITT-Population ausgeschlossen. 21 Probanden brachen die Studie ab (Gründe siehe Abbildung 4.6-3)
14	Aufnahme / Rekrutierung	

14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<u>Studienzeitraum:</u> Studieneinschluss: April 2003 – Juli 2004 Behandlung: April 2003 – Juli 2004 Studienende: November 2004 Auswertung primärer Endpunkt: Juli 2004 <u>Studiendauer:</u> Prä-Randomisierung: etwa 28 Tage Studie: 8 Wochen
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde im November 2004 beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

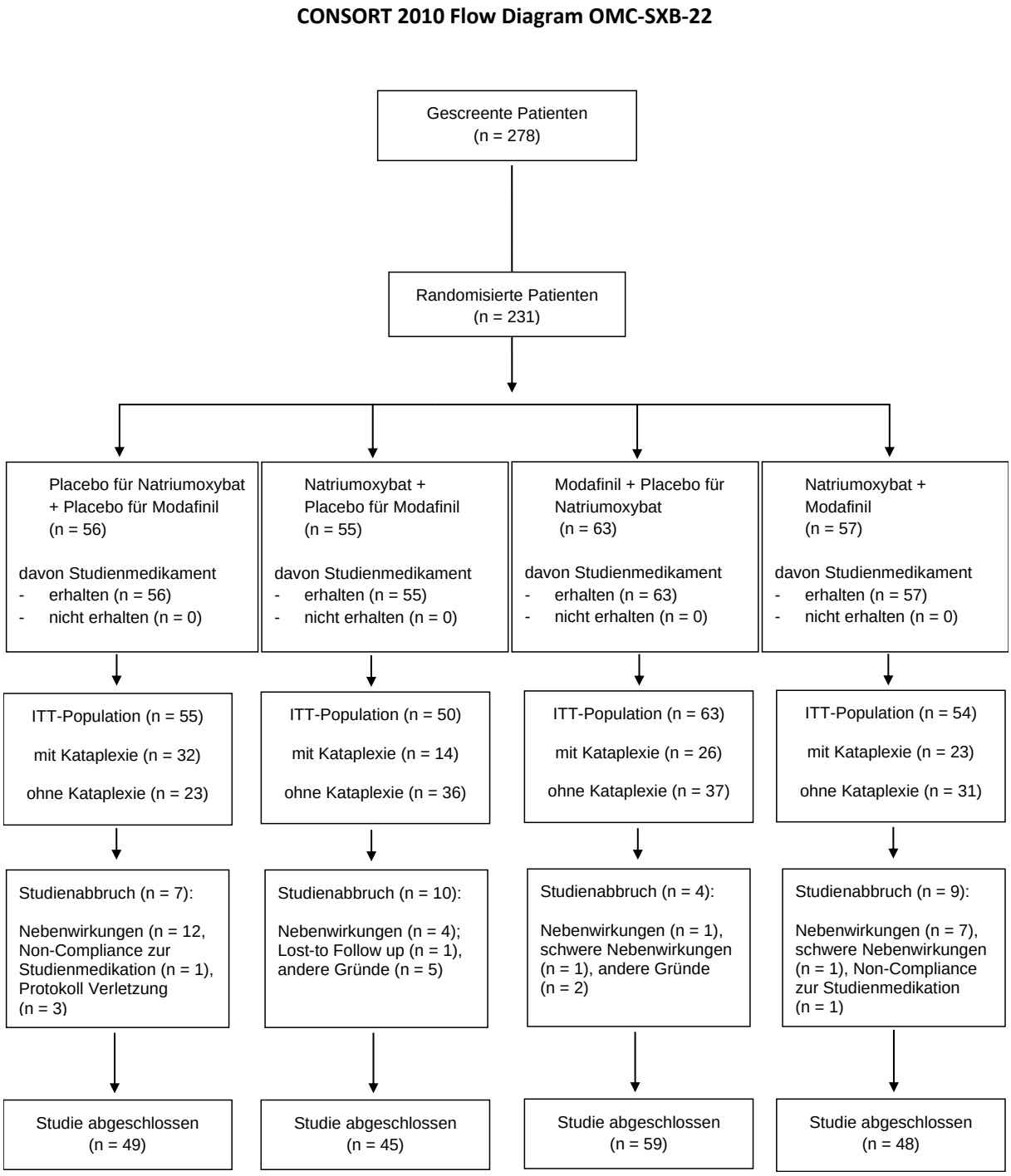


Abbildung 4.6-3: Patientenfluss in der Studie OMC-SXB-22 nach CONSORT 2010

Tabelle 4.6-6 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Harmony I

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: - die Überlegenheit von BF2.649 gegenüber Placebo, bei Narkolepsiepatienten mit EDS, in Bezug auf den ESS Score bei 3-wöchiger Dosisadaption und 5-wöchiger stabiler Dosis zu zeigen
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, doppelt verblindete, randomisierte Phase III Studie; Vergleich mit Placebo und Komparator (Modafinil). Die Studie besteht aus einer 2-wöchigen Auswaschphase (V1-V2), einer einwöchigen Baseline-Phase (V2-V3), einer 8-wöchigen Behandlungsphase (V3-V7) und einer einwöchigen Absetzungsphase (V7-V8). Das Zuteilungsverhältnis lag bei 1:1:1 (Placebo:BF2.649:Modafinil). Von 94 Patienten wurden 30 auf die Behandlung mit Placebo, 31 auf die Behandlung mit BF2.649 und 33 auf die Behandlung mit Modafinil randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das Einschlusskriterium „18 bis 65 Jahre“ wurde auf „18 Jahre und älter“ geändert (Protokoll Version 4). Zu diesem Zeitpunkt wurden im Rahmen anderer Studien mit Pitolisant in Parkinson Patienten und Patienten mit Lewy-Body-Demenz durchgeführt, in denen die meisten Patienten > 65 Jahre alt waren. Es ergaben sich keine Hinweise auf altersbedingte Effekte bezüglich Wirksamkeit oder Sicherheit von Pitolisant. Aus diesem Grund wurde die o.g. Änderung durchgeführt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** 1. Männer und Frauen jeder ethnischer Herkunft, 18 Jahre alt und älter. 2. Sowohl neue als auch zuvor diagnostizierte Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie konnten einbezogen werden. Alle Patienten sollten die internationale Klassifikation von Schlafstörungen (ICSD-2) Kriterien wie folgt erfüllen: Diagnose von Narkolepsie mit Kataplexie: der Patient hatte sowohl Beschwerden hinsichtlich EDS, fast täglich für mindestens 3 Monate, als auch eine eindeutige Vorgeschichte der Kataplexie, definiert als plötzliche und vorübergehende Episoden (im Bereich von einigen Sekunden bis zu einigen Minuten) des Verlustes von Muskeltonus ausgelöst durch Emotionen; Diagnose von Narkolepsie ohne Kataplexie: Wenn eine charakteristische Kataplexie nicht vorhanden war, obwohl fragliche oder atypische Kataplexieartige Episoden berichtet wurden, litt der Patient unter einer Tagesschläfrigkeit (EDS), die fast täglich über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten auftrat. Die Diagnose der Narkolepsie ohne Kataplexie musste durch eine valide Polysomnographie (PSG) über Nacht (mindestens 6 Stunden), gefolgt von einem Multipler-Schlaf-Latenz-Test (MSLT) bestätigt werden. Der MSLT musste eine mittlere Schlaf-Latenz von 8 Minuten oder weniger zeigen; mit 2 oder mehr Sleep Onset REM-Perioden (SOREMPs), die definiert sind als das Auftreten von REM-Schlaf innerhalb von

		15 Minuten nach Schlafbeginn während des MSLT. Die mit Narkolepsie assoziierte EDS konnte nicht durch eine andere Schlafstörung, psychische oder neurologische Erkrankung, den Gebrauch von Medikamenten oder Drogenabhängigkeit erklärt werden. 3. Die Patienten mussten medikamentenfrei sein oder jegliche psychostimulierenden Medikamente mindestens 14 Tage vor Beginn der Baseline-Periode absetzen. Patienten mit schwerer Kataplexie war es erlaubt auf ihrer anti-kataplektischen Medikation (Oxybate) oder vermeintlichen anti-kataplektischen Medikation (Antidepressiva oder SSRIs) bei stabiler Dosis, ausgenommen trizyklische Antidepressiva (im Allgemeinen zeigt H1R eine antagonistische Aktivität, die möglicherweise die Wirkung von endogenem Histamin, das durch Pitolisant im Gehirn freigesetzt wird, beeinträchtigt). Die zugelassene anti-kataplektische oder vermeintlich anti-kataplektischen Behandlung musste für mindestens 1 Monat vor der Studie verabreicht werden und diese Dosis konnte in der gesamten Studie (von V1 bis V8) nicht angepasst werden. 4. Epworth Sleepiness Scale (ESS) Score ≥ 14/24 während der Baseline-Periode sein. 5. Die Patienten sind gewillt an der kompletten Studiendauer teilzunehmen und haben eine unterschriebene und datierte Einverständniserklärung bevor jedwede Studienmethode durchgeführt wurde abgegeben. 6. Frauen mussten chirurgisch sterilisiert oder 2 Jahre nach der Menopause sein. Frauen im gebärfähigen Alter mussten zustimmen eine medizinisch akzeptierte wirksame Methode der Geburtenkontrolle (z. B. Barrieremethode mit Spermizid oder Enthaltung) zu verwenden, diese Methode für die Dauer der Studie fortzusetzen und einen Serumschwangerschaftstest durchführen, der zum Zeitpunkt der Screening-Visite negativ sein musste. Patienten mit steroidalen Kontrazeptiva mit Mini- oder Micro-Dosen (einschließlich oralem Kontrazeptivum, Pflaster, Tabletten und Vaginalcreme, Intrauterinpessare) sollten auf das Risiko von Durchbruchblutungen und ungewollter Schwangerschaft, aufgrund der möglichen Reduktion der Wirksamkeit dieser Verhütungsmittel während der Begleittherapie mit Modafinil, hingewiesen werden. Alternative oder zusätzliche Methoden der Empfängnisverhütung werden während und einen Monat nach dem Absetzen der Modafinil-Behandlung unbedingt empfohlen. Frauen durften nicht stillend sein. 7. Nach Auffassung des Prüfarztes hatte der Patient eine angemessene Unterstützung, um die gesamten Studienanforderungen, wie im Protokoll beschrieben, zu erfüllen (z. B Transport zum und vom Prüfzentrum, Selbstbeurteilungsskalen und Tagebücher auszufüllen, Medikamenten-Compliance, geplante Visiten, Tests). 8. Wenn durch den Prüfarzt angegeben, hatte der Patient den Betrieb eines Autos oder von schweren Maschinen für die Dauer der Studie bzw. solange der Prüfarzt es für klinisch angezeigt hält, zu unterlassen. Darüber hinaus musste der Patient einwilligen sein übliches Verhaltensmuster, das seine Tagesschläfrigkeit beeinflussen könnte, während der Studie beizubehalten (z. B. zirkadianen Rhythmus, Koffeinkonsum, nächtliche Schlafdauer).

		9. Patient musste durch eine entsprechende Krankenversicherung versichert sein **Ausschlusskriterien:** Alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, erfüllten die folgenden Ausschlusskriterien nicht: 1. Die Verwendung von BF2.649, Modafinil oder jede vorherige Prüfmedikation innerhalb von 30 Tagen vor der Screening-Visite (V1) dieser Studie. 2. Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie hatten keine weiteren Erkrankungen haben, die mit EDS als primäre Ursache in Verbindung gebracht werden könnten: z. B. schlafbezogene Atmungsstörungen definiert durch einen Schlaf-Apnoe-Index ≥ 10 pro Stunde und/oder einen Apnoe/Hypopnoe-Index ≥ 15 pro Stunde, Erkrankung der periodischen Bewegungen der Gliedmaßen (PLM) definiert durch einen PLM Arousal Index (PLMAI) ≥ 10 pro Stunde, Schichtarbeit, chronischer Schlafentzug, zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen oder jede andere medizinische oder neurologische Ursachen, die für Narkolepsie Symptome mit EDS assoziiert sind. 3. Patienten, die nicht bereit oder nicht in der Lage sind nicht zugelassene Medikationen vorrübergehend abzusetzen. 4. Aktuelle oder kürzlich (innerhalb eines Jahres) Vorgeschichte eines Drogenmissbrauchs oder einer Abhängigkeitsstörung einschließlich Alkoholmissbrauch gemäß Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). 5. Jegliche schwere kardiovaskuläre Anomalien, z. B. kürzlich aufgetretener Myokardinfarkt, Angina pectoris, Bluthochdruck oder Herzrhythmusstörungen (innerhalb der vorherigen 6 Monate), Elektrokardiogramm mit frequenzkorrigierter QT-Zeit nach Bazett (QT x √ [HR/60]), die höher als 450 ms ist, Vorgeschichte mit linksventrikulären Hypertrophie oder Mitralklappenprolaps. 6. Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (z. B. Prothrombin-Verhältnis < 50% oder Faktor V < 50% bei Patienten, die AntiVitamin-K-Substanzen erhalten) oder mit schweren Nierenfunktionsstörungen (z. B. Serumkreatin größer als 2,0 mg/dL) oder mit einer anderen in ärztlichen Untersuchungen oder klinischen Laborergebnissen festgestellten bedeutenden Anomalie. 7. Psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen, wie beispielsweise mittelschwere oder schwere Psychosen oder Demenz, bipolare Störung, schwere Angstzustände, Depressionen, Vorgeschichte mit Anfallserkrankungen oder anderen Problemen, die nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme des Patienten und den Abschluss der Studie gefährdet oder die eindeutige Erhebung bzw. Repräsentation der Symptome in Frage stellt. 8. Vorherige schwere Nebenwirkungen von ZNS-Stimulanzien. 9. Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber der untersuchten Behandlung einschließlich Wirkstoff und Hilfsstoffen. 10. Für den Patienten ist es nicht möglich täglichen Aktivitäten sicher und ohne Behandlung gegen EDS fortzusetzen. 11. Andere akute klinisch relevante Erkrankungen, darunter instabile Herz Kreislauf-Erkrankungen, endokrine, neoplastische, gastrointestinale, hämatologische, hepatische,

		immunologische, metabolische, neurologische (außer Narkolepsie/Kataplexie), pulmonale Erkrankungen und/oder Nierenerkrankungen, die die Studiendurchführung oder Studienbehandlungen beeinträchtigen bzw. beeinflussen mit der Studienmedikation kontraindiziert ist oder den Patienten während der Studie in Gefahr bringt oder die Studienteilnahme gefährdet. 12. Patienten mit angeborener Galaktosämie, Glukose-Galaktose-Malabsorption oder Laktasemangel aufgrund des Vorhandenseins von Laktose in den Prüfpräparaten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: Prof. Dr med. Claudio L. Bassetti Studienorte: Frankreich (13), Deutschland (9), Ungarn (4), Niederlande (1) und Schweiz (4). Von 31 ausgewählten Untersuchungszentren waren 24 aktiv und rekrutierten Patienten.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Interventionen:** Jeweils verabreicht 2x täglich, orale Gabe - Arm A: Pitolisant • 10 mg Pitolisant (Niedrige Dosis): 1 Kapsel mit 10 mg Pitolisant (Einnahme am Morgen) und 3 Kapseln mit Placebo (1 zur Einnahme am Morgen, 2 vor dem Mittagessen) • 20 mg Pitolisant (Mittlere Dosis): 1 Kapsel mit 20 mg Pitolisant (Einnahme am Morgen) und 3 Kapseln mit Placebo (1 zur Einnahme am Morgen, 2 vor dem Mittagessen) • 40 mg Pitolisant (Hohe Dosis): 2 Kapseln mit 20 mg Pitolisant (Einnahme am Morgen) und 2 Kapseln mit Placebo (zur Einnahme vor dem Mittagessen - Arm B: Modafinil • 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 Kapsel mit 100 mg Modafinil (1 am Morgen und 1 am Mittag) und 2 Kapseln mit Placebo (1 zur Einnahme am Morgen, 2 am Mittag • 400 mg Modafinil (Mittlere Dosis): 4 Kapsel mit 100 mg Modafinil (2 zur Einnahme am Morgen, 2 zur Einnahme am Mittag) - Arm C: Placebo • Placebo Pitolisant (Niedrige Dosis): 4 Kapseln mit Placebo (2 zur Einnahme am Morgen, 2 zur Einnahme am Mittag vor dem Mittagessen) • Placebo Pitolisant (Mittlere Dosis): 4 Kapseln mit Placebo (2 zur Einnahme am Morgen, 2 zur Einnahme am Mittag vor dem Mittagessen) • Placebo Pitolisant (Hohe Dosis): 4 Kapseln mit Placebo (2 zur Einnahme am Morgen, 2 zur Einnahme am Mittag vor dem Mittagessen)

		Zeitpunkt der Einnahme des Studienmedikamentes: Die Patienten wurden instruiert 4 Kapseln pro Tag auf oralem Weg mit einem Glas Wasser zu sich zu nehmen. Zwei Kapseln wurden morgens vor dem Frühstück gegen 08:00 genommen, zwei weitere vor dem Mittagessen, jedoch nicht später als 14:30 um den Nachtschlaf nicht zu stören. Die Patienten wurden angewiesen ihre Dosierungen in regelmäßigen Intervallen zu nehmen. Die Medikation wurde als Blister verpackt und enthielt den Hinweis, welche Dosierung morgens und welche mittags zu nehmen ist. Abhängig von der Behandlungsgruppe wurden die Kapseln hergestellt, um die Verabreichung einer Tagesdosis zu ermöglichen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	1. Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pitolisant bei zu Beginn eskalierenden Dosen und anschließend stabilen Dosis über 5 Wochen bei Patienten mit Narkolepsie mit exzessiver Tagesschläfrigkeit (EDS) im Vergleich zu Placebo und Modafinil mittels folgender Messungen: ESS, MWT, Sustained Attention to Response Task (SART), Clinical Global Impression of Change and Severity für EDS und Kataplexie, Fragebogen zur Lebensqualität (EQ-5D), patientenberichteter Fragebogen (PGO), Schlaftagebücher sowie körperlicher Untersuchungen einschließlich der Vitalfunktionen, Labortests, EKG und Nebenwirkungen. 2. Untersuchung der Reaktion auf das Absetzen von Pitolisant nach 8 Wochen täglicher Gabe und einer Woche Placebo. **Erhebungszeitpunkte** Die Dosierungen wurden wie unter Item 3a und 5 beschrieben täglich und über einen Zeitraum von 8 Wochen eingenommen. Die Wirksamkeits- und Sicherheitserhebungen wurden regelmäßig während der Studie vorgenommen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Stichprobengröße wurde unter den folgenden Hypothesen, die aus historischen Studien abgeleitet wurden, ausgelegt: Der minimale klinisch relevante Unterschied von ESSF betrug 3, für ESS wurde eine Standardabweichung mit einem Wert von $\sigma = 5$, der geschätzte Korrelationskoeffizient r (ESS Baseline; ESS Final) = $\rho = 0,65$ und eine gleichmäßige Verteilung der Messwiederholungen angenommen. Die Nichtunterlegenheitsgrenze wurde als ein kleiner Anteil der Differenz zwischen Referenz und Placebo (CPMP2005) und gleichzeitig geringer als der minimale klinisch relevante Unterschied geschätzt. In Metaanalysen historischer Studien mit Modafinil betrug der Unterschied $\Delta = 4,12$, 95 %-KI [0,14; 7,09]; Es wird ein Wert von NIM = 2 als relevant angesehen. Durch die Verwendung der Power Funktion von ANCOVA und unter den oben genannten Annahmen, konnte die Stichprobengröße durch zwei separate hierarchische Tests ermittelt werden: 1. Ein Unterschied von $\Delta = 3$ mit den folgenden Parametern (zweiseitig $\alpha = 0.05$, pre-visit = 2, post-visit = 2, r = 0,65) war

		nachweisbar mit einer Power von mindestens 95 % bei einer Stichprobengröße von über n = 30 Patienten/Gruppe. 2. Unter der Annahme, dass beide Wirkstoffe die gleiche Wirksamkeit haben, liegt die Wahrscheinlichkeit eine zuvor festgelegte NIM = 2 mit den folgenden Parametern (α = 0,025, previsit = 2, post-visit = 2, r = 0,65) abzulehnen bei mindestens 80 % bei einer Stichprobengröße von über n = 30 Patienten/Gruppe. Um den Anforderungen der beiden Tests zu genügen, wurde mit einer Stichprobengröße von 30 Patienten pro Gruppe geplant.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interimsanalysen waren nicht geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Studienpräparate wurden den Patienten, nachdem Sie die Eingangsuntersuchung (V3) beendet und alle Ein- und Ausschlusskriterien überprüft worden waren randomisiert zugewiesen. Jedem Patienten wurde eine Nummer zugewiesen, die sich nach den fortlaufenden Nummern der Studienzentren richtete. Die Nummer setzt sich aus 2 fortlaufenden Ziffern, angefangen bei 01 und der Nummer des entsprechenden Studienzentrums zusammen, z. B. wurde der erste Patient aus dem Zentrum 01 mit 0101, der zweite mit 0102 betitelt. Die Nummern wurden chronologisch und fortlaufend, ohne eine Zahl auszulassen verwand. Eine Tracking-Liste mit der Identifizierung von Patienten, d. h. den ersten Buchstaben des Vornamens und der Familienname von Patienten wurde beim Prüfarzt hinterlegt und in seiner Studie Aufzeichnungen geführt. Die Prüfärzte waren nicht informiert über die Größe der Behandlungsgruppe. Wenn der Patient seine/ihre Studiennummer erhielt wurde die entsprechende Behandlung durch die Nummer identifiziert und dem Patienten zugeordnet. Die drei Arten von Behandlungen, BF2.649 oder Placebo oder Modafinil, wurden in Übereinstimmung mit einem vorgegebenen Randomisierungsliste der Nummer des Patienten zugeordnet. Die Liste wurde von einem qualifizierten Mitarbeiter von Créapharm unabhängig von den Studienmitarbeitern festgelegt und zu Lambda-plus über eine elektronisches verschlüsselte Datei übertragen. Die Randomisierung wurde zentralisiert. Die Forscher erhielten eine Reihe von versiegelten Umschlägen, die durch die Studiennummer identifiziert werden und die zugewiesene Behandlung enthielten.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte 1:1:1. Es wurde keine Stratifizierung vorgenommen.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per	Die Verteilung der Prüfpräparate und das Zuteilungsverfahren wurden über ein interactive web response systems (IWRS) von Lambda-Plus implementiert, eine CRO für die Bereitstellung von Daten-Management und Tracking-System für klinische Studien. Zur Gewährleistung der Verblindung wurden die verschiedenen Wirkstoffe (BF2.649, Modafinil, Placebo) als verschlossene Kapsel bereitgestellt die in ihrem Aussehen (Form, Größe, Farbe, Geruch)

	Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	absolut identisch waren. Somit wurde sichergestellt, dass weder der Patient noch die Prüfärzte oder das Klinikpersonal wussten um welche Intervention es sich handelte. Die Kapseln waren außerdem in äußerlich identischen Blistern verpackt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung war zentralisiert. Die Randomisierungsliste wurde von einem Creapharm-Mitarbeiter, unabhängig von den Forschungsmitarbeitern erstellt. Die Übermittlung erfolgte über Lambda-Plus und einen verschlüsselten Übertragungsweg; Das Format wurde durch Lambda-Plus definiert. Creapharm lieferte die Medikation entsprechend des Randomisierungscodes.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Es waren sowohl die Probanden, die Prüfärzte als auch das Klinikpersonal verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Prüfpräparate (Pitolisant, Modafinil und Placebo) wurden als Kapseln zur Verfügung gestellt. Jede Kapsel enthielt entweder das Medikament (Pitolisant oder Modafinil sowie Lactose als Füllstoff) oder nur Laktose (Placebo). Die Kapseln wurden versiegelt und konnten nicht geöffnet werden. Die Kapseln waren identisch in ihrer Erscheinung (Form, Größe "AA", Farbe und Geschmack), um sicherzustellen, dass weder der Patient noch der Prüfarzt oder das klinische Personal die Identität der Studienmedikation kannten.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primäre Zielkriterien:</u> Die primäre Analyse wird durchgeführt um die Unterschiede zwischen Pitolisant und Placebo im ESS (Epsworth Sleepiness Score) am Ende der Studie ([V7+V6]/2) zu beschreiben. Der ESS ist ein vom Patienten auszufüllender Fragebogen, der durch Fragen die EDS auf einer Skala von „0 = nie“ bis „3 = hoch“ die Wahrscheinlichkeit einzunicken misst. Die maximale Gesamtpunktzahl beträgt 24. ESS zur Baseline (ESSBL) wird zur Baseline (V2 und V3) gemessen; Wenn der ESS-Wert für V2 fehlt wird der Mittelwert von V1 und V3 gebildet. Der ESS-Wert zum Studienende (ESSFINAL) wird als arithmetisches Mittel von V6 und V7 oder, bei frühzeitigem Abbruch (ESS*), der letzten Visite gebildet. ESS* wird als Wert der „*last observation carried forward*“ geführt, wenn kein post-Baseline-Wert verfügbar ist, dann ist ESSFINAL = ESSBL. ESSMEAN wird gleichermaßen als Durchschnitt der nicht fehlenden Werte gebildet, z. B. ESSV4, ESSV5, ESSV6, ESSV7 und/oder ESS*. Die ‚Main-Confirmatory‘ Analyse wird mit einem linearen mixed-effets-Modell (LME), adjustiert zu ESSBL und mit TREATMENT als festen und CENTER als zufälligen Effekt durchgeführt.

Die vorab festgelegte Annahme ist: Placebo < Modafinil = Pitolisant, die primäre Bestätigungsanalyse testet Pitolisant > Placebo, wobei bei der Differenz zwischen Pitolisant und Modafinil nur geprüft wird, wenn es einen signifikanten Unterschied (p-Wert < 0,05) nach dem ersten Test gibt.

Bei diesem Ansatz sind nur zwei Gruppenvergleiche geplant, da der Vergleich Pitolisant > Placebo den Vergleich Pitolisant = Modafinil ausschließt. Ein Nicht-Unterlegenheitstest wird auf Basis des 95 % Konfidenzintervalls der Differenz (Pitolisant - Modafinil) und des p-Wertes berichtet, basierend auf der Nichtunterlegenheitsspanne M = -1.

Da instabile Ergebnisse aufgrund einer geringen Anzahl von Patienten pro Zentrum antizipiert wurden, wurde eine anschließende Cluster-Analyse zur Verringerung der Zahl der Zentren, die eingesetzt werden, durchgeführt (d. h. Verwendung mehrerer demographischer Variablen, um Patienten aus Zentren mit ähnlichen Eigenschaften neu zuzuweisen). Diese Auswertung folgte der oben beschriebenen statistischen Methodik.

Für jede Visite wird eine deskriptive Statistik für jede Zielgröße und für jede Behandlungsgruppe in den Appendizes des Studienberichts dargestellt.

Sekundäre Zielkriterien:

Parameter	Statistischer Test
ESS Responder Rate (≤ 10) + AE Intensity	Logistische Regression
Maintenance of Wakefulness Test (MWT) Sustained Attention to Response Task (SART)	Nicht-parametrischer Test
Number of Cataplexy Attacks (NCC) (Total & Partial)	Poisson Regression
Number of Cataplexy Attacks (NCC) (Total & Partial)	ANCOVA
Patient`s Global Opinion	Cochran-MantelHaenzel Test

Es wird für jede Zielgröße zu jeder Behandlungsgruppe eine deskriptive Analyse getrennt durchgeführt. Zweiseitige Vergleiche zwischen den Behandlungsgruppen werden mittels ANCOVA durchgeführt, die wenn erforderlich zu Baseline adjustiert wurden. Für MWT und SART wird die Signifikanz der Behandlungsdifferenz mittels eines nichtparametrischen Tests getestet (z. B. MannWhitney-Test oder Median Score Test). Gemäß früheren Studien kann der gemessene Endpunkt nicht als normalverteilt betrachtet werden. Die klinische Bedeutung der Differenz zwischen

a) Placebo und Pitolisant
b) Pitolisant und Modafinil

wird bei der Berechnung des Anteils der Patienten, für die die Erhöhung des gemessenen Endpunktes von V3 bis V7 einen vorgegebenen minimalen klinisch relevanten überschreitet, geprüft.

		Mehrere Sekundäranalysen werden mit Hilfe einer einfachen Kovarianzanalyse (ANCOVA) ohne CENTER Effekt durchgeführt: 1. ESSFINAL adjustiert nach ESSBL, 2. ESSFINAL nicht-adjustiert nach ESSBL, 3. relative Differenz von ESSFINAL und ESSBL (ESSFINAL – ESSBL/ESSBL). Eine nicht-adjustierte Responderrate wird berechnet, wenn ein Patient als Responder eingestuft wurde (ESSFINAL $\leq$ 10). Zusätzliche Sekundäranalysen von Responderraten wurden wie folgt durchgeführt: 1. ESSBL adjustierte Odds Ratio (OR) mit CENTER als zufälligen Faktor mittels logistischer Regression 2. CENTER adjustierte OR mittels logistischer Regression 3. ESSBL adjustierte absolute Risikodifferenz (ARD) mit CENTER als zufälligen Faktor mittels der PoissonRegression 4. ESSBL adjustierte ARD mit CENTER als zufälligen Faktor mittels *Ordinary Least Squares*. Bestimmte Variablen können einen Einfluss auf die untersuchten Endpunkte haben: BMI, Geschlecht, Alter und Krankheitsdauer. Diese vier Variablen werden alle in ein schrittweises Modell eingegeben, um signifikante Prädiktoren der untersuchten Endpunkte zu identifizieren, ohne Berücksichtigung der Wirksamkeit der Behandlung. Im zweiten Schritt werden alle aus der im ersten Schritt identifizierten signifikante Prädiktoren der Hauptanalyse hinzugefügt, um die Wirksamkeit der Behandlung zu testen (d. h. LME mit ESSBL als Kovariate, Behandlung als festen Faktor (*fixed effect*) und CENTER als zufälligen Faktor).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden keine weiteren Analysen durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4.6-4
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**a)** Pitolisant: 32 Patienten ...Modafinil:33 Patienten ...Placebo: 30 Patienten **b)** ...Pitollisant: 31 Patienten ...Modafinil: 33 Patienten ...Placebo: 30 Patienten **c)** ...Pitolisant: 31 Patienten ...Modafinil: 33 Patienten ...Placebo: 30 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen	Fünf Patienten (3 in der Gruppe Pitolisant [2204, 2610 und 2801] und 2 in der Placebo Gruppe [2802, 0812]) traten zurück aufgrund

	und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	mangelnder Wirksamkeit. Weitere 2 Patienten in der Pitolisant Gruppe haben die Studie nicht abgeschlossen; einer (0811) wegen „lost to follow-up“, der andere (0909) zog aus dem Untersuchungsgebiet weg. Ein Patient (0910) in der Modafinil-Gruppe unterbrach die Studienbehandlung bei Visite 5 und kehrte für seine/ihre letzte Visite, zwei Monaten nach der letzten Dosis (obwohl eine maximale Frist von 3 Tagen im Protokoll angegeben wurde), zurück. Sieben weitere Patienten beendeten die Studie frühzeitig: Placebo-Gruppe: Patient 0401 wegen UE, Patient 2612 wegen UE, Patient 0814 wegen einer Schwangerschaft Modafinil-Gruppe: Patient 0601 wegen UE, Patient 2601 wegen UE, Patient 2804 wegen UE, Patient 2703 wegen UE
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Start der Studie: 26. Mai 2009 Abschluss der Studie: 30. Juni 2010
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

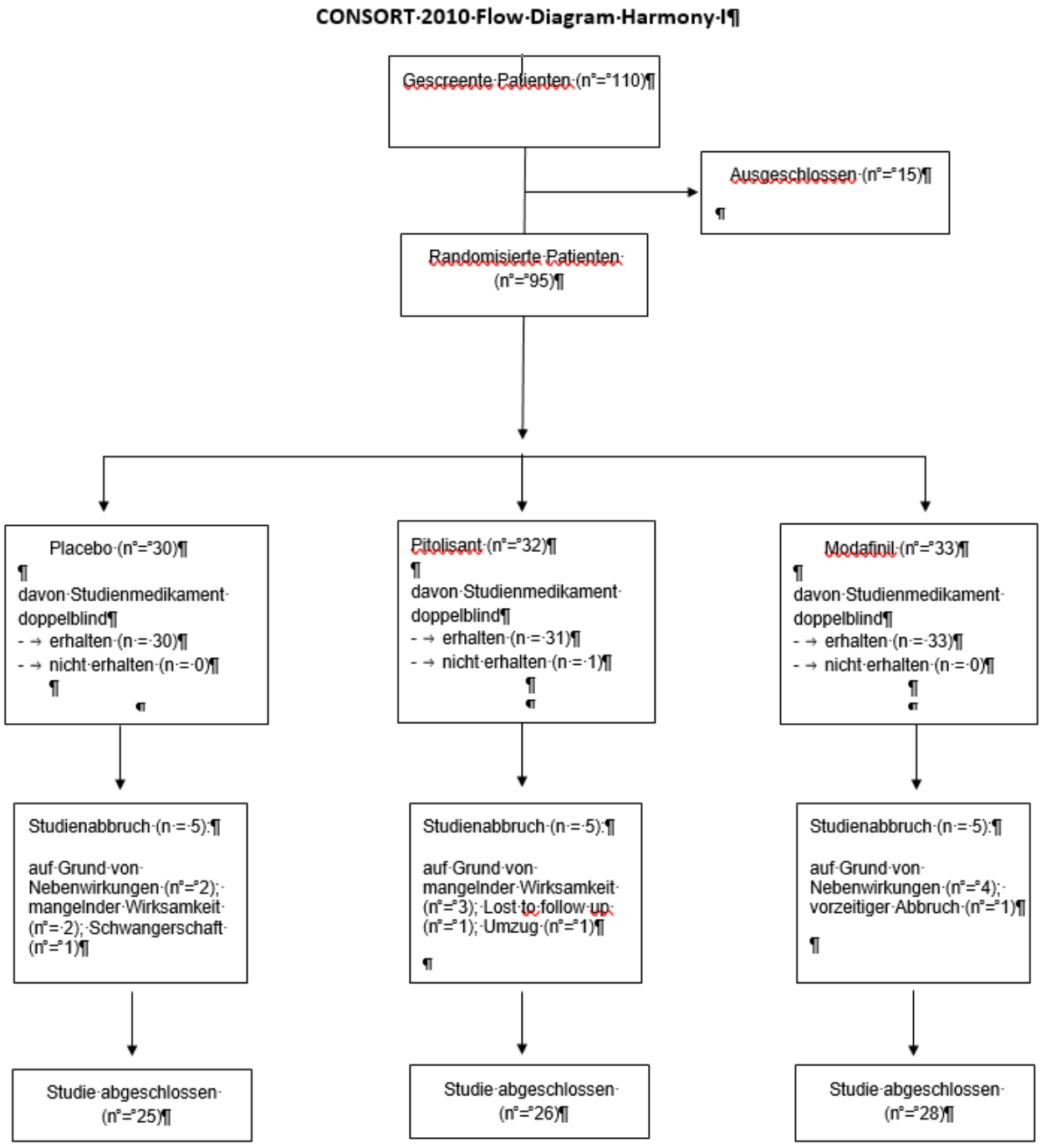


Abbildung 4.6-4: Patientenfluss in der Studie Harmony I nach CONSORT 2010

Tabelle 4.6-7 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Harmony Ibis

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	1) Auswertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pitolisant (bis 20 mg) gegenüber Placebo nach einer Titrationsphase und anschließender 5-wöchiger stabiler Dosis bei Narkolepsie-Patienten mit EDS. 2) Auswertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pitolisant bei der Behandlung von ESS in Narkolepsie gegenüber Modafinil. 3) Untersuchung der Reaktion nach einer 8-wöchigen täglichen Behandlung mit Pitolisant
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, doppelt verblindete, randomisierte Phase III Studie; Vergleich mit Placebo und Komparator (Modafinil). Die Studie besteht aus einer 2-wöchigen Auswaschphase (V1-V2), einer einwöchigen Baseline-Phase (V2-V3), einer 8-wöchigen Behandlungsphase (V3-V7) und einer einwöchigen Absetzungsphase (V7-V8). Das Zuteilungsverhältnis lag bei 1:2:2 (Placebo:Pitolisant:Modafinil). Von 165 Patienten wurden 33 auf die Behandlung mit Placebo, 67 auf die Behandlung mit Pitolisant und 65 auf die Behandlung mit Modafinil randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1 (04.05.2011): Nach einer ersten vorläufigen Analyse, die anhand der Daten der ersten 50 Patienten durchgeführt wurde, wurde eine Erhöhung der Patientenzahl für notwendig befunden. Durch die limitierte Datenlage und in Anlehnung an die Empfehlungen von der EMA wurde der Stichprobenumfang mittels der Annahme einer hohen Korrelation zwischen ESS Final und ESS Baseline geschätzt. Zu Beginn war dieser Wert nicht bekannt, daher erlaubte das Studienprotokoll die Patientenzahl anzupassen, sollte der beobachtete Wert signifikant unter dem geschätzten Wert liegen. Da dies der Fall war, wurde der Stichprobenumfang neu berechnet und ergab, dass die Patientenzahl für die Modafinil- und Pitolisant-Studienarme bei jeweils 75 liegen sollte und mindestens 35 im Placebo-Arm
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** 1. Männliche und weibliche Probanden jeder ethnischer Herkunft, 18 Jahren und älter (es wurde keine Obergrenze für das Alter festgelegt; Narkolepsie ist eine lebenslange chronische Erkrankung). 2. Sowohl im Rahmen der Studie neu diagnostizierte als auch vor der Studie diagnostizierte Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie konnten einbezogen werden. Alle Patienten sollten die internationale Klassifikation von Schlafstörungen (ICSD-2) Kriterien wie folgt erfüllen: Diagnose von Narkolepsie mit Kataplexie: der Patient hatte sowohl Beschwerden hinsichtlich EDS, fast täglich für mindestens 3 Monate, als auch eine eindeutige Vorgeschichte der Kataplexie, definiert als plötzliche und vorübergehende

		Episoden (im Bereich von einigen Sekunden bis zu einigen Minuten) des Verlustes von Muskeltonus ausgelöst durch Emotionen; Diagnose von Narkolepsie ohne Kataplexie: Wenn eine charakteristische Kataplexie nicht vorhanden war, obwohl fragliche oder atypische Kataplexie-artige Episoden berichtet wurden, litt der Patient unter einer Tagesschläfrigkeit (EDS), die fast täglich über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten auftrat. Die Diagnose der Narkolepsie ohne Kataplexie musste durch eine valide Polysomnographie (PSG) über Nacht (mindestens 6 Stunden), gefolgt von einem Multipler-Schlaf-Latenz-Test (MSLT) bestätigt werden. Der MSLT musste eine mittlere Schlaf-Latenz von 8 Minuten oder weniger zeigen; mit 2 oder mehr Sleep Onset REM-Perioden (SOREMPs), die definiert sind als das Auftreten von REM-Schlaf innerhalb von 15 Minuten nach Schlafbeginn während des MSLT. Die mit Narkolepsie assoziierte EDS konnte nicht durch eine andere Schlafstörung, psychische oder neurologische Erkrankung, den Gebrauch von Medikamenten oder Drogenabhängigkeit erklärt werden. 3. Die Patienten mussten medikamentenfrei sein oder jegliche psychostimulierenden Medikamente mindestens 14 Tage vor Beginn der Baseline-Periode absetzen. Patienten mit schwerer Kataplexie war es erlaubt auf ihrer anti-kataplektischen Medikation bei stabiler Dosis, ausgenommen trizyklische Antidepressiva, zu bleiben. Die zugelassene anti-kataplektische Behandlung musste für mindestens 1 Monat vor der Studie verabreicht werden und diese Dosis konnte in der gesamten Studie (von V1 bis V8) nicht angepasst werden. 4. Epworth Sleepiness Scale (ESS) Score musste ≥ 14 während der Baseline Periode sein (Mittelwert des ESS-Scores gemessen zu Beginn der Baseline Periode D-7 und beim Einschluss Visite D0). 5. Die Patienten sind gewillt an der kompletten Studiendauer teilzunehmen und haben eine unterschriebene und datierte Einverständniserklärung bevor jedwede Studienmethode durchgeführt wurde abgegeben. 6. Frauen mussten chirurgisch sterilisiert oder 2 Jahre nach der Menopause sein. Frauen im gebärfähigen Alter mussten zustimmen eine medizinisch akzeptierte wirksame Methode der Geburtenkontrolle (z. B. orale Kontrazeptiva, Barrieremethode mit Spermizid) zu verwenden, diese Methode für die Dauer der Studie fortzusetzen und einen Serumschwangerschaftstest durchführen, der zum Zeitpunkt der Screening-Visite negativ sein musste. Frauen durften nicht stillend sein. 7. Nach Auffassung des Prüfarztes hatte der Patient eine angemessene Unterstützung, um die gesamten Studienanforderungen, wie im Protokoll beschrieben, zu erfüllen (z. B. Transport zum und vom Prüfzentrum, Selbstbeurteilungsskalen und Tagebücher auszufüllen, Medikamenten-Compliance, geplante Visiten, Tests). 8. Wenn durch den Prüfarzt angegeben, hatte der Patient den Betrieb eines Autos oder von schweren Maschinen für die Dauer der Studie bzw. solange der Prüfarzt es für klinisch angezeigt hält, zu unterlassen. Darüber hinaus musste der Patient einwilligen sein übliches Verhaltensmuster, das seine Tagesschläfrigkeit beeinflussen könnte, während der Studie beizubehalten (z. B. zirkadianen Rhythmus, Koffeinkonsum,

		nächtliche Schlafdauer). 9) Patient musste durch eine entsprechende Krankenversicherung versichert sein (nur zutreffend, wenn erforderlich, z. B. in Frankreich). **Ausschlusskriterien:** 1. Die Verwendung von BF2.649, Modafinil oder jede vorherige Prüfmedikation innerhalb von 30 Tagen vor der Screening-Visite (V1) dieser Studie. 2. Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie hatten keine weiteren Erkrankungen haben, die mit EDS als primäre Ursache in Verbindung gebracht werden könnten: z. B. schlafbezogene Atmungsstörungen definiert durch einen Schlaf-Apnoe-Index ≥ 10 pro Stunde und/oder einen Apnoe/Hypopnoe-Index ≥ 15 pro Stunde, Erkrankung der periodischen Bewegungen der Gliedmaßen (PLM) definiert durch einen PLM Arousal Index (PLMAI) ≥ 10 pro Stunde, Schichtarbeit, chronischer Schlafentzug, zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen oder jede andere medizinische oder neurologische Ursachen, die für Narkolepsie Symptome mit EDS assoziiert sind. 3. Patienten, die nicht bereit oder nicht in der Lage sind nicht zugelassene Medikationen vorrübergehend abzusetzen. 4. Aktuelle oder kürzlich (innerhalb eines Jahres) Vorgeschichte eines Drogenmissbrauchs oder einer Abhängigkeitsstörung einschließlich Alkoholmissbrauch gemäß Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). 5. Jegliche schwere Anomalie des kardiovaskulären Systems, z. B. kürzlich aufgetretener Myokardinfarkt, Angina, Bluthochdruck oder Herzrhythmusstörungen (innerhalb der vorherigen 6 Monate), Elektrokardiogramm mit frequenzkorrigierter QT-Zeit nach Bazett (QT x √ [HR/60]), die höher als 450 ms ist, Vorgeschichte mit linksventrikulären Hypertrophie oder Mitralklappenprolaps. 6. Patienten mit schwerer Depression (BDI ≥ 16) oder mit Suizidrisiko (Punkt G BDI > 0). 7. Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (z. B. Prothrombin-Verhältnis < 50% oder Faktor V < 50% bei Patienten, die AntiVitamin-K-Substanzen erhalten) oder mit schweren Nierenfunktionsstörungen (z. B. Serumkreatin größer als 2,0 mg/dL) oder mit einer anderen bedeutenden Anomalie in der ärztlichen Untersuchung oder in den klinischen Laborergebnissen. 8. Psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen, wie beispielsweise mittelschwere oder schwere Psychosen oder Demenz, bipolare Störung, schwere Angstzustände, Depressionen, Vorgeschichte mit Anfallerkrankungen oder anderen Problemen, die nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme des Patienten und den Abschluss der Studie gefährdet oder die eindeutige Erhebung bzw. Repräsentation der Symptome in Frage stellt 9. Vorherige schwere Nebenwirkungen von ZNS-Stimulanzien. 10. Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber der untersuchten Behandlung einschließlich Wirkstoff und Hilfsstoffen. 11. Für den Patienten ist es nicht möglich täglichen Aktivitäten sicher und ohne Behandlung gegen EDS fortzusetzen. 12. Andere akute klinisch relevante Erkrankungen, darunter instabile HerzKreislauf-Erkrankungen, endokrine,

		neoplastische, gastrointestinale, hämatologische, hepatische, immunologische, metabolische, neurologische (außer Narkolepsie/Kataplexie), pulmonale Erkrankungen und/oder Nierenerkrankungen, die die Studiendurchführung oder Studienbehandlungen beeinträchtigen mit der Studienmedikation kontraindiziert ist oder den Patienten während der Studie in Gefahr bringt oder die Studienteilnahme gefährdet. 13. Patienten mit angeborener Galaktosämie, Glukose-Galaktose-Malabsorption oder Laktasemangel aufgrund des Vorhandenseins von Laktose in den Prüfpräparaten. 14. Patienten, die an einer anderen Studie oder in einer Follow-up-Periode einer weiteren Studie teilnehmen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Es handelt sich um eine multinationale Multicenter-Studie, die in 32 Studienzentren und 8 Ländern durchgeführt wurde: Argentinien (2), Österreich (1), Finnland (1), Frankreich (8), Deutschland (4), Ungarn (4), Italien (6), Spanien (6) Die Studie wurde unter der Leitung von Prof. Yves Dauvilliers (Montpellier, Frankreich) durchgeführt, der auch der Koordinator der Studie war. Die Prüfärzte waren Ärzte mit Erfahrungen in dem Bereich Schlafstörungen und klinische Studien. Sie alle nahmen an einem Trainingsprogramm teil (28. Juni 2010, Paris, Frankreich).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Nach Abschluss des Aufnahmeverfahrens wurden die Patienten auf eine von drei Behandlungsgruppen mit eskalierenden Dosen randomisiert: **Gruppe 1: Pitolisant-Gruppe** Die folgenden Dosierungen von Pitolisant wurden verabreicht: • Niedrige Dosis: Pitolisant zu 5 mg/d: 1 Kapsel (Pitolisant zu 5 mg) am Morgen; 1 Kapsel (Placebo) mittags. • Mittlere Dosis: Pitolisant zu 10 mg/d: 1 Kapsel (Pitolisant zu 10 mg) am Morgen; 1 Kapsel (Placebo) mittags. • Hohe Dosis: Pitolisant zu 20 mg/d: 1 Kapsel (Pitolisant zu 20 mg) am Morgen und 1 Kapsel (Placebo) mittags. **Gruppe 2: Modafinil-Gruppe** Die folgenden Dosierungen von Modafinil wurden verabreicht: • Niedrige Dosis: Modafinil zu 100 mg/d: 1 Kapsel (Modafinil zu 100 mg) am Morgen; 1 Kapsel (Placebo) mittags. • Mittlere Dosis: Modafinil zu 200 mg/d: 1 Kapsel (Modafinil zu 100 mg) am Morgen; 1 Kapsel (Modafinil zu 100 mg) mittags. • Hohe Dosis: Modafinil zu 400 mg/d: 1 Kapsel (Modafinil zu 200 mg) am Morgen und 1 Kapsel (Modafinil zu 200 mg) mittags. **Gruppe 3: Placebo-Gruppe** Eine Kapsel (Placebo) am Morgen und eine Kapsel (Placebo) mittags.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf.	• Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pitolisant (Dosis bis zu 20 mg) nach einer Titrationsphase und anschließend stabilen Dosis über 5 Wochen bei Patienten mit

	alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Narkolepsie mit exzessiver Tagesschläfrigkeit (EDS) im Vergleich zu Placebo. • Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pitolisant in der Behandlung der exzessiven Tagesschläfrigkeit bei Patienten mit Narkolepsie im Vergleich zu Modafinil. • Untersuchung der Reaktion auf das Absetzen von Pitolisant nach 8 Wochen täglicher Gabe. **Erhebungszeitpunkte** Die Dosierungen wurden wie unter Item 3a und 5 beschrieben täglich und über einen Zeitraum von 8 Wochen eingenommen. Die Wirksamkeits- und Sicherheitserhebungen wurden regelmäßig während der Studie vorgenommen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Stichprobengröße wurde durch die getrennte Untersuchung der beiden hierarchischen Tests ermittelt: a. Überlegenheit von Pitolisant im Vergleich zu Placebo: Eine Differenz von mindestens D=3 mit den folgenden Parametern (zweiseitiger Test, α=0,05, previsits = 2, post-visits =2, r=0,7, σ=5) wird mit einer Power von 95% detektiert, sobald die Stichprobengröße n=20 Patienten/Gruppe überschritten hat. b. Nicht-Unterlegenheit von Pitolisant im Vergleich zu Modafinil: Unter der Annahme, dass Pitolisant und Modafinil eine gleiche Wirksamkeit haben, liegt die Wahrscheinlichkeit die Nicht-Unterlegenheit zu einer zuvor definierten festen Grenze von NIM=2 mit den folgenden Parametern (α=0,05, previsits = 2, post-visits =2, r=0,7, σ=5) abzulehnen bei mindestens 80%, sobald die Stichprobengröße n=40 Patienten/Gruppe überschritten hat. Um die Voraussetzungen beider Tests gerecht zu werden wurde eine Stichprobengröße von 20 (Placebo), 40 (Modafinil) und 40 (Pitolisant) gewählt. Die Wahl auf eine 1:2:2 Randomisierung stützte sich auf folgende Gegebenheiten: a) Es handelt sich gleichzeitig um eine Überlegenheits- und eine Nicht-Unterlegenheitsstudie. Der Test auf Nicht-Unterlegenheit benötigt jedoch mehr Patienten, so dass die Stichprobengröße des Placeboarms reduziert werden konnte. b) Zur Sicherheit wurde die Stichprobengröße beider Verum-Studienarme erhöht. Da jedoch die Nicht-Unterlegenheit in auch in der Intent to Treat und der Per Protocol Population gezeigt werden sollte, wurde die Stichprobengröße um 20 % erhöht auf 25 (Placebo), 50 (Pitolisant) und 50 (Modafinil). Unter Amendment 1 wurde die Stichprobengröße nach einer a priori geplanten blind durchgeführten Analyse der ersten 50 Patienten der P07-03 Studie (Harmony I) angepasst. Durch die niedrige Prävalenz der Erkrankung und in Abstimmung mit EMA Empfehlungen wurde für die Bestimmung der Stichprobengröße unter der Annahme einer hohen Korrelation von ESS Final (ESSF) und ESS Baseline (ESSB) geschätzt. Sollte dieser Wert nach der ersten Analyse (Harmony I) signifikant abweichen, war es möglich die Stichprobengröße anzupassen. Da der Person Linear Coefficient Study R mit R=0,37. 95% KI [0,151; 0,508] deutlich von der ursprünglichen Annahme (R=0,7) abwich, war es gemäß Studienprotokoll möglich die Stichprobengröße anzupassen. Ein kleinerer Wert für R wurde dementsprechend festgelegt auf Basis der beobachteten obere

		Grenze R=0,5: a. Überlegenheit von Pitolisant im Vergleich zu Placebo: Eine Differenz von mindestens D=3 mit den folgenden Parametern (zweiseitiger Test, α=0,05, previsits = 2, post-visits =2, r=0,5, σ=5) wird mit einer Power von 95% detektiert, sobald die Stichprobengröße n=35 Patienten/Gruppe überschritten hat. b. Nicht-Unterlegenheit von Pitolisant im Vergleich zu Modafinil: Unter der Annahme, dass Pitolisant und Modafinil eine gleiche Wirksamkeit haben, liegt die Wahrscheinlichkeit die Nicht-Unterlegenheit zu einer zuvor definierten festen Grenze von NIM=1,5 mit den folgenden Parametern (α=0,05, previsits = 2, post-visits =2, r=0,5, σ=5) abzulehnen bei mindestens 80%, sobald die Stichprobengröße n=75 Patienten/Gruppe überschritten hat. Aus diesem Grund lag die errechnete Stichprobengröße in den Modafinil und Pitolisant Gruppen bei mindestens 75 Patienten/Gruppe und die Stichprobengröße der Placebo Gruppe bei mindestens 35.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch waren nicht geplant bzw. notwendig.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte anhand einer randomisierten Liste, die durch ein unabhängiges Unternehmen erstellt und zentral verwaltet wurde. Randomisierung erfolgte mittels Interactive Web Response System (IWRS). Mittels IWRS wurde dem Patienten beim Screening automatisch eine Patientennummer zugeordnet und zum Zeitpunkt der Randomisierung automatisch eine Behandlungsnummer zugewiesen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde in 5 Blöcke durchgeführt: 2 BF2.649, 2 Modafinil und 1 Placebo. Die Wahl des 1: 2: 2-Verhältnisses der Randomisierung wurde begründet durch: a) Es handelt sich gleichzeitig um eine Überlegenheits- und eine Nicht-Unterlegenheitsstudie. Der Test auf Nicht-Unterlegenheit benötigt jedoch mehr Patienten, so dass die Stichprobengröße des Placebo-Arms reduziert werden konnte. b) Zur Sicherheit wurde die Stichprobengröße beider Verum Studienarme erhöht. Es wurde keine Stratifizierung vorgenommen.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Prüfungspräparate waren Gegenstand einer zentralen Randomisierung. Die Randomisierungsliste wurde von einer qualifizierten Person, die für die zentrale Randomisierung (LC2 Company, 10 rue de l'Aqueduc, 69210 LENTILLY) zuständig war, unabhängig von den beteiligten klinischen Zentren durchgeführt. Die Prüfpräparate wurden als Behandlungseinheiten auf Grundlage der Randomisierungsliste zu den Prüfzentren direkt nach Initiierung der Studie im jeweiligen klinischen Zentrum verschickt. Sobald diese Behandlungseinheit dem Patienten gegeben wurde, wurde das Randomisierungszentrum kontaktiert, welches dann die Nummer der nächsten Behandlungseinheit dem klinischen Zentrum mitteilte. Sollte ein Patient nicht in die Studie eingeschlossen werden, wurde

		die Behandlungseinheit dem nächsten Patienten laut Randomisierungsliste zugewiesen.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Prüfpräparate waren Gegenstand einer zentralen Randomisierung. Die Randomisierungsliste wurde von einer qualifizierten Person, die für die zentrale Randomisierung (LC2 Company, 10 rue de l'Aqueduc, 69210 LENTILLY) zuständig war, unabhängig von den beteiligten klinischen Zentren durchgeführt. Die Prüfpräparate wurden als Behandlungseinheiten auf Grundlage der Randomisierungsliste zu den Prüfzentren direkt nach Initiierung der Studie im jeweiligen klinischen Zentrum verschickt. Sobald diese Behandlungseinheit dem Patienten gegeben wurde, wurde das Randomisierungszentrum kontaktiert, welches dann die Nummer der nächsten Behandlungseinheit dem klinischen Zentrum mitteilte. Sollte ein Patient nicht in die Studie eingeschlossen werden, wurde die Behandlungseinheit dem nächsten Patienten laut Randomisierungsliste zugewiesen.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Pitolisant, Modafinil und Placebo wurden in verschlossenen Kapseln geliefert, die sich in der Erscheinungsform und Geschmack nicht unterschieden. Prüfarzt und Patient wussten verblindet. Der Prüfarzt erhielt lediglich einen verschlossenen Umschlag mit Angaben zu der entsprechenden Behandlung für jeden Patienten. Diesen durfte er nur in zwingenden Fällen öffnen, in denen dies erforderlich schien um die Gesundheit des Patienten zu beschützen (z. B. freiwillige oder unfreiwillige Überdosierung). Das Öffnen musste auf dem Umschlag dokumentiert werden einschließlich Datum, Uhrzeit, Grund und Unterschrift des Prüfarztes. Alle Umschläge wurden nach Beenden der Studie durch den Sponsor wieder eingesammelt. a) ja b) ja c) ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Sowohl Pitolisant, Modafinil als auch Placebo wurden in verschiedenen Dosierungen in versiegelten Kapseln bereitgestellt (Kapseln Größe: DB Caps TA). Die Kapseln waren identisch (Form, Abmessung „A“, Farbe und Geschmack), um zu gewährleisten, dass weder der Patient noch der Prüfarzt oder Mitglieder des Klinikpersonals die Identität der Studienmedikation kannten Prüfpräparate (Pitolisant, Modafinil und Placebo) wurden als Kapseln zur Verfügung gestellt. Jede Kapsel enthielt entweder das Medikament (Pitolisant oder Modafinil sowie Lactose als Füllstoff) oder nur Laktose (Placebo). Die Kapseln wurden versiegelt und konnten nicht geöffnet werden. Die Kapseln waren identisch in ihrer Erscheinung (Form, Größe "AA", Farbe und Geschmack), um sicherzustellen, dass weder der Patient noch der Prüfarzt oder das klinische Personal die Identität der Studienmedikation kannten.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primäre Zielkriterien:</u> Primäre Wirksamkeitsendpunkt: Das primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Untersuchung der Tagesschläfrigkeit mittels Epworth Sleepiness Scale (ESS) am Ende der Studie. Sie wurde als arithmetisches Mittel von des ESS scores zu V6 und V7 errechnet.

		Primäre Analyse: Die primäre Analyse verglich die mittlere Differenz von ESS am Ende der Studie (ESS[V6+V7]/2 zwischen Pitolisant und Placebo. ESS zu Baseline (ESSBL) wurde zu Baseline erhoben (V2 und V3); wenn ESS zu V2 nicht vorhanden war, wurde der Mittelwert zu V1 und V3 herangezogen. ESS zu Studienende (ESSF) wurde anhand des arithmetischen Mittels zwischen V6 und V7 errechnet oder dem letzten Erhebungszeitpunkt, falls der Patient frühzeitig aus der Studie ausgeschieden ist (ESS*). ESS* bezeichnet dabei Last Observation Carried Forwad und sofern keine post-Baseline Daten vorlagen, dann war ESSF=ESSBL. ESSMEAN errechnete sich aus dem Mittelwert von ESS während der post-Baseline-Phase (ESSV4, ESSV5, ESSV6, ESSB7, und/oder ESS*). Die primäre Analyse wurde mittels eines linear mixed effects model (LME) durchgeführt, adjustiert zu ESSBL und mit BEHANDLUNG als festen Faktor und ZENTRUM als zufälligen Faktor. Die zuvor festgelegte Annahme war: Placebo < Pitolisant=Modafinil. Somit wurde als primäre Analyse zunächst die Hypothese Pitolisant>Placebo getestet. Der Unterschied zwischen Pitolisant und Modafinil wurde nur getestet, sofern ein signifikanter Unterschied ($p<0,5$) aus dem ersten Test vorlag. Der Test auf Nicht-Unterlegenheit basierte auf dem 95 % KI der Differenz Pitolisant-Modafinil und dem p-Wert, der auf der NichtUnterlegenheitsgrenze M = -2 basierte. Die Nicht-Unterlegenheitsgrenze wurde so gewählt, dass der Wert nicht den minimalen klinisch relevanten Unterschied (Minimum Clinically Relevant Difference, MCRD), der mit der ESS Skala assoziiert ist, überschritt. Diese Grenze von -2 beruhte auf einer bisher nicht publizierten Meta-Analyse (A review of metric properties of Epworth Somnolence Scale ESS in clinical trials in Narcolepsy, Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSA) and Parkinson Disease. Finding a Minimum Important Difference). Ergänzende Analysen zum primären Endpunkt: 1. Vergleich der mittleren Differenz von ESSF zwischen Behandlungsgruppen mittels einem Linear Mixed Effects Model. ESSF Werte wurde nicht adjustiert für ESSBL, das Model enthielt aber ZENTRUM als zufälligen Faktor. 2. Vergleich der mittleren Differenz von ESSF-ESSBL zwischen Behandlungsgruppen mittels einem Linear Mixed Effects Model einschließlich ZENTRUM als zufälligen Faktor. 3. Vergleich der mittleren Differenz der relativen Differenz von ESSF-ESSBL zwischen den Behandlungsgruppen über ein Linear Mixed Effects Model. Die mittlere relative Differenz für jede Behandlungsgruppe wurde errechnet durch 100*(ESSF-ESSBL)/ESSF. Es wurde nicht zu Baseline adjustiert, das Model berücksichtigte aber ZENTRUM als zufälligen Faktor. Sekundäre Endpunkte Beschreibung: *Sekundärer Endpunkt #1*: Eine ESS Responder-Rate wurde berechnet und war definiert als: ESSF≤10 zu Studienende ODER ESSF-ESSBL≥3. Der Grenzwert einer Differenz von 3 basierte auf Ergebnissen einer Meta-Analyse gestützten Schätzung des MCRD (Lehert, nicht-publizierte Daten). Sekundärer Endpunkt #2: MWT zu Studienende (V7)

		Sekundärer Endpunkt #3: SART zu Studienende (V7). SART wurde analysiert als SART-GO, SART-NOGO, SART-TOTAL. *Sekundärer Endpunkt #*4: Tägliche Kataplexie Rate (Daily Cataplexy Rate, DCR) zu Studienende (V7). Nur Patienten, die Kataplexie-Episoden vor oder während der Studie berichteten, wurden in die Analyse eingeschlossen. Sekundäre Methodology: *Sekundärer Endpunkt #1*: Eine ESS Responder-Rate wurde für jede Behandlungsgruppe berechnet, in der Patienten als Responder eingestuft wurden (ESSF≤10 zu Studienende ODER ESSFESSBL≥3). Das Odds Ratio (OR) wurde mittels einer logistischen Regression errechnet. Während die RR aus dem OR unter Zuhilfenahme der Ereignisrate der PlaceboGruppe errechnet wurde. RR wurde adjustiert zu ESSBL. Paarweise Vergleiche zwischen Pitolisant und Placebo bzw. zwischen Pitolisant und Modafinil wurden getrennt voneinander durchgeführt, ohne für multiples Testen zu adjustieren. *Sekundärer Endpunkt #2*: Das geometrische Mittel von MWT zu Baseline (MWTBL) und Studienende (MWTF) wurde für alle Behandlungsgruppen berechnet. Das geometrische Mittel wurde verwendet, da die Daten einer Log-Normalverteilung folgten. Die Mittelwerte von log(MWTF/MWTBL) der verschiedenen Behandlungsgruppen wurden mittels Student`s T-Test verglichen und zum geometrischen Mittel umgerechnet, um das Verhältnis der geometrischen Mittel und zugehörigen 95% KI berechnen zu können. Paarweise Vergleiche zwischen Pitolisant und Placebo bzw. zwischen Pitolisant und Modafinil wurden getrennt voneinander durchgeführt, ohne für multiples Testen zu adjustieren. *Sekundärer Endpunkt #3*: Für alle Behandlungsgruppen wurde SART zu Baseline (SARTBL) und zu Studienende (SARTF) berechnet. Das geometrische Mittel wurde verwendet, da die Daten einer LogNormalverteilung folgten. Die Mittelwerte von log(SARTF/SARTBL) der verschiedenen Behandlungsgruppen wurden mittels Student`s T-Test verglichen und zum geometrischen Mittel umgerechnet, um das Verhältnis der geometrischen Mittel und zugehörigen 95 % KI berechnen zu können. Paarweise Vergleiche zwischen Pitolisant und Placebo bzw. zwischen Pitolisant und Modafinil wurden getrennt voneinander durchgeführt, ohne für multiples Testen zu adjustieren. Es wurden drei SART-Analysen durchgeführt: SART-GO, SART-NOGO, SART-TOTAL. *Sekundärer Endpunkt #4:* Für alle Behandlungsgruppen wurde das geometrische Mittel von DCR zu Baseline (DCRBL) und zu Studienende (DCRF) berechnet. Das geometrische Mittel wurde verwendet, da die Daten einer Log-Normalverteilung folgten. Ein Quasi-Possion Regressionsmodel wurde verwendet um DCRF/DCRBL für Pitolisant und Placebo und für Pitolisant und Modafinil zu errechnen. Paarweise Vergleiche zwischen Pitolisant und Placebo bzw. zwischen Pitolisant und Modafinil wurden getrennt voneinander durchgeführt ohne für multiples Testen zu adjustieren. Weitere Baseline Kovariate können die Ergebnisse der Endpunkte beeinflussen: BMI, Geschlecht, Alter und Dauer der Erkrankung. Diese 4 Variablen wurden in ein stufenweises Model implementiert um signifikante Prädiktoren für Studienendpunkte zu identifizieren. In einem zweiten Schritt wurden alle identifizierten signifikanten Prädikatoren zu der Hauptanalyse zur Untersuchung des Behandlungseffekts hinzugefügt. Des Weiteren werden

		deskriptive Statistiken zu jedem Erhebungszeitpunkt und für jede Variable und Behandlungsgruppe dargestellt. <u>Sicherheitsendpunkte:</u> Beschreibung und Rationale: *Sicherheitsendpunkt #1*: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse von Anfang bis Ende der Studie. Unerwünschte Ereignisse wurden definiert als jegliches Event, welches nach der ersten Einnahme eines Prüfpräparates auftrat oder welches sich in Intensität verschlechterte im Vergleich zu dem Medikament-freien Zustand. *Sicherheitsendpunkt #2*: Zusammenfassung der körperlichen Untersuchung zu V1 und V7 *Sicherheitsendpunkt #3:* Zusammenfassung der Vitalwerte zu V1, V2, V3, V4, V5, V6, V7 und V8. Sicherheitsendpunkt #4: Zusammenfassung des EKG zu V1 und V7 Sicherheitsendpunkt #5: Zusammenfassung der Laborparameter (z. B. Hämatologie, Biochemie) zu V1 und V7 Statistische Methodologie: *Sicherheitsendpunkt #1*: Eine deskriptive Analyse wurde pro Behandlungsgruppe für alle unerwünschten Ereignisse durchgeführt. Unerwünschte Ereignisse wurden eingeteilt nach Zeitpunkt des Auftretens, Intensität und Schweregrad, Zusammenhang mit Prüfpräparat und „recovery"-Status. Alle Patienten, auch Patienten, die aus der Studie austraten, wurden erfasst. Wenn ein unerwünschtes Ereignis mit unterschiedlichen Intensitäten am gleichen Erhebungszeitpunkt berichtet wurden, wurde nur das Ereignis mit der höchsten Intensität berücksichtigt. Die Anzahl der Events und die Anzahl der Patienten, die mindestens ein Ereignis hatten, wurden berichtet. Es wurde keine formale Hypothese zwischen den Behandlungsgruppen getestet. *Sicherheitsendpunkt #2, #3, # & #5*: Alle Sicherheitsendpunkte wurden zusammenfassend für jede Behandlungsgruppe uns zu jedem Erhebungszeitpunkt dargestellt. Intraindividuelle Veränderungen wurden ebenfalls dargestellt. Es wurde keine formale Hypothese zwischen den Behandlungsgruppen getestet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden keine weiteren Analysen durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4.6-5
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,	**a)** Pitolisant: 67 Patienten ...Modafinil: 66 Patienten ...Placebo: 33 Patienten **b)** ...Pitollisant: 67 Patienten ...Modafinil: 65 Patienten

	c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	...Placebo: 33 Patienten **d)** **EIT-Population:** ...Pitolisant: 67 Patienten ...Modafinil: 65 Patienten ...Placebo: 32 Patienten **IT-Population:** ...Pitolisant: 66 Patienten ...Modafinil: 65 Patienten ...Placebo: 32 Patienten **PP-Population:** ...Pitolisant: 60 Patienten ...Modafinil: 62 Patienten ...Placebo: 30 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Von den Patienten, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats erhalten haben, haben 12 die Studie vorzeitig verlassen. Die Gründe für den vorzeitigen Ausstieg waren unerwünschte Ereignisse (Patient 01001, 01002, 13001, 20004, 31010, 32006, 32007) und/oder die Entscheidung des Patienten (Patient 01001, 01007, 31010, 31015), fehlende Wirksamkeit (Patient 01004, 01010) oder Nicht-Erfüllung der Einschlusskriterien (Patient 26001, Einschlusskriterium 2 nicht erfüllt). Patient 25004 verließ zusätzlich vorzeitig die Studie, jedoch bereits bevor die erste Studienmedikation verabreicht wurde, da sie Einschlusskriterium Nr. 5 nicht erfüllte.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Start der Studie: 25. Oktober 2010 Abschluss der Studie: 24. Juli 2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

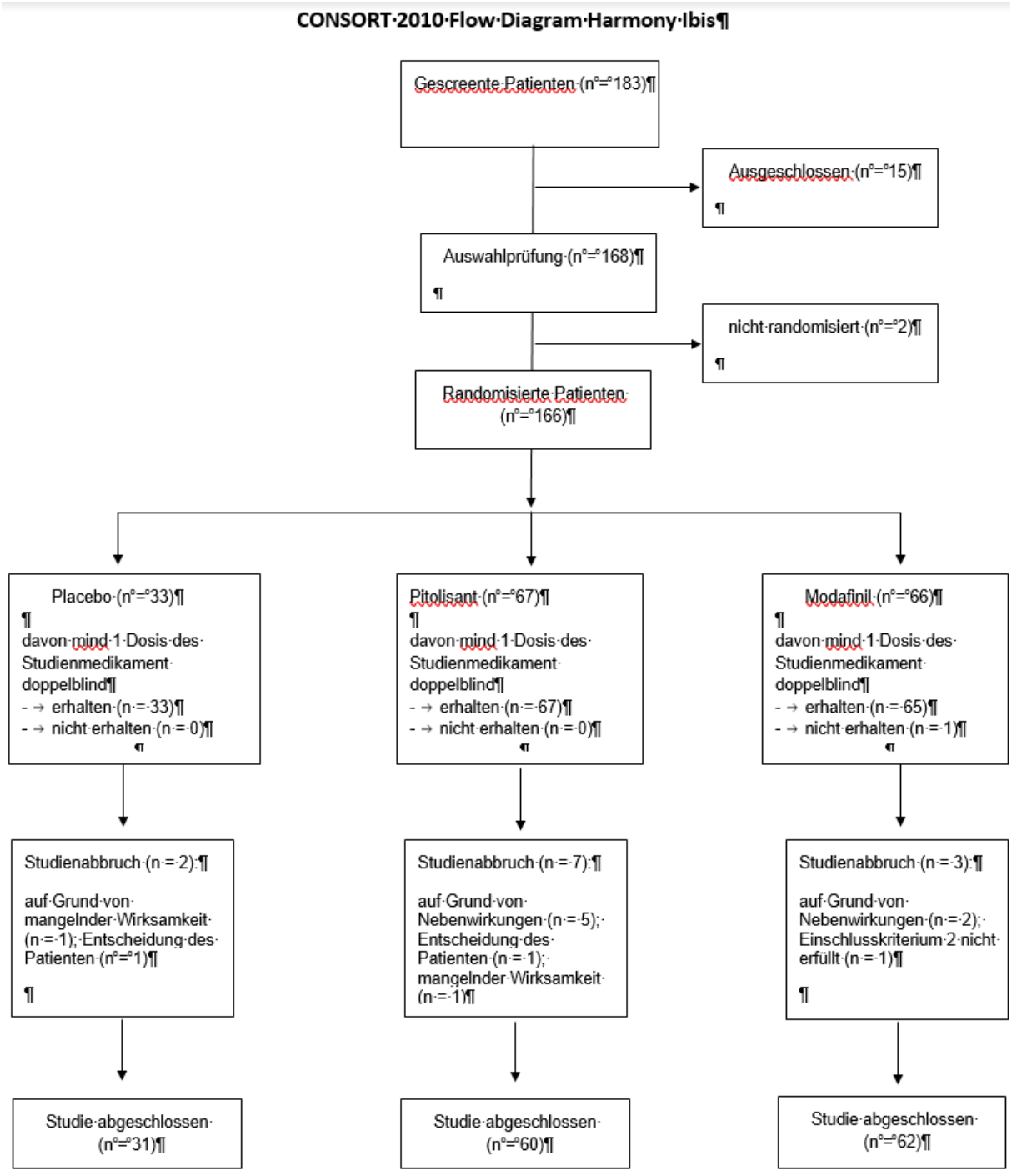


Abbildung 4.6-5: Patientenfluss in der Harmony Ibis Studie nach CONSORT 2010

Tabelle 4.6-8 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 14-005

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: - Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Solriamfetol, dass einmal täglich (QD) für bis zu 52 Wochen in Dosen von 75, 150 und 300 mg verabreicht wurde Hauptziel der randomisierten Entzugsphase: - Bewertung der Aufrechterhaltung der Wirksamkeit von Solriamfetol im Vergleich zu Placebo bei der Behandlung von übermäßiger Schläfrigkeit bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie oder OSA nach mindestens 26 Wochen täglicher Verabreichung von Solriamfetol Sekundäre Ziele: - Bewertung der Erhaltung der Wirksamkeit von open-label verabreichtem Solriamfetol, welches für bis zu 52 Wochen einmal täglich in Dosen von 75, 150 und 300 mg zur Behandlung von exzessiver Schläfrigkeit bei Erwachsenen mit Narkolepsie oder OSA verabreicht wurde - Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Solriamfetol im Vergleich zu Placebo während der Erhaltungsphase und in der randomisierten Entzugsphase
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Offene Langzeit-Studie mit 2-wöchigem, doppel-verblindeten Placebo-kontrolliertem, randomisierten Entzugsdesign (Zuteilungsverhältnis 1:1) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von JZP-110 (Solriamfetol) bei exzessiver Schläfrigkeit bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie oder OSA.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das ursprüngliche Protokoll (Version vom 18.12.2014) wurde bezogen auf alle Studienorte vier Mal geändert. In Frankreich wurde das Protokoll 6 Mal geändert, inklusive des Amendments 1 und 5 Frankreich-spezifischen Amendments. Die Länder-spezifischen Änderungen in Frankreich wurden implementiert, um die Anforderungen der französischen National-Agentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte und der lokalen Independent Ethics Committee (IEC) zu erfüllen. **Protokoll Amendment 1** Das Protokoll-Amendment 1 wurde am 18. Februar 2015 vor Studienstart vervollständigt und ist daher nicht relevant. **Protokoll Amendment 2 (Version 11. September 2015)** Als Reaktion auf das Feedback der FDA wurden Änderungen an den Ein- und Ausschlusskriterien vorgenommen, um die Patientenpopulation zu erweitern. <u>Ausschlusskriterien:</u> - Das Ausschlusskriterium 7 wurde geändert, um Probanden mit akut instabilen Bedingungen im Vergleich zu Probanden mit

		klinisch signifikanten Bedingungen auszuschließen; Personen, bei denen es unwahrscheinlich war, dass sie die Studie abschließen konnten, wurden ebenfalls ausgeschlossen. - Das Ausschlusskriterium 12 wurde wie folgt geändert: o Ausschluss bei Anamnese mit Myokardinfarkt und mit Revaskularisationsverfahren, wenn diese innerhalb des letzten Jahres stattgefunden haben o Ausschluss bei Blutdruckschwellenwerten von 150/90 mmHg auf 155/95 mmHg, um chronische ventrikuläre Arrhythmien (und nicht alle klinisch bedeutsamen Arrhythmien) auszuschließen o Ausschluss bei Angina pectoris nur bei Instabilität und bei kongestiver Herzinsuffizienz o der Wortlaut des Ausschlusses von Herzblock 2. oder 3. Grades und klinisch bedeutsamer Herzklappenerkrankung wurde gestrichen, da diese Erkrankungen entweder bereits in diesem Kriterium ausgeschlossen oder in einem anderen Ausschlusskriterium angesprochen wurden. <u>Allgemeines:</u> - Informationen über die Folgen der Schwangerschaft bei Lebendgeburten konsistent gemacht mit dem Pregnant Partner Informed Consent Formblatt. - Die Beschreibung des Studienmedikaments wurde aktualisiert, um die Überkapselung die zur Verblindung genutzt wurde zu berücksichtigen - die informierte Zustimmung wurde verschoben, um den Zeitplan zu klären - Klarstellungen bezüglich der ESS-Basiswerte für Gruppe A und Gruppe B wurden vorgenommen - Interimsanalyse für die regulatorische Zulassung wurde hinzugefügt: wenn ca. 50 Probanden mit OSA Woche 52 nach JZP-110 Einnahme erreichten; wenn ca. 100 Probanden mit Narkolepsie und 200 Probanden mit OSA Woche 26 nach JZP-110 Einnahme erreichten. - Die Anzahl an geplanten Probanden wurde von ca. 450 auf 500 verändert, so dass die gesetzlichen Anforderungen für die Mindestzahl der behandelten Personen mit einer Exposition von mindestens 6 Monaten (mindestens 300 Personen) und einer Exposition von mindestens einem Jahr erfüllt wurden. - Ursprünglich wurde das Amendement 2 in Kanada nicht eingereicht, da keine Probanden von diesem Amendement betroffen gewesen wären. Nach der Genehmigung von Amendment 3 (siehe unten) hat das kanadische IRB beantragt, dass auch Amendment 2 eingereicht wird; daher wurde in Kanada Amendment 3 vor Amendment 2 eingereicht und genehmigt. **Protokoll Amendment 3 (Version 2. Februar 2016)** Die primäre Änderung in Amendment 3 war die Ergänzung um eine zweiwöchige, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Entzugsperiode zum 6-Monatszeitpunkt (Woche 26 oder 27 für Gruppe B bzw. Gruppe A) zusammen mit

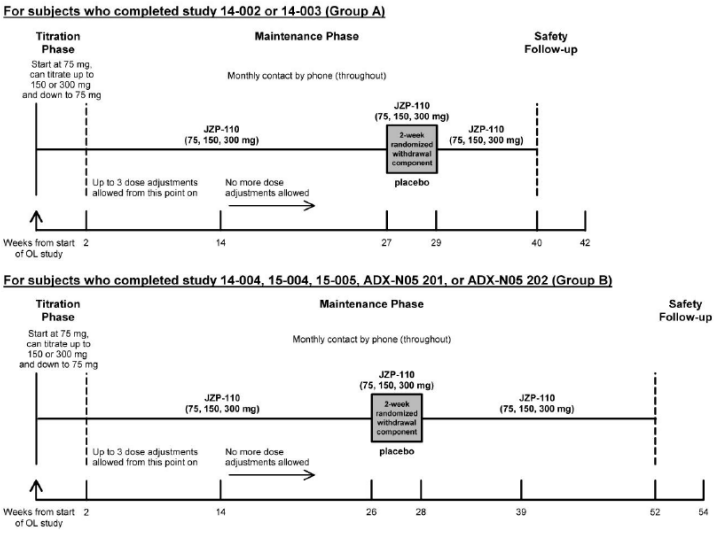
		Beschreibungen der zusätzlichen Studienverfahren und Datenanalysen, die als Ergebnis dieser Änderung durchzuführen sind. Amendment 3 sah vor, dass die Probanden in Woche 26 oder 27 für Gruppe B bzw. Gruppe A im Verhältnis 1:1 randomisiert werden, um entweder JZP-110 in ihrer aktuellen Dosis oder Placebo für 2 Wochen zu erhalten. Nach Ende der randomisierten Entzugsphase würden alle Probanden JZP-110 mit der gleichen Dosis erhalten, die zu Beginn dieser Periode und für den Rest der Studie genommen wurde. Zusätzliche Versionen von CGIc und PGIc wurden ebenfalls bereitgestellt, um Änderungen des klinischen Zustands über die zweiwöchige randomisierte Entzugsphase zu beurteilen. Um sicherzustellen, dass eine ausreichende Anzahl von Probanden die Studie abschließen würde, und um eine angemessene Power für den randomisierten Entzugsteil der Studie zu gewährleisten, wurde die maximale Rekrutierung von 500 auf 600 Probanden erhöht. Darüber hinaus durften sich Probanden mit OSA, die die Studie 14-004 abgeschlossen hatten, und Probanden mit Narkolepsie oder OSA, die die Studien 15-004 oder 15-005 abgeschlossen hatten, an dieser Studie beteiligen, wenn sie die Zulassungskriterien erfüllten. Das Protokoll wurde auch geändert, um die weitere Registrierung einer repräsentativen Patientenstichprobe zu unterstützen, die Rekrutierungskriterien zu klären, Feedback zu vorgeschlagenen statistischen Analysen zu integrieren und die Übereinstimmung mit aktuellen Informationen über JZP-110 sicherzustellen. <u>Einschlusskriterien:</u> - Im Einschlusskriterium 4 wurde die Obergrenze des zulässigen Bereichs des BMI von <40 kg/m^2 auf <45 kg/m^2 angehoben, basierend auf dem Feedback von Prüfern in den USA, die berichteten, dass die BMI-Grenze von 40 kg/m^2 ansonsten gesunde potenzielle Probanden ausschloss. <u>Ausschlusskriterien:</u> - Das Ausschlusskriterium 8, das sich mit der bariatrischen Chirurgie befasste, wurde präzisiert, um festzuhalten, dass eine Vorgeschichte eines jeden Magenbypass-Verfahrens wegen seines Potenzials, die Absorption und den PK von JZP-110 zu beeinflussen, ausgeschlossen war. - Die Ausschlusskriterien 10, 11 und 12 wurden verändert: o Eine gründliche QT/QTc (TQT) Studie mit JZP-110 war nicht abgeschlossen, als die Studie 14-004 initiiert wurde; daher werden vorsorglich Probanden mit Vorgeschichte oder Vorhandensein eines Risikofaktors für torsade de pointes (Ausschlusskriterium 10) und Personen, die Medikamente mit bekanntem Risiko für torsade de pointes einnahmen und nicht sicher absetzen konnten (Ausschlusskriterium #11) von dieser Studie ausgeschlossen. Die Ergebnisse der abgeschlossenen TQT-Studie 15-002 zeigten jedoch keine QTcF Verlängerung bis zur Schwelle der regulatorischen Bedenken bei der vorgeschlagene therapeutische Dosis von 300 mg JZP-110 oder in der supratherapeutischen Dosis von 900 mg JZP-110. Daher wurde das Ausschlusskriterium 10 dahingehend geändert, dass nur Personen mit einem klinisch signifikante EKG-Anomalie ausgeschlossen

		wurden und das Ausschlusskriterium 11 wurde entfernt (es wurden keine Änderungen im Umfang oder in der Häufigkeit der Bewertungen zur kardiovaskulären Sicherheit vorgenommen). o Das Ausschlusskriterium 12 wurde überarbeitet, um deutlicher festzulegen, welche Arten von kongestiver Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen ausgeschlossen wurden. **Protokoll Amendment 4 (Version 17. November 2016)** - nach der Randomisierung von etwa 300 Probanden in die randomisierte Entzugsphase wurden keine weiteren Probanden in diese Periode randomisiert; alle Probanden, die zu diesem Zeitpunkt noch nicht in diese Phase eingetreten waren, sollten für den Rest der Studie eine Open-Label-JZP-110-Behandlung erhalten - Angabe von alternativen Verfahren für Probanden, die nicht in die randomisierte Entzugsphase randomisiert wurden. **Länder-spezifische Amendments** Die Amendments 2FR, 3FR, 4FR, 5FR, 6FR und 7FR waren länderspezifische Änderungen, die nur für klinische Zentren in Frankreich galten. **Amendment 2FR (17. August 2015)** - Hinzufügen eines Sicherheitsnachfolge-Telefonkontakt für die weitere Beurteilung von unerwünschten Ereignissen nach Absetzen des Studienmedikamentes - weitere Spezifikationen zu Einschlusskriterium 1: Zugehörigkeit zu einem Sozialversicherungssystem - und Einschlusskriterium 9: eine Versuchsperson, die keine schutzbedürftige Person oder ein rechtsgeschützter Erwachsener ist - Ausschluss von Personen mit einer aktuellen oder früheren Diagnose eines Drogenmissbrauchserkrankung in milder Form **Amendment 3FR (12. Oktober 2015)** - Konsistent mit Änderung im Amendment 2 (11. September 2015) **Amendment 4FR (01. Dezember 2015)** - Zeitraum für die Verfolgung einer Lebendgeburt als Ergebnis der Schwangerschaft während der Studie wurde von 6 Monaten auf mindestens 6 Monate geändert. **Amendment 5FR (13. März 2016)** - Konsistent mit Änderungen im Amendment 3 (02. Februar 2016) **Amendment 6FR (01. Juni 2016)** - 3 Medikamente (Buprenorphin, 3,4-Methylendioxymethamphetamin und Nortriptylin) wurden der Liste der Medikamente hinzugefügt, die im Urin-Drogen-Screen in Tabelle 1 des Protokolls enthalten sind, sowie administrative Updates. Obwohl das Urin-Drogen-Screening

		auf diese Medikamente protokollarisch nicht vorgeschrieben war, hat der an den Standorten verwendete Testkit auf diese Substanzen getestet und wurde daher in die Liste der Labortests aufgenommen. Dies änderte nichts an der Durchführung der Studie. **Amendment 7FR (02. Dezember 2016)** - Änderungen wie im Amendment 4 (17. November 2016) beschrieben - Zusätzlich wurde das Ausschlusskriterium 8 dahingehend präzisiert, dass eine Vorgeschichte eines Magenbypass-Verfahrens wegen seines Potenzials, die Absorption und Pharmakokinetik von JZP-110 zu beeinflussen, zum Ausschluss führte.
4	Probanden / Patienten	645
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** 17. Der Studienteilnehmer erfüllte eine der erforderten Kriterien: o Abgeschlossene Solriamfetol-Studie 14-002 oder 14-003 (Gruppe A) o Abgeschlossene Solriamfetol-Studie 14-004, 15-004, 15-005, ADX-N05 201 oder ADX-N05 202 (Gruppe B) 18. Die Versuchsperson war nach Ansicht des Prüfers in der Lage, Solriamfetol 40 Wochen lang, wenn sie von 14-002 oder 14-003 fortgesetzt wurde, oder 52 Wochen lang, wenn die Versuchsperson 14-004, 15-004, 15-004, 15-005, ADX-N05 201 oder ADX-N05 202 abgeschlossen hat, zu nehmen und konnte alle im Protokoll beschriebenen Tests und Besuche durchführen 19. Übliche nächtliche Gesamtschlafzeit von mindestens 6 Stunden 20. Körpermassenindex (BMI) von 18 bis <45 kg/m2 21. Einwilligung zur Anwendung einer medizinisch akzeptablen Verhütungsmethode für mindestens 2 Monate vor der ersten Dosis des Studienmedikaments, während des gesamten Studienzeitraums und für 30 Tage nach Abschluss der Studie 22. War bereit und in der Lage den Studienplan und andere Anforderungen einzuhalten **23.** War bereit und in der Lage eine schriftliche Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen **Ausschlusskriterien:** 33. Weibliche Probanden, die schwanger waren oder stillten 34. Übliche Bettruhe später als 01:00 Uhr nachts 35. Beruf, welcher nächtliche oder variable Schichtarbeit erfordert 36. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (serious adverse event, SAE) in einer früheren Studie, das mit Solriamfetol als zusammenhängend angesehen wurde, oder ein unerwünschtes Ereignis (adverse event, AE) in einer früheren Studie, das ihn daran hindern könnte, sicher an der aktuellen Studie teilzunehmen und sie abzuschließen 37. Jede andere klinisch relevante medizinische, verhaltensbedingte oder psychiatrische Störung mit Ausnahme von Narkolepsie oder OSA, die mit übermäßiger Müdigkeit verbunden ist

		38. Vorgeschichte oder Vorhandensein von bipolaren Störungen, bipolaren verwandten Störungen, Schizophrenie, Schizophrenie-Spektrumstörungen oder anderen psychotischen Störungen gemäß den Kriterien Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-5) 39. Vorhandensein von akut instabilen Erkrankungen, Verhaltens- oder psychiatrischen Störungen (einschließlich aktiver Selbstmordgedanken) oder chirurgischer Vorgeschichte, die die Sicherheit der Versuchsperson beeinträchtigen oder die Wirksamkeits- oder Sicherheitsbewertungen der Studie oder die Fähigkeit der Versuchsperson, die Studie gemäß dem Urteil des Prüfers abzuschließen, beeinträchtigen könnten 40. Vorgeschichte der bariatrischen Chirurgie im vergangenen Jahr oder eine Vorgeschichte des Magenbypass-Verfahrens 41. Vorhandensein von Niereninsuffizienz oder berechneter Kreatinin-Clearance <60 mL/min 42. klinisch signifikante Anomalie des Elektrokardiogramms (EKG) nach Ansicht des Prüfarztes 43. Vorhandensein einer signifikanten Herz-Kreislauf-Erkrankung, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: Myokardinfarkt im vergangenen Jahr, instabile Angina pectoris, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz (American College of Cardiology/American Heart Association Stufe C oder D), Revaskularisierungsverfahren im vergangenen Jahr, ventrikuläre Herzrhythmusstörungen, die einen automatisch implantierbaren Kardioverter-Defibrillator oder eine medikamentöse Therapie erfordern, unkontrollierte Hypertonie oder systolischer Blutdruck ≥155 mmHg oder diastolischer Blutdruck ≥95 mmHg bei Screening oder Baseline für Probanden der Gruppe B nach Protokollvorgaben; oder eine Vorgeschichte von Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder einer signifikanten Herz-Kreislauf-Erkrankung, die nach Ansicht des Prüfers die Sicherheit des Probanden in der Studie gefährden könnte 44. Laborwerte außerhalb des Laborreferenzbereichs, die vom Prüfer als klinisch signifikant erachtet wurden (klinische Chemie, Hämatologie und Urinanalyse); HINWEIS: Screening-Labore können einmal wiederholt werden 45. Übermäßiger Koffeinkonsum (definiert als >600 mg/Tag Koffein) 1 Woche vor dem Basisbesuch oder erwarteter übermäßiger Konsum während der Studie 46. Verwendung eines Monoamin-Oxidase-Inhibitors (MAOI) in den letzten 14 Tagen oder 5 Halbwertszeiten des Medikaments (je nachdem, was länger war) vor dem Baseline-Besuch oder geplant, ein MAOI während der Studie zu verwenden 47. Ein anderes Studienmedikament als Solriamfetol in den letzten 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, was länger war) vor dem Baseline-Besuch erhalten hat oder geplant war, während der Studie ein anderes Studienmedikament (außer dem Studienmedikament) zu verwenden 48. Aktuelle oder vergangene (innerhalb der letzten 2 Jahre) Diagnose einer mittelschweren oder schweren Suchterkrankung nach den Kriterien des DSM-5 49. Nikotinabhängigkeit, die einen Einfluss auf den Schlaf hatte (z.B. eine Person, die routinemäßig nachts zum Rauchen erwachte)

		50. In der Vergangenheit (innerhalb der letzten 2 Jahre), aktuelle oder auf der Suche nach einer Behandlung für eine Suchterkrankung 51. Urin-Drogenscreening positiv für eine illegale Missbrauchsdroge (einschließlich Cannabinoide) bei der Untersuchung oder zu einem beliebigen Zeitpunkt während der gesamten Dauer der Studie, mit Ausnahme eines verschriebenen Medikaments (z.B. Amphetamin) bei der Untersuchung 52. Vorgeschichte der Phenylketonurie oder Vorgeschichte der Überempfindlichkeit gegenüber von Phenylalanin abgeleiteten Produkten 53. Gruppe A: Geplante Anwendung von rezeptfreien (OTC) oder verschreibungspflichtigen Medikamenten, die die Beurteilung einer übermäßigen Müdigkeit jederzeit während der Studie beeinträchtigen könnten. Gruppe B: Verwendung von rezeptfreien oder verschreibungspflichtigen Medikamenten, die die Beurteilung einer übermäßigen Müdigkeit innerhalb eines Zeitraums vor dem Baseline Besuch beeinflussen könnten, der mindestens 5 Halbwertszeiten des/der Medikamente(s) entspricht, oder geplanter Konsum eines solchen Medikaments(e) zu einem bestimmten Zeitpunkt während der Dauer der Studie. Die Medikamente sollten so abgesetzt werden, dass die Testperson nach Ansicht des Prüfarztes mindestens 7 Tage vor dem Besuch der Baseline wieder auf ihr Ausgangsniveau der Tagesschläfrigkeit zurückgekehrt war. Beispiele für ausgeschlossene Medikamente waren OTC-Schlafmittel oder Stimulanzien (z.B. Pseudoephedrin), Methylphenidat, Amphetamine, Modafinil, Armodafinil, Natriumoxybat, Pemolin, Trazodon, Hypnotika, Benzodiazepine, Barbiturate und Opioide
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorte: Die Studie wurde in 63 Zentren in Nordamerika und 16 Zentren in Europa durchgeführt (USA, Kanada, Frankreich, Deutschland, Finnland, Italien, Niederlande) Studienorganisation: Jazz Pharmaceuticals entwickelte das Protokoll und übernahm die Studienaufsicht mit Unterstützung von verschiedenen CRO-Anbietern. Hauptprüfarzt: Atul Malhotra, M.D.

5	Interventionen
	Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.
		
		Abbildung 4.6-6: Studiendesign der Studie 14-005
		
		Interventionen:
		<u>Gruppe A</u> (Patienten die vorher die Studie 14-002 oder 14-003 abgeschlossen hatten)
		
		- Woche 1 + 2: Einstellungsphase auf 75, 150 oder 300 mg
		  o alle 3 Tage konnte eine höhere Dosis verabreicht werden
		- Woche 2 – 40: Erhaltungsphase (RW)
		  o Woche 2 – 14: max. 3x Anpassung der Dosis an den Patienten
		  o Woche 15 – 26: Patienten werden konstant auf der für sie bestimmten Dosis gehalten
		  o Woche 27 – 29: randomisierte Entzugsphase
		  ♦ 1 : 1: Randomisierung: 50 % der Patienten erhalten Placebo; 50 % behalten ihre Dosierung bei
		- Woche 30 – 40: Beibehaltung der ursprünglichen Dosis, wobei Patienten, welche in der RW Placebo erhalten hatten, wieder auf ihre ursprüngliche Dosis titriert wurden
		
		<u>Gruppe B</u> (Patienten, die vorher die Studien 14-004, 15-004, 15-005, ADX-N05 201 oder ADX-N05 202 abgeschlossen hatten)
		
		- Woche 1 + 2: Titrationsphase auf 75, 150 oder 300 mg
		  o alle 3 Tage konnte eine höhere Dosis verabreicht werden
		- Woche 2 – 52: Erhaltungsphase
		  o Woche 2 – 14: max. 3x Anpassung der Dosis an den Patienten

		○ Woche 15 – 25: Patienten werden konstant auf der für sie bestimmten Dosis gehalten ○ Woche 26 – 28: randomisierte Entzugsphase • 1 : 1: Randomisierung: 50% der Patienten erhalten Placebo; 50% behalten ihre Dosierung bei - Woche 29 – 52: Beibehaltung der ursprünglichen Dosis, wobei Patienten, welche in der RW Placebo erhalten hatten, wieder auf ihre ursprüngliche Dosis titriert wurden • ursprünglich 75 mg: Einstieg mit 75 mg • ursprünglich 150 mg: die ersten drei Tage 75 mg, anschließend wieder 150 mg • ursprünglich 300 mg: die ersten drei Tage 150 mg, anschließend wieder 300 mg - Woche 52 – 54: Nachbeobachtung **Behandlungsplan:** Während der 2-wöchigen Einstellungsphase begannen alle Probanden die Behandlung mit einer Dosis von 75 mg Solriamfetol. Nach telefonischer Rücksprache mit einem Mitarbeiter des Studienzentrums, konnte der Proband die Dosis um ein Level alle drei Tage auf maximal 300 mg/Tag erhöhen. Ebenso konnte die Dosis auf 150 mg/Tag oder 75 mg/Tag reduziert werden. Die Anweisungen zur Titration basierte auf dem Patienten-berichteten Level der Tagesschläfrigkeit und die berichtete Verträglichkeit des Studienmedikamentes. Die Prüfärzte wurden instruiert die Patienten auf de maximal mögliche Dosis einzustellen, um eine maximale Wirksamkeit zu erreichen. Die Dosis am Ende der Einstellungsphase wurde für die Erhaltungsphase beibehalten. Es waren 3 Dosisanpassungen in den ersten 12 Wochen der Erhaltungsphase (auf eine Dosis von 75 mg, 150 mg oder 300 mg täglich) gestattet. Anschließende Veränderungen der Dosis waren nicht erlaubt. Wenn die Dosisanpassung nicht erfolgreich innerhalb dieser Richtlinien erfolgen konnte, beendete der Proband die Einnahme des Studienmedikamentes und wurde aus der Studie entfernt. Während der Erhaltungsphase wurde eine 2-wöchige, randomisierte, placebo-kontrollierte Entzugsphase durchgeführt. Der Zeitraum in Gruppe A war Woche 27-29 und für Gruppe B Woche 26 bis 28. Die Probanden wurden im Verhältnis 1:1 zu Placebo oder Beibehaltung der Solriamfetol-Dosis randomisiert. Am Ende der Entzugsphase erhielten die Probanden, die in dieser Phase Placebo erhalten hatten, an den ersten drei Tagen eine Dosis von 75 mg / Tag Solriamfetol. Probanden, die zuvor 150 mg / Tag erhielten, erhielten an den ersten drei Tagen 75 mg / Tag, gefolgt **Zeitpunkt der Einnahme:** Die Probanden wurden angewiesen die tägliche Dosis des Studienmedikaments morgens innerhalb einer Stunde nach dem Aufwachen auf nüchternen Magen einzunehmen und nach der Einnahme mindestens 30 Minuten nichts zu essen oder zu trinken (außer Wasser). Falls die Einnahme nicht innerhalb einer Stunde

		nach dem Aufwachen erfolgte, wurde die Probanden instruiert, das Medikament mindestens 12 h vor dem Schlafengehen einzunehmen. Wenn dies nicht möglich war, sollte die Dosis des Studienmedikamentes an diesem Tag nicht eingenommen werden.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Endpunkte der Entzugsphase:** Primärer Endpunkt: • Bewertung der Wirksamkeit von Solriamfetol im Vergleich zu Placebo bei der Behandlung der übermäßigen Schläfrigkeit bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie oder obstruktiver Schlafapnoe (OSA) nach mindestens 26 Wochen täglicher Verabreichung • Veränderung des Epworth Sleepiness Scale (ESS) Scores vom Beginn bis zum Ende der 2-wöchigen randomisierten Entzugsphase Sekundäre Zielkriterien: • Patient Global Impression of change (PGIc): von Beginn bis zum Ende der 2-wöchigen randomisierten Entzugsphase. • Clinical Global Impression of change (CGIc): von Beginn bis zum Ende der 2-wöchigen randomisierten Entzugsphase. Weitere Zielkriterien: • FOSQ-10: Veränderung im Gesamtscore und den 5 Subskalen von Anfang bis zum Ende der randomisierten Entzugsphase • Einhaltung der primären OSA-Therapie (Probanden der Studien 14-003, 14-004, 15-004): o Prozentsatz der Nächte, in denen die Primärtherapie verwendet wurde o Veränderung des Prozentsatzes der Nächte, in denen die Primärtherapie verwendet wurde zwischen den Zeiträumen vor Beginn der randomisierten Entzugsphase (Gruppe A: Woche 14-27, Gruppe B: Woche 14-26) bis dem Zeitraum der randomisierten Entzugsphase (Gruppe A: Woche 27-29, Gruppe B: Woche 26-28) o Für Probanden mit elektronisch auswertbaren Daten, Durschnitt der Anzahl an Nutzungsstunden/Nacht an jedem Besuch o Für Probanden ohne elektronisch auswertbare Daten: ▪ Prozentsatz der Nächte an denen das Therapiegerät mehr als die Hälfte der Nacht verwendet wurde ▪ Prozentsatz der Nächte an denen das Therapiegerät weniger als die Hälfte der Nacht verwendet wurde ▪ Prozentsatz der Nächte an denen das Therapiegerät mit unbekannter Dauer verwendet wurde **Zielkriterien der Open-Label-Phase:** Endpunkte Wirksamkeit:

		• die Veränderung des ESS-Scores im Laufe der Zeit
		  ○ Gruppe A: Von Baseline der Vorläuferstudie
		  ○ Gruppe B: Von der letzten Bewertung der Vorläuferstudie
		• der Prozentsatz der Probanden, die vom Prüfer als verbessert (minimal, viel oder sehr stark) am CGIc zwischen Baseline und jedem Zeitpunkt bewertet wurden
		• der Prozentsatz der Probanden, die von sich aus als verbessert (minimal, viel oder sehr stark) am PGIc zwischen Beginn der Studie und jedem Zeitpunkt während des Open-Label-Zeitraums bewertet wurden.
		
		<u>Endpunkte Funktionales und Lebensqualität:</u>
		• FOSQ-10 Gesamtscore und 5 Subskalen, 36-Item Short Form Health Survey Version 2 (SF-36v2), Physical und Mental Health Component Summary Score, EQ-5D-5L Index und EQ VAS Mittelwert wurden die folgenden Veränderungen analysiert
		  ○ Gruppe A: Veränderungen über die Zeit von Baseline der Vorläuferstudie; Veränderungen über die Zeit von der letzten Bewertung der Vorläuferstudie
		  ○ Gruppe B: Veränderungen über die Zeit von der letzten Baseline der Studie 14-005
		  ○ EQ5D Dimensionen: Anzahl und Prozentsatz der Probanden 1.) in jeder der 5 Schweregrade für jede der 5 Dimensionen und 2.) die ein Problem berichten (Level 2-5) für jede der 5 Dimensionen
		  ○ EQ-5D-5L Index.
		  ○ EQ VAS: Veränderungen im VAS score Mittelwert.
		
		• Einhaltung der primären OSA-Therapie (Probanden der Studien 14-003, 14-004, 15-004):
		  ○ Veränderung des Prozentsatzes der Nächte, in denen die Primärtherapie verwendet wurde zwischen dem Screening der Vorläuferstudie zu jedem Zeitpunkt
		  ○ Veränderung des Prozentsatzes der Nächte, in denen die Primärtherapie verwendet wurde zwischen der letzten Phase der Vorläuferstudie zu jedem Zeitpunkt
		  ○ Prozentsatzes der Nächte, in denen die Primärtherapie verwendet wurde zusammengefasst nach Besuch und Behandlungsgruppe
		  ○ Für Gruppe B: Veränderung des Prozentsatzes der Nächte, in denen die Primärtherapie verwendet wurde zwischen der Screeningphase zu jedem Zeitpunkt
		  ○ Für Probanden mit elektronisch auswertbaren Daten, Durschnitt der Anzahl an Nutzungsstunden/Nacht an jedem Besuch
		  ○ Für Probanden ohne elektronisch auswertbare Daten:
		  ▪ Prozentsatz der Nächte an denen das Therapiegerät mehr als die Hälfte der Nacht verwendet wurde

		▪ Prozentsatz der Nächte an denen das Therapiegerät weniger als die Hälfte der Nacht verwendet wurde ▪ Prozentsatz der Nächte an denen das Therapiegerät mit unbekannter Dauer verwendet wurde <u>Endpunkte ökonomische Bewertung:</u> WPAI:SHP • Prozentuale Arbeitszeitversäumnisse aufgrund von Problemen. • Prozentuale Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund von Problemen. • Prozentuale allgemeine Arbeitsbeeinträchtigung aufgrund von Problemen. • Prozentuale Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Problemen. • Veränderung von Baseline der Vorläuferstudie über die Zeit und von der letzten Bewertung über die Zeit (Gruppe A) sowie Veränderung von der Baseline über die Zeit (Gruppe B) Resource Utilization Questionnaire: • Anzahl der Besuche in den letzten 3 Monaten. • Mittlere/mediane Gesundheitskosten über den Zeitraum von einem Jahr, basierend auf Standard-Einzelkosten und allen als SAEs ausgewiesenen Krankenhausaufenthalten. **Endpunkte im Bereich Sicherheit und Verträglichkeit** Zur Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit wurde das Auftreten und/oder die Veränderung der folgenden Parameter erfasst: • TEAEs • Veränderung in klinischen Laborwerten (Chemie, Hämatologie, Urinanalyse) • 12-Kanal-EKGs • C-SSRS **Erhebungszeitpunkte Open Label Phase:** • ESS, CGIc, PGIc, FOSQ-10: o Gruppe A: Baseline, Woche 2, 14, 27, 29, und 40 o Gruppe B: Baseline, Woche 2, 14, 26, 28, 39, und 52 o Besuche bei vorzeitigem Abbruch, die nach Woche 2 stattfanden • CGIs: o Gruppe A: Beibehaltung der Baseline-Werte der Vorläuferstudie o Gruppe B: Baseline der Studie • SF-36v2, EuroQoL, WPAI:SHP: o Gruppe A: Baseline, Woche 14, 27, und 40 o Gruppe B: Baseline, Woche 14, 26, 39, und 52 o Besuche bei vorzeitigem Abbruch, die nach Woche 2 stattfanden • OSA-Primärtherapie Compliance:

		○ Compliant-User (Angabe in Vorläuferstudie): an jeden Besuch ○ Non-Compliant-User (Angabe in Vorläuferstudie): Einmalige Angabe, ob weiterhin keine OSA-Primärtherapie ○ Besuche bei vorzeitigem Abbruch, die nach Woche 14 stattfanden • Resource Utilization Questionnaire ○ Gruppe A: Baseline, Woche 14 und 40 ○ Gruppe B: Baseline, Woche 26 und 52 • Sicherheit und Verträglichkeit ○ Klinische Labortests an Woche 2, 14, 27, 29, und 40 (Gruppe A) oder Woche 2, 14, 26, 28, 39, und 52 (Gruppe B) ○ Anamnese, körperliche Untersuchung für Gruppe A durch finalen Besuch der Vorläuferstudie erhoben; für Gruppe B am Screening-Besuch und am finalen Besuch oder Besuch nach frühzeitigem Abbruch ○ Vitalzeichen, EKG für Gruppe A durch finalen Besuch der Vorläuferstudie erhoben; für Gruppe B am Screening-Besuch ○ CSSR-S für Gruppe A durch finalen Besuch der Vorläuferstudie erhoben; für Gruppe B am Screening-Besuch und für alle Probanden an jedem Besuch während der Studie **Erhebungszeitpunkte randomisierte Entzugsphase:** • CGIc: ○ Gruppe A: Veränderung von Woche 27 bis 29 ○ Gruppe B: Veränderung von Woche 26 bis 28 • PGIc: ○ Gruppe A: Gesamtbewertung vor Woche 29 bis Besuch an Woche 29 ○ Gruppe B: Gesamtbewertung vor Woche 28 bis Besuch an Woche 28
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<u>Interimsanalyse:</u> In Protokoll-Amendment 2 wurde eine Interimsanalyse hinzugefügt, mit dem Ziel einer geplanten regulatorischen Zulassung. Das Protokoll wurde um eine zweiwöchige doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Entzugsperiode zum 6-Monatszeitpunkt (Woche 26 oder 27 für Gruppe B bzw. Gruppe A) zusammen mit Beschreibungen der zusätzlichen Studienverfahren und Datenanalysen, die als Ergebnis dieser Änderung durchzuführen sind, ergänzt. Amendment 3 sah vor, dass die Probanden in Woche 26 oder 27 für Gruppe B bzw. Gruppe A im Verhältnis 1:1 randomisiert werden, um entweder JZP-110 in ihrer aktuellen Dosis oder Placebo für 2 Wochen zu erhalten. Nach Ende der randomisierten Entzugsphase würden alle Probanden JZP-110 mit der gleichen Dosis erhalten, die zu Beginn dieser Periode und für den Rest der Studie genommen wurde. Zusätzliche Versionen von CGIc und PGIc wurden ebenfalls bereitgestellt, um Änderungen des

		klinischen Zustands über die zweiwöchige randomisierte Entzugsphase zu beurteilen. <u>Behebung von technischen Problemen bei der Serum Billirubin-Messung</u> Ein technisches Problem mit der Serum-Billirubin-Messung wurde vom Labor ACM Global Laboratories berichtet. Zwischen dem 02. Januar und 21. November 2016 wurde eine positive proportionale Verzerrung der direkten Serum-Billirubin-Konzentrationen, aufgrund von Kalibrierproblemen, durch ACM Global Laboratories gemeldet. Die Kalibrierwerte wurden durch den Hersteller neu zugewiesen und ab dem 21. November 2016 von ACM Global Laboratories verwendet. Nach Analyse der Serum-Billirubin-Ausreißerwerte durch Jazz und INC (CRO) wurde die die klinische Signifikanz der positiven Verzerrung als minimal bewertet. <u>Ad hoc Erstellung von zusammenfassenden Tabellen & Änderung von statistischen Methoden</u> Nachträglich wurde folgende zusammenfassende Tabellen erstellt: • Anamnese nach Ereignissen im Zusammenhang mit Bluthochdruck, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie. • Die Exposition wurde nach Anzahl der Dosisänderungen während der Studie zusammengefasst • AEs: TEAES nach SOK (alleine), selektierte kardiale TEAEs nach SOK and preferred term, TEAEs nach clustered und preferred terms (eine Kategorie für major adverse cardiovascular events (MACE) wurde versehentlich definiert, diese erscheinen nicht im CSR und wurden nicht ausgewertet, aber sind in den programmierte Tabellen zu finden), TEAEs Cluster in „Angst und ähnliche Ereignisse“ und „Insomnien und ähnliche Ereignisse“ • Liste zur Darstellung der C-SSRS Daten nach Themen Nachträglich wurden folgende statistischen Analysen durchgeführt • Sensitivitätsanalyse zur Ermittlung der Auswirkungen doppelter Probandendaten auf die demographische Grunddaten, der Exposition für die Sicherheit, die ESS-Werte während der Open-Label- und randomisierten Entzugsphasen für die Sicherheits- und mITT-Populationen sowie die TEAEs für die Sicherheitspopulationen • Der SAP spezifizierte, dass Einzel- oder Mehrfach-Imputationsmethoden zur Imputation fehlender Daten zur Beurteilung der Sensitivität verwendet werden sollte; es wurden nur Einzelimputationen verwendet • Das Protokoll definierte, dass die Endpunktmessungen des FOSQ-10, SF-36v2, EQ-5D- 5L, und Compliance mit OSA-Primärtherapie nach finaler Dosis und Zeitpunkt zusammengefasst und grafisch dargestellt werden sollte; der

		SAP legte fest, dass die Messungen nach modaler Dosis und Zeitpunkt zusammengefasst und grafisch dargestellt wurden.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl für die Studie wurde basierend auf der ICH-Richtlinie Umfang der exponierten Population zur Bewertung der klinischen Sicherheit von Arzneimitteln, die zur Langzeittherapie von nicht-lebensbedrohlichen Konditionen (E1) eingesetzt werden sollen und nach Beratung durch die FDA bestimmt. Bis zu 600 Probanden waren für die Rekrutierung in die Studie geplant. Das Ziel war es, dass eine Mindestanzahl von 50 Probanden mit Narkolepsie und 50 Probanden mit OSA die Studie beendeten. Mit der Rekrutierung wurde erwartet, dass mindestens 100 Probanden mit Narkolepsie eine Expositionsdauer von 52 Wochen erreichen und mindestens 200 Probanden mit OSA eine Solriamfetol-Expositionsdauer von 26 Wochen erreichen. Für die randomisierte Entzugsphase wurde eine Fallzahl von 300 Probanden mit ca. 150 Probanden pro Behandlungsgruppe zum Erreichen einer Power von mindestens 95 % bei einer Differenz von 3 Punkten im ESS-Score von Beginn zum Ende dieser Phase zu erreichen. Diese Kalkulation nahm eine allgemeine SD von 7 Punkten für die ESS-Veränderung während der randomisierte Entzugsphase und ein 2-seitiges Signifikanzniveau von 0.05 bei Verwendung eines T-Tests an.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<u>Zwischenanalysen:</u> Zwischenanalysen waren geplant, als die Studie etwa 50 Probanden mit Narkolepsie und 50 Probanden mit OSA mit einer Exposition gegenüber Solriamfetol von 52 Wochen und 100 Probanden mit Narkolepsie und 200 Probanden mit OSA mit einer Exposition gegenüber Solriamfetol von 26 Wochen hatte. Eine Zwischenanalyse der Wirksamkeitsdaten aus der doppelblinden, Placebo-kontrollierten, randomisierten Entzugsphase wurde ebenfalls durchgeführt <u>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u> - Suizidrisiko, das von C-SSRS gemeldet oder bewertet wird. - 3-fache oder größere Erhöhung über die obere Grenze der Normalwerte (ULN) der Alaninaminotransferase (ALT) oder Aspartataminotransferase (AST), begleitet von einer Erhöhung des gesamten Bilirubins im Serum, die mehr als das Doppelte der ULN beträgt. - Werte der Leberenzyme (AST, ALT) größer oder gleich dem 5-fachen des ULN-Wertes. - Kreatinin ≥2 mg/dL - Positiver Urin-Drogenscreening - Positiver Schwangerschaftstest - Die Testperson zeigte einen QTc-Wert über 500 msec (die Bestimmungen basierten auf mindestens 2 EKG-Aufnahmen, die nahe der Medikamenteneinnahme durchgeführt wurden) - Die Versuchsperson erlebte ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, das im Zusammenhang mit dem Studienmedikament – oder dessen Einnahme stand. - Für Probanden, die sich vorzeitig aus der Studie zurückgezogen haben, wurde versucht, alle zu frühen

		Abschluss-Untersuchungen durchzuführen. AEs, die zum Abbruch führten, wurden mit der zufriedenstellenden Behebung und Bestimmung des Ergebnisses, wie sie vom Prüfer und/oder Jazz Pharmaceuticals oder seinem Vertreter festgestellt wurden, verfolgt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	- Die Probanden erhielten das JZP-110 in der Open-Label Phase in einer Dosierung von 75, 150 oder 300 mg, einmal täglich und wurden dazu in den ersten zwei Wochen der Studie individuell die maximal verträgliche Dosis eingestellt. - Randomisierung nur in der doppelblinden Entzugsphase, in der die Probanden entweder JZP-110 (Beibehaltung der Dosis aus Open-Label Phase) oder Placebo erhielten.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Doppelblinde Entzugsphase: Verwendung einer zentralen Randomisierung über ein Interactive Voice Response System (IVRS) oder ein Interactive Web Response System.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Doppelblinde Entzugsphase: Zentrale Randomisierung der Probanden in einem Verhältnis 1:1 zur täglichen, oralen Einnahme der vorher in der Open-Label Phase eingenommen Dosis JZP-110 oder Placebo. Die Randomisierung war stratifiziert nach der Diagnose der Patienten: Narkolepsie oder OSA
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Doppelblinde Entzugsphase: Randomisierung über ein interaktives Voice Response System (IVRS) oder ein Interactive Web Response System. Die Geheimhaltung war während der gesamten Studie gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Doppelblinde Entzugsphase: Ein von Jazz Pharmaceuticals ausgewählter Statistiker erstellte den Master-Randomisierungscode für die Studie und bewahrte ihn auf. Dieser Statistiker war nicht an der Auswertung der Studie beteiligt. Die Randomisierungscodes wurden nach SOP von Jazz Pharmaceuticals generiert und einbehalten. Der Prüfarzt hat ein interaktives Voice Response System (IVRS) oder ein Interactive Web Response System genutzt, sodass die Probanden zufällig einer Behandlung zugeordnet wurden.
11	Verblindung	Doppelblinde, 2-wöchige Entzugsphase
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	d) Ja e) Ja f) Ja Alle Studienmedikamente wurden in identischen, undurchsichtigen Gelatine-Kapseln bereitgestellt, um eine adäquate Verblindung zu gewährleisten. Eine vorzeitige Entblindung wäre nur vorgekommen, wenn für einen Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Siehe Item 11a.

12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Allgemeine statistische Methoden (SAP vom 31. März 2017):** Wenn nicht anders beschrieben, wurden deskriptive Statistiken für kontinuierliche Variablen mit Anzahl der Probanden (n), Mittelwert, Standard-Abweichung (SD), Median, Minimum und Maximum erstellt. Alle kategorischen/qualitativen Daten wurden anhand absoluter und relativer Häufigkeiten und Prozentzahlen angegeben. Alle Probanden-Daten wurden für die Open-Label Phase und die randomisierte Entzugsphase separat zusammengefasst und über den gesamten Zeitraum der Studie. Die Daten wurden wie folgt zusammengefasst: - Open-Label Phase: Gesamtanalyse (JZP-110 kombiniert) und nach Dosis-Level - Randomisierte Entzugsphase: Behandlungsgruppe (Placebo oder JZP-110 kombiniert) und nach Dosis-Level - Gruppe A: nach Behandlung in der Vorläuferstudie Alle Analysen erfolgten mit dem SAS Statistical Analysis System (SAS Institute, Inc. Cary, NC) Version 9.3 (oder später). Für die Open-Label Phase wurden keine formalen statistischen Tests durchgeführt; es sind deskriptive zusammenfassende Statistiken erstellt worden. **Hypothesentests und Signifikanzlevel:** <u>Primäre Nullhypothese:</u> Die mittlere Differenz der Veränderung des ESS-Scores der Solriamfetolgruppe zwischen Anfang und Ende der randomisierten Entzugsphase ist gleich zur Placebogruppe. <u>Sekundäre Nullhypothesen:</u> Der prozentuale Anteil, der Probanden, die im PGIc eine Verschlechterung (minimally, much, oder very much) von Anfang zum Ende der randomisierten Entzugsphase berichteten, ist gleich zwischen der Solriamfetolgruppe und der Placebogruppe. Der prozentuale Anteil, der Probanden, die im CGIc eine Verschlechterung (minimally, much, oder very much) von Anfang zum Ende der randomisierten Entzugsphase berichteten, ist gleich zwischen der Solriamfetolgruppe und der Placebogruppe. <u>Multiplizitäts-Thematik:</u> Um einen Vergleich der Solriamfetol-Gruppe zur Placebo-Gruppe am Ende der randomisierten Entzugsphase vorzunehmen, wurden die Probanden, die zu Solraimfetol randomisiert wurden als eine Gruppe, unabhängig von deren Diagnose oder der Solriamfetol-Dosis behandelt. Demnach ergab sich keine Multiplitzitäts-Problematik. Es wurde ein Signifikanzlevel von 0.05 verwendet. Um die Problematik der Multiplizität in der Analyse der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte zu adressieren, das durch die mehreren Wirksamkeitsendpunkte entsteht, wurde eine feste hierarchische Testsequenz verwendet. Die Testsequenz begann mit dem Vergleich von Solriamfetol vs. Placebo für dem primären Wirksamkeitsendpunkt ESS. Zur Fortführung der Testsequenz musste ein Signifikanzniveau von 0.05 dieses Endpunkts erreicht werden, bevor mit der Testung der sekundären

		Wirksamkeitsendpunkte (PGIc und CGIc in dieser Reihenfolge) fortgesetzt wurde. Die Tests wurden gestoppt, wenn das Signifanzlevel von $p \geq 0.05$ überschritten wurde. Dieser Ansatz kontrollierte die family-wise error Rate bei 0.05. **Analyse-Populationen:** Wenn nicht anders beschrieben, erfolgten die Analysen aller Studienpopulationen basierend auf der aktuell erhaltenen Dosis des Studienmedikamentes. Safety-Population: alle Probanden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Diese Population wurde für die Sicherheitsbewertungen und die Bewertung der Erhaltung der Wirksamkeit in der open-label Phase verwendet. Modifizierte Intent-to-treat (mITT)-Population: Probanden, die in die Placebo-kontrollierte Entzugsphase randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes in dieser 2-wöchigen Phase erhielten, als auch auswertbare Wirksamkeitsdaten an Woche 29 (Gruppe A) oder Woche 28 (Gruppe B) aufwiesen. Wenn ein Proband in der mITT-Population keine Messwerte an Woche 29 (Gruppe A) oder Woche 28 (Gruppe B) für einen einzelnen Wirksamkeitsendpunkt hatte, wurde dieser Proband aus der mITT-Population zur Bewertung dieses Endpunktes ausgeschlossen. Per-Protocol Population (PP-Population): Probanden der mITT-Population, die die randomisierte Entzugsphase nach Protokollvorgaben ohne größere Protokollverletzung absolvierten. Die Art der Protokollverstöße, die zum Ausschluss aus der PP-Population führten, wurden im Protocol Deviation Managment Plan definiert und vor der Entblindung der randomisierten Entzugsphase genehmigt. **Analyse der Wirksamkeitsendpunkte** Doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Entzugsphase: Eine Kovarinazanalyse (ANCOVA) wurde zur Analyse der ESS-Werte verwendet. Diese Analyse schloss die Behandlungsgruppe und den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Narkolepsie vs. OSA) als fixe Effekte ein. Die Response-Variable war der ESS-Wert vom Beginn bis zum Ende der 2-wöchigen randomisierten Entzugsphase. Die Annahmen der Differenz der Behandlung vs. Placebo und deren 95% Konfidenz-Intervalle wurden dargestellt. Der LOCF-Ansatz wurde für Probanden verwendet, die die Behandlung in der randomisierten Entzugsphase frühzeitig abbrachen. Der Chi-Quadrat-Test wurde zur Analyse der Hypothese verwendet, die mit den sekundären Endpunkten PGIc und CGIc assoziiert war. Die Analyse der Lebensqualitäts-Endpunkte FOSQ-10, SF-36v2, und EQ-5D-5L erfolgte zusammengefasst nach Zeitpunkt und modaler Dosis und es wurde die Solriamfetol-Behandlung vs. Placebo verglichen. Eine Kovarianzanalyse (ANCOVA), wie oben beschrieben, wurde zur Analyse des Endpunktes FOSQ-10 verwendet. Der Endpunkt Compliance mit der primären OSA-Therapie wurde anhand der Veränderung des Prozentsatzes der Nächte, in denen die primäre OSA-Therapie vom Besuch vor der randomisierten Entzugsperiode bis zum Ende der randomisierten Entzugsperiode

		angewendet wurde, bestimmt. Die Analyse der Behandlungsdifferenz zwischen kombiniertem JZP-110 und Placebo erfolgte mit einem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test. <u>Open-Label Phase:</u> Die Endpunkte der Open-Label-Wirksamkeit (ESS, PGIc und CGIc) wurden nach Zeitpunkt und modaler Dosis zusammengefasst, wobei deskriptive Statistiken und grafische Darstellungen verwendet wurden. Wo zutreffend, wurden die Änderungen im ESS gegenüber dem Ausgangswert der Vorstudie und gegenüber dem Ende der Vorstudie untersucht. Die Analyse der Lebensqualitäts-Endpunkte FOSQ-10, SF-36v2, und EQ-5D-5L, des Endpunktes Compliance mit der primären OSA-Therapie erfolgte zusammengefasst nach Zeitpunkt und modaler Dosis und wurden grafisch dargestellt. Wo zutreffend, wurden die Änderungen gegenüber dem Ausgangswert der Vorstudie und gegenüber dem Ende der Vorstudie untersucht. Die Analyse der Endpunkte WPAI:SHP und des Resource Utilization Questionnaire erfolgte zusammengefasst nach Zeitpunkt und modaler Dosis und wurden grafisch dargestellt. **Sicherheitsanalysen:** Für die Safety-Population wurden Sicherheitsanalysen durchgeführt. Für diese Analysen wurden keine formalen statistischen Tests durchgeführt. Es wurden zusammenfassende Statistiken erstellt, wenn nicht anders angegeben.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppen-Analysen:** Subgruppen-Analysen erfolgten nach den folgenden Gruppen - Probanden mit Narkolepsie (aus Studie 14-002, 15-005, ADX-N05 201, ADX-N05 202). - Probanden mit OSA (aus Studie 14-003, 14-004 oder 15-004). - Personen mit Narkolepsie, die An- oder Abwesenheit von Kataplexie in einer früheren Studie (Gruppe A) oder zu Studienbeginn in dieser Studie (Gruppe B) gemeldet haben. - Probanden mit compliant oder non-compliant Anwendung einer primären OSA-Therapie in einer früheren Studie (14-003 und 14-004, Gruppe A) oder zu Studienbeginn in dieser Studie (Gruppe B) waren. - Region (Nordamerika und Europa) und mit den folgenden Endpunkten: ESS: - Veränderung von Beginn bis Ende der randomisierten Entzugsphase - Veränderung von der Baseline der Studie (Gruppe B) - Veränderung von der letzten Bewertung in der Vorläuferstudie (Gruppe A) - Veränderung von der Baseline der Vorläuferstudie (Gruppe A) FOSQ-10 - Veränderung im Gesamtscore und den 5 Subskalen von Beginn bis Ende der randomisierten Entzugsphase

		Veränderung im Gesamtscore und den 5 Subskalen von der letzten Bewertung in der Vorläuferstudie (Gruppe A) - Veränderung im Gesamtscore und den 5 Subskalen von der Baseline der Studie (Gruppe B) - Veränderung im Gesamtscore und den 5 Subskalen von der Baseline in der Vorläuferstudie (Gruppe A) PGIc und CGIc - PGIc: Prozentsatz der Probanden, welche eine Verbesserung in der open-label Phase zu jedem Zeitpunkt meldeten (Gruppe A und B). - CGIc: Prozentsatz der Probanden, welche eine Verbesserung in der open-label Phase zu jedem Zeitpunkt meldeten (Gruppe A und B). - PGIc: Prozentsatz der Probanden, welche eine Verschlechterung am Ende der randomisierten Entzugsphase meldeten - CGIc: Prozentsatz der Probanden, welche eine Verschlechterung am Ende der randomisierten Entzugsphase meldeten EQ-5D-5L: - Anzahl und Prozentsatz der Probanden in jeden der 5 Level jeder Dimension an der Baseline der Studie und an jedem Post-Baseline Zeitpunkt (Gruppe B). - Anzahl und Prozentsatz der Probanden in jeden der 5 Level jeder Dimension an der letzten Bewertung und der Baseline in der Vorläuferstudie und an jedem Post-Baseline Zeitpunkt (Gruppe A). - Anzahl und Probanden, die ein Problem meldeten (Level 2-5) in jeder Dimension an Baseline der Studie und an jedem Post-Baseline Zeitpunkt (Gruppe B) - Anzahl und Probanden, die ein Problem meldeten (Level 2-5) in jeder Dimension an der letzten Bewertung und der Baseline der Vorläuferstudie und an jedem Post-Baseline Zeitpunkt (Gruppe A) - EQ VAS Score an jedem Zeitpunkt und Veränderung von Baseline der Studie zu jedem Post-Baseline Zeitpunkt (Gruppe B). - EQ VAS Score an jedem Zeitpunkt und Veränderung von Baseline der Vorläuferstudie (Gruppe A). - EQ VAS Score an jedem Zeitpunkt und Veränderung von der letzten Bewertung der Vorläuferstudie (Gruppe A). TEAEs Daten zu Adverse Events wurden für alle Probanden mit Narkolepsie oder OSA separat und kombiniert zusammengefasst. Alle TEAEs wurden auch nach Behandlungsgruppe während der randomisierten Entzugsphase zusammengefasst. <u>Sensitivitätsanalysen zum Umgang mit Dropouts und fehlenden Daten:</u> Für die primäre Analyse der primären Wirksamkeitsendpunkte ESS, CGIc und PGIC der randomisierten Entzugsphase wurden fehlende

		Daten mit dem Ansatz last observation carried forward (LOCF) imputiert. Für den ESS wurde eine Sensitivitätsanalysen mit Einzel-Imputations-(SI)-Ansatz und durchschnittliche Imputation durchgeführt, um den Einfluss mögliche Auswirkungen fehlender Daten zu bewerten. Für den PGIc wurden fehlende Daten durch Zwei SI-Ansätze (Worst-Case und variiert je nach vorzeitigem Abbruchgrund) verwendet, um fehlende Daten zu imputieren und mögliche Auswirkungen fehlender Daten zu bewerten. Für die Analyse der Auswirkungen fehlender Daten auf den ESS, CGIc und PGIc während der Open-label Phase wurde ein LOCF-Ansatz verwendet.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4.6-7 und Abbildung 4.6-8
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Open Label-Phase</u> a) Randomisierte Patienten (n = 645) Safety Population der open Label-Phase (n = 643) JZP-110 75 mg: n = 64 JZP-110 150 mg: n = 207 JZP-110 300 mg: n = 372 Safety Population: Patienten mit Narkolepsie (n = 226): JZP-110 75 mg: n = 15 JZP-110 150 mg: n = 63 JZP-110 300 mg: n = 148 Safety Population: Patienten mit OSA (n=417): JZP-110 75 mg: n = 49 JZP-110 150 mg: n = 144 JZP-110 300 mg: n = 224 <u>Randomisierte Entzugsphase</u> a) Safety Population (n = 282) JZP-110 75 mg: 13 JZP-110 150 mg: 46 JZP-110 300 mg: 81 Placebo: 142 Safety Population Patienten mit Narkolepsie (n = 78) JZP-110 75 mg: 1 JZP-110 150 mg: 12 JZP-110 300 mg: 25 Placebo: 40 Safety Population Patienten mit OSA (n = 203)

		JZP-110 75 mg: 12 JZP-110 150 mg: 34 JZP-110 300 mg: 53 Placebo: 102 b) Per-Protocol Population (n = 253) JZP-110 75 mg: 13 JZP-110 150 mg: 43 JZP-110 300 mg: 70 Placebo: 127 Per-Protocol Population Patienten mit Narkolepsie (n = 69) JZP-110 75 mg: 1 JZP-110 150 mg: 10 JZP-110 300 mg: 22 Placebo: 36 Per-Protocol Population Patienten mit OSA (n = 184) JZP-110 75 mg: 12 JZP-110 150 mg: 33 JZP-110 300 mg: 48 Placebo: 91 c) mITT-Population (n = 280) JZP-110 75 mg: 13 JZP-110 150 mg: 46 JZP-110 300 mg: 80 Placebo: 141 mITT-Population: Patienten mit Narkolepsie (n = 78) JZP-110 75 mg: 1 JZP-110 150 mg: 12 JZP-110 300 mg: 25 Placebo: 40 mITT-Population: Patienten mit OSA (n = 202) JZP-110 75 mg: 1 JZP-110 150 mg: 12 JZP-110 300 mg: 25 Placebo: 101
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Open-Label-Phase:</u> Von den insgesamt 645 rekrutierten Patienten wurden 2 Patienten aus der Safety-Population ausgeschlossen, einer aufgrund sonstiger Gründe und einer aufgrund der Rücknahme des Einverständnisses. Insgesamt 185 Patienten beendeten die Studie frühzeitig aufgrund folgender Gründe:

		Nebenwirkungen: 61 Fehlende Wirksamkeit: 54 Abbruch durch Proband: 27 Lost to follow-up: 14 Protokoll-Verstoß: 11 Entscheidung des Sponsors: 10 Non-compliant zur Behandlung: 7 Sonstiges: 1 (Proband 41510011 starb an einer Sepsis) Insgesamt wurden 27 Probanden aus der PP-Population ausgeschlossen, da sie nicht die randomisierte Entzugsphase beendeten (n=4) oder einen Haupt-Protokoll-Verstoß hatten (n=26) (inklusive Proband 31640035, der beide Kriterien erfüllte). <u>Randomisierte Entzugsphase:</u> Insgesamt brachen 4 Probanden die Studie ab (3 in der JZP-110 300 mg Gruppe, 1 in der Placebo-Gruppe) und wurden aus der Per-Protocol-Population ausgeschlossen. Die Gründe der Probanden der JZP-110 300 mg Gruppe waren: Abbruch durch Proband: 1 Non-compliant zur Behandlung: 1 Protokoll-Verstoß: 1 Der Proband der Placebo-Gruppe schied aufgrund von Lost to follow-up aus der Studie aus. Aus der mITT-Population wurden 2 Probanden (1 Proband aus der Placebo-Gruppe, 1 Proband aus der JZP-110 300 mg Gruppe ausgeschlossen (Proband 25020001 and 41030011), da sie keine verwertbaren Wirksamkeitsmessungen während der randomisierten Entzugsphase hatten. <u>Doppelte Rekrutierung:</u> Nach Abschluss der Studie wurde festgestellt, dass drei Probanden versehentlich zweimal in die Studie rekrutiert wurden. Dies resultierte in doppelten Werten für dieses Probanden unter einzelnen Identifikationsnummern. Alle Analysen wurden ohne Korrektur der Duplikat-Daten durchgeführt. Eine Sensitivitätsanalyse wurde zur Bewertung des Einflusses der doppelten Rekrutierung durchgeführt. Diese Analyse belegte, dass die multiple Rekrutierung keinen substantiellen Einfluss auf die Studiendaten hatte.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<u>Studienzeitraum:</u> Studieneinschluss: 26.05.2015 – 08.12.2017 Behandlung: 26.05.2015 – 08.12.2017 Auswertung primärer Endpunkt: 08.12.2017 <u>Studiendauer:</u> Gruppe A: - Titrationsphase: 2 Wochen - Erhaltungsphase: 38 Wochen

		- Nachbeobachtung: 2 Wochen Gruppe B: - Titrationsphase: 2 Wochen - Erhaltungsphase: 50 Wochen - Nachbeobachtung: 2 Wochen
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

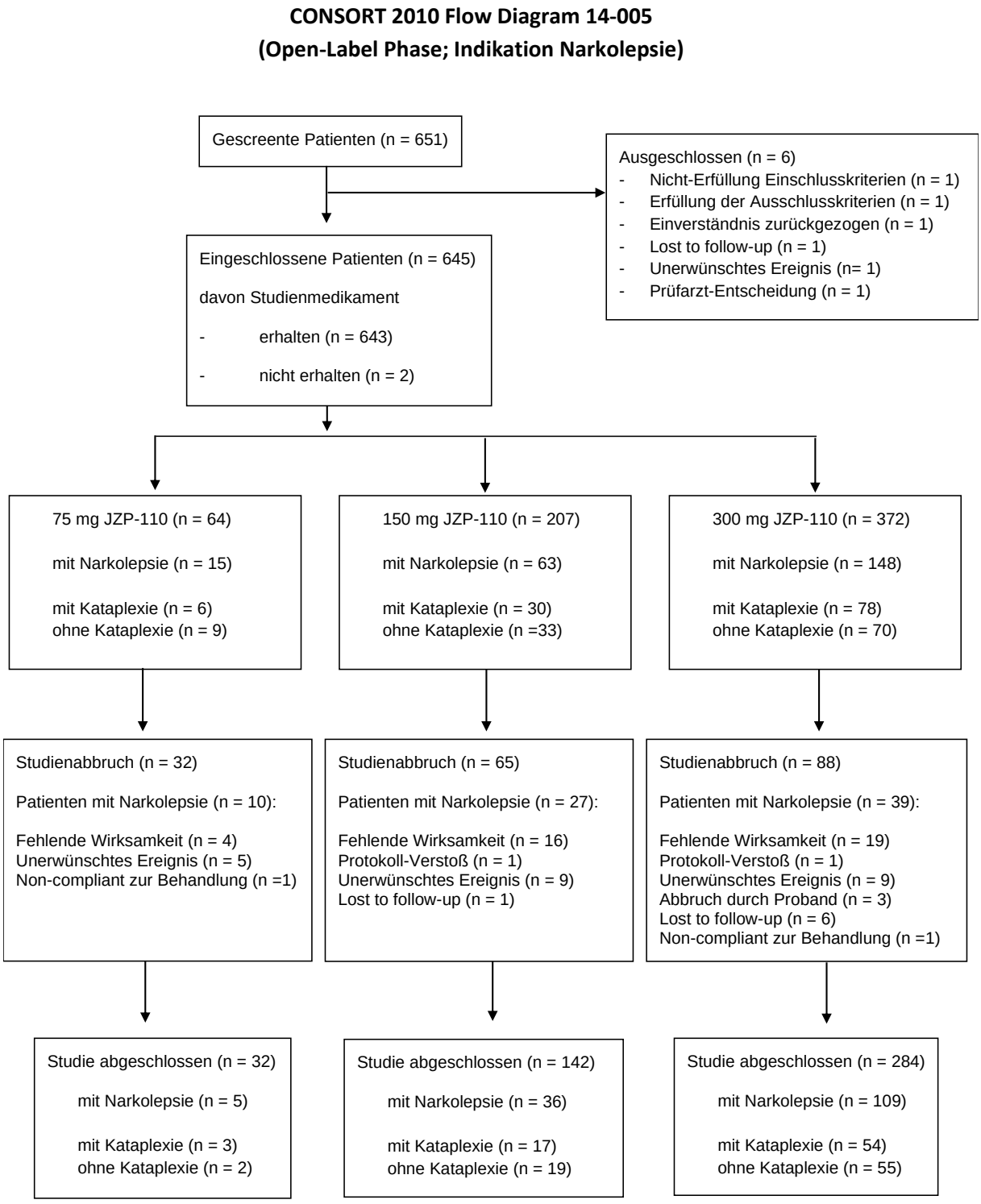


Abbildung 4.6-7: Patientenfluss in der Open-Label Phase der Studie 14-005 nach Consort 2010

CONSORT 2010 Flow Diagram 14-005
(Randomisierte Phase, Indikation Narkolepsie)

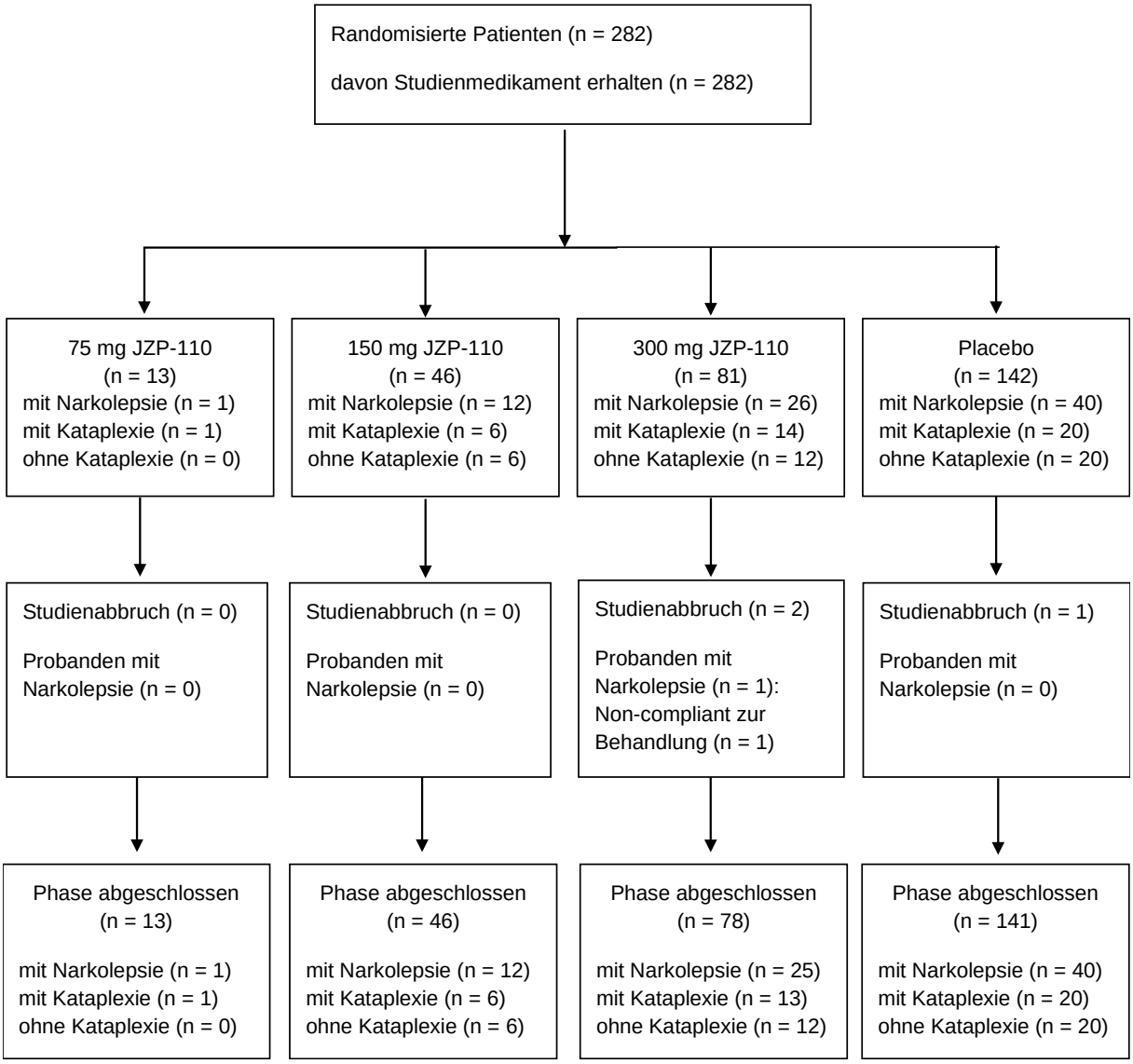


Abbildung 4.6-8: Patientenfluss in der randomisierten Entzugsphase der Studie 14-005 nach Consort 2010

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4.6-9 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 14-002

Studie: 14-002_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Finaler Studienbericht [2]	A
Finaler statistischer Analyseplan [112]	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie (A).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierungssequenz wurde zentral (Verwendung einer zentralen Randomisierung über ein Interactive Voice Response System (IVRS) oder ein Interactive Web Response System) erzeugt (A).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Sobald der Patient nach erfolgreicher Vervollständigung der Screening- und Baseline-Visiten zur Randomisierung freigegeben war, initiierte der Prüfarzt die Randomisierung über ein interaktives Voice Response System (IVRS) oder ein Interactive Web Response System. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Zur Gewährleistung der Verblindung wurden die verschiedenen Wirkstoffe (Solriamfetol, Placebo) als blickdichte Kapseln bereitgestellt, die in ihrem Aussehen absolut identisch waren.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Zur Gewährleistung der Verblindung wurden die verschiedenen Wirkstoffe (Solriamfetol, Placebo) als blickdichte Kapseln bereitgestellt, die in ihrem Aussehen absolut identisch waren.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Veränderung des ESS-Gesamtscores

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet (A).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden weniger als 5 % der Patienten (5 Patienten) aus der mITT-Population ausgeschlossen, welche nur eine Dosis des Studienmedikamentes erhielten (A). Die Analyse dieses Endpunktes basierte auf der mITT-Population. Fehlende Daten von ausgeschiedenen Patienten wurden mit dem Mixed-Effect Model with Repeat Measures (MMRM) ausgewertet. Als Sensitivtätsanalyse diente eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit LOCF (B).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurden wie im finalen SAP festgelegt ausgewertet (B).

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der ESS-Endpunkte wird als niedrig bewertet, da die Verblindung des Studienpersonals gewährleistet war und sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergaben.

Endpunkt: Veränderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit mittels 40 min MWT

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet (A).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden weniger als 5 % der Patienten (5 Patienten) aus der mITT-Population ausgeschlossen, welche nur eine Dosis des Studienmedikamentes erhielten (A). Die Analyse dieses Endpunktes basierte auf der mITT-Population. Fehlende Daten von ausgeschiedenen Patienten wurden mit dem Mixed-Effect Model with Repeat Measures (MMRM) ausgewertet. Als Sensitivtätsanalyse dienten Kovarianzanalysen (ANCOVA) mit multipler oder Einzel-Imputationen. Weiterhin wurde die primäre Analyse mit der Per-Protocol Population wiederholt (B).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurden wie im finalen SAP festgelegt ausgewertet (B).

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes mittlere Schlaf-Latenzzeit wird als niedrig bewertet, da die Verblindung des Studienpersonals gewährleistet war und sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergaben.

Endpunkt: Veränderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit mittels 20 min MWT

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet (A).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden weniger als 5 % der Patienten (5 Patienten) aus der mITT-Population ausgeschlossen, welche nur eine Dosis des Studienmedikamentes erhielten (A). Die Analyse dieses Endpunktes basierte auf der mITT-Population. Fehlende Daten von ausgeschiedenen Patienten wurden mit dem Mixed-Effect Model with Repeat Measures (MMRM) ausgewertet.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zensierung der Daten des 40 min MWT auf den 20 min MWT erfolgte auf Patientenlevel und die primäre Analyse wurde, wie im SAP für den 40 min MWT beschrieben, durchgeführt. Daher kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden (B)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes mittlere Schlaf-Latenzzeit mittels 20 min MWT wird als niedrig bewertet, da die Verblindung des Studienpersonals gewährleistet war und sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergaben.

Endpunkt: Patient Global Impression-Change (PGIc) Werte

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden weniger als 5 % der Patienten (5 Patienten) aus der mITT-Population ausgeschlossen, welche nur eine Dosis des Studienmedikamentes erhielten (A). Die Analyse dieses Endpunktes basierte auf der mITT-Population. Fehlende Daten von ausgeschiedenen Patienten wurden mit dem LOCF ersetzt Zwei zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit verschiedenen Imputationsansätzen wurden angewendet (B).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurden wie im finalen SAP festgelegt ausgewertet (B).

Die Auswertung dieses Endpunktes erfolgte wie im SAP definiert (B). Für den PGIc wurden die Cut-Off Points nach Dichotomisierung nicht entsprechend der klinischen Relevanz gewählt. Die Auswertung basiert auf den oberen drei Skalenwerten „minimal improved, much improved und very much improved“ (B). Als klinisch relevant wird jedoch eine Verbesserung mit „much improved oder very much improved“ beschrieben. Daher wurden post-hoc Analysen mit den klinisch relevanten oberen beiden Kategorien durchgeführt.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PGIc wird als niedrig bewertet, da die doppelte Verblindung gewährleistet war und sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergaben. Um den klinisch relevanten Anteil an Patienten mit Verbesserung zu Woche zu ermitteln wurden post-hoc Analysen durchgeführt.

Endpunkt: Clinician Global Impression-Change (CGIc) Werte

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden weniger als 5 % der Patienten (5 Patienten) aus der mITT-Population ausgeschlossen, welche nur eine Dosis des Studienmedikamentes erhielten (A). Die Analyse dieses Endpunktes basierte auf der mITT-Population. Fehlende Daten von ausgeschiedenen Patienten wurden mit dem LOCF ersetzt (B).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurden wie im finalen SAP festgelegt ausgewertet (B).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des CGIc wird als niedrig bewertet, da die Verblindung des Studienpersonals gewährleistet war und sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergaben.

Endpunkt: QoL Endpunkte EQ-5D-5L, FOSQ-10 und SF-36

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und die Patienten waren in der Studie verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Ausschluss von 3 Patienten aus der ITT-Population, welche nur eine Dosis des Studienmedikamentes erhielten, war wissenschaftlich begründet (A). Die Analyse dieser Endpunkte basierte auf der ITT-Population. Fehlende Werte durch ausgeschiedene Patienten wurden über die LOCF-Analyse sinnvoll implementiert (B).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkte wurden wie im finalen SAP festgelegt ausgewertet (B). Die Auswertung des SF-36v2 wurde im Vergleich zum Originalprotokoll verändert. Damit wurde auf Feedback der FDA auf die zuvor geplanten Analysen reagiert. Da mit diesen Änderungen den Empfehlungen der Zulassungsbehörden entsprochen wurde, handelt es sich nicht um eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung seitens Jazz Pharmaceuticals.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte SF-36v2 und FOSQ10 Ereignisse wird als niedrig bewertet, da die Verblindung des Studienpersonals gewährleistet war und sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergaben.

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und die Patienten waren in der Studie verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung der Sicherheit und Verträglichkeit erfolgte auf Basis der Safety Population, definiert als alle Probanden, die in der Behandlung randomisiert wurden und mindestens eine Dosis eines Studienmedikaments erhielten (B).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurden wie im finalen SAP festgelegt ausgewertet (B).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes wird als niedrig bewertet, da die Verblindung des Studienpersonals gewährleistet war und sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergaben.

Tabelle 4.6-10 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OMC-SXB-22

Studie: OMX-SBX-22 _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Black 2006 [86]	A
Publikation Black 2016 [7]	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine Placebo-kontrollierte, doppelblinde randomisierte Studie (A).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte keine detaillierte Beschreibung der Erzeugung der Randomisierungssequenz (A,B). Die Studie wurde als RCT durchgeführt, daher wurde angenommen, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment")

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Angaben zur Methode zur Verdeckung der Gruppenzuteilung (A,B)..

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet (A,B).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet (A,B).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da die Randomisierung nicht stratifiziert nach An- oder Abwesenheit von Kataplexie erfolgte, handelt es sich bei der Auswertung der Population ohne Kataplexie um eine post-hoc Analyse. Die Auswertung der Studiendaten erfolgte in der post-hoc Analyse basierend auf der ITT-Population und mit adäquaten statistischen Methoden und entsprechender Adjustierung; fehlende Werte zu Studienende wurden mit der Methode LOCF ersetzt (A). Daher wird die Auswertung als adäquat erachtet. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist nicht zu vermuten.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da die Patientenpopulation in der Studie vorbehandelt war und keine wash out Phase stattfand, ist unklar, ob dies zu einer relevanten Verzerrung führen könnte (A,B).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird als niedrig eingestuft, da keine relevanten Verzerrungsaspekte vorliegen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: ESS _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da die Randomisierung nicht nach An- oder Abwesenheit von Kataplexie stratifiziert war, handelt es sich bei der Auswertung der Population ohne Kataplexie um eine post-hoc Analyse, die mit adäquaten statistischen Methoden vorgenommen wurde. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist unklar, ob die Vorbehandlung der Patienten mit Modafinil zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnte (A,B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Probanden und das Studienpersonal waren verblindet und das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Einfluss der sonstigen Aspekte wird als niedrig eingestuft (A,B).

Endpunkt: Schlaflatenzzeit mittels MWT20 _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da die Randomisierung nicht nach An- oder Abwesenheit von Kataplexie stratifiziert war, handelt es sich bei der Auswertung der Population ohne Kataplexie um eine post-hoc Analyse, die mit adäquaten statistischen Methoden vorgenommen wurde. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist unklar, ob die Vorbehandlung der Patienten mit Modafinil zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnte (A,B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Probanden und das Studienpersonal waren verblindet und das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Einfluss der sonstigen Aspekte wird als niedrig eingestuft (A,B).

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse_____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da die Randomisierung nicht nach An- oder Abwesenheit von Kataplexie stratifiziert war, handelt es sich bei der Auswertung der Population ohne Kataplexie um eine post-hoc Analyse, die mit adäquaten statistischen Methoden vorgenommen wurde. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten wurden mit Modafinil vorbehandelt und es gab keine echte wash out Phase (A,B). Durch die Vorbehandlung kann davon ausgegangen werden, dass die UEs unterschätzt werden, da Patienten entweder bereits die Behandlung abgebrochen hatten oder die UEs eher zu Beginn der Behandlung mit Modafinil aufgetreten sind

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen. Dieses ergibt sich aus der Vorbehandlung der Patienten mit Modafinil. Durch die Vorbehandlung kann davon ausgegangen werden, dass die UEs unterschätzt werden, da Patienten entweder bereits die Behandlung abgebrochen hatten oder die UEs eher zu Beginn der Behandlung mit Modafinil aufgetreten sind

Tabelle 4.6-11 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Harmony I

Studie: Harmony I_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Dossier zur Nutzenbewertung Pitolisant Modul 4 [82]	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine kontrollierte, randomisierte Studie (A).

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung war zentralisiert. Die Randomisierungsliste wurde von einem Creapharm-Mitarbeiter, unabhängig von den Forschungsmitarbeitern erstellt. Die Übermittlung erfolgte über Lambda-Plus und einen verschlüsselten Übertragungsweg; Das Format wurde durch Lambda-Plus definiert (A).

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Verteilung der Prüfpräparate und das Zuteilungsverfahren wurden über ein interactive web response systems (IWRS) von Lambda-Plus implementiert. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet (A).

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Zur Gewährleistung der Verblindung wurden die verschiedenen Wirkstoffe (Pitolisant, Modafinil, Placebo) als verschlossene Kapsel bereitgestellt die in ihrem Aussehen (Form, Größe, Farbe, Geruch) absolut identisch waren (A).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Zur Gewährleistung der Verblindung wurden die verschiedenen Wirkstoffe (Pitolisant, Modafinil, Placebo) als verschlossene Kapsel bereitgestellt die in ihrem Aussehen (Form, Größe, Farbe, Geruch) absolut identisch waren. Somit wurde sichergestellt, dass weder der Patient noch die Prüfärzte oder das Klinikpersonal wussten, um welche Intervention es sich handelte. Die Kapseln waren außerdem in äußerlich identischen Blistern verpackt (A).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie war die Einnahme von anti-kataplektischen Medikamenten (Natriumoxybat) und vermutlich antikataplektische Arzneimittel (Antidepressiva oder selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) in einer stabilen Dosierung erlaubt. Da die Voraussetzung für die Einnahme eine stabile Dosierung vor Studienstart war und der Anteil der Patienten mit Begleitmedikation mit 9 % gering war (A), wird der Effekt als niedrig eingeschätzt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie, in der die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. Es fand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung statt. Es gab keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Verzerrungsaspekte. In der Studie war die Einnahme von anti-kataplektischen Medikamenten (Natriumoxybat) und vermutlich antikataplektische Arzneimittel (Antidepressiva oder selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) in einer stabilen Dosierung erlaubt. Da die Voraussetzung für die Einnahme eine stabile Dosierung vor Studienstart war, wird der Effekt als niedrig eingeschätzt. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingeschätzt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Veränderung des ESS-Gesamtscores

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand durch geschulte, verblindete Personen (Prüfarzt, Studienpersonal, Patient) statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten (A).

Endpunkt: Veränderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit mittels 40 min MWT

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand durch geschulte, verblindete Personen (Prüfarzt, Studienpersonal, Patient) statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten (A).

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und die Patienten waren in der Studie verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung der Sicherheit und Verträglichkeit erfolgte auf Basis der ITT-Population, welche alle randomisierten Patienten einschloss, die auch das Studienmedikament erhielten (A). Da lediglich 1 Patienten, der randomisiert wurde, aber kein Studienmedikament erhielt nicht berücksichtig wurde (EIT-Population)(A), erscheint die Betrachtung adäquat.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Einnahme von anti-kataplektischen Medikamenten (Natriumoxybat) und vermutlich antikataplektische Arzneimittel (Antidepressiva oder selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) in einer zuvor etablierten, stabilen Dosierung erlaubt (A).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes wird als niedrig bewertet. Die Sicherheitsbewertung erfolgte basierend auf ITT-Population, welche alle Probanden umfasste, die randomisiert wurden und das Studienmedikament erhielten. Dieses Vorgehen wird als adäquat bewertet. In der Studie war die Einnahme von anti-kataplektischen Medikamenten (Natriumoxybat) und vermutlich antikataplektische Arzneimittel (Antidepressiva oder selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) in einer stabilen Dosierung erlaubt. Da die Voraussetzung für die Einnahme eine stabile Dosierung vor Studienstart war und der Anteil der Probanden mit Einnahme dieser Medikation mit 9 % gering war, wird der Effekt als niedrig eingeschätzt. Daher wird für diesen Endpunkt ein niedriges Verzerrungspotential in der Harmony I Studie angenommen.

Tabelle 4.6-12 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Harmony Ibis

Studie: Harmony Ibis_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Dossier zur Nutzenbewertung Pitolisant Modul 4 [82]	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine kontrollierte, randomisierte Studie (A).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte anhand einer randomisierten Liste, die durch ein unabhängiges Unternehmen erstellt und zentral verwaltet wurde. Randomisierung erfolgte mittels Interactive Web Response System (IWRS) (A).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüfpräparate waren Gegenstand einer zentralen Randomisierung. Die Randomisierungsliste wurde von einer qualifizierten Person, die für die zentrale Randomisierung zuständig war, unabhängig von den beteiligten klinischen Zentren durchgeführt (A).

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Zur Gewährleistung der Verblindung wurden die verschiedenen Wirkstoffe (Pitolisant, Modafinil, Placebo) als verschlossene Kapsel bereitgestellt die in ihrem Aussehen (Form, Größe, Farbe, Geruch) absolut identisch waren (A).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Zur Gewährleistung der Verblindung wurden die verschiedenen Wirkstoffe (Pitolisant, Modafinil, Placebo) als verschlossene Kapsel bereitgestellt die in ihrem Aussehen (Form, Größe, Farbe, Geruch) absolut identisch waren. Somit wurde sichergestellt, dass weder der Patient noch die Prüfärzte oder das Klinikpersonal wussten um welche Intervention es sich handelte. Die Kapseln waren außerdem in äußerlich identischen Blistern verpackt (A).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie war die Einnahme von anti-kataplektischen Medikamenten (Natriumoxybat) und vermutlich antikataplektische Arzneimittel (Antidepressiva oder selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) in einer bereits etablierten, stabilen Dosierung erlaubt (A). Da die Voraussetzung für die Einnahme eine stabile Dosierung vor Studienstart war, wird der Effekt als niedrig eingeschätzt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie, in der die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. Es fand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung statt. Es gab keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Verzerrungsaspekte. In der Studie war die Einnahme von anti-kataplektischen Medikamenten (Natriumoxybat) und vermutlich antikataplektische Arzneimittel (Antidepressiva oder selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) in einer stabilen Dosierung erlaubt. Da die Voraussetzung für die Einnahme eine stabile Dosierung vor Studienstart war, wird der Effekt als niedrig eingeschätzt. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingeschätzt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Veränderung des ESS-Gesamtscores

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet (A).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand durch geschulte, verblindete Personen (Prüfarzt, Studienpersonal, Patient) statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten (A).

Endpunkt: Veränderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit mittels 40 min MWT

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung fand durch geschulte, verblindete Personen (Prüfarzt, Studienpersonal, Patient) statt, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es gab keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten (A).

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und die Patienten waren in der Studie verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt (A).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Einnahme von anti-kataplektischen Medikamenten (Natriumoxybat) und vermutlich antikataplektische Arzneimittel (Antidepressiva oder selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) war in einer zuvor etablierten, stabilen Dosierung erlaubt (A).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes wird als niedrig bewertet. Die Sicherheitsbewertung erfolgte basierend auf Safety Population. In der Studie war die Einnahme von anti-kataplektischen Medikamenten (Natriumoxybat) und vermutlich antikataplektische Arzneimittel (Antidepressiva oder selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) in einer stabilen Dosierung erlaubt. Da die Voraussetzung für die Einnahme eine stabile Dosierung vor Studienstart war, wird der Effekt als niedrig eingeschätzt. Daher wird für diesen Endpunkt ein niedriges Verzerrungspotential in der Harmony Ibis Studie angenommen

Tabelle 4.6-13 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 14-005 Teil 1 (Open-Label)

Studie: 14-005 Teil 1 (Open-Label)_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Finaler Studienbericht [3]	A
Finaler statistischer Analyseplan [113]	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt (A)

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment")

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Baseline-Charakteristika der Patienten mit OSA und Narkolepsie unterschieden sich. Dies wurde mit im SAP prädefinierten Subgruppenanalysen adäquat beachtet (B).

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Diese Studie wurde als eine Open-Label Langzeitstudie mit 2-wöchigen, randomisierten Entzugsdesign durchgeführt; Eine Verblindung der Open-Label Phase war nicht vorgesehen (A).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Diese Studie wurde als eine Open-Label Langzeitstudie mit 2-wöchigen, randomisierten Entzugsdesign durchgeführt; Eine Verblindung der Open-Label Phase war nicht vorgesehen (A).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Grund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene als hoch eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Veränderung des ESS-Gesamtscores

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie nicht verblindet (A).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse dieses Endpunktes basierte auf der Safety-Population.und schloss alle Probanden ein, die Studienmedikamente erhalten hatten. Fehlende Daten wurden mittels LOCF imputiert. Die Abbruchgründe für Patienten, die ausgeschieden waren, wurden adäquat und transparent beschrieben (B).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurden wie im finalen SAP festgelegt ausgewertet (B).

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie 14-005 Teil 1 (Open Label) wird auf Endpunktebene als hoch eingestuft, da es sich um ein offenes Studiendesign handelt.

Endpunkt: Patient Global Impression of Change (PGIc)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie nicht verblindet (A).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse dieses Endpunktes basierte auf der Safety-Population.und schloss alle Probanden ein, die Studienmedikamente erhalten hatten. Fehlende Daten wurden mittels LOCF imputiert. Die Abbruchgründe für Patienten, die ausgeschieden waren, wurden adäquat und transparent beschrieben (B).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurden wie im finalen SAP festgelegt ausgewertet (B).

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie 14-005 Teil 1 (Open Label) wird auf Endpunktebene als hoch eingestuft, da es sich um ein offenes Studiendesign handelt.

Endpunkt: Veränderung des Clinical Global Impression of change (CGIc)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie nicht verblindet (A).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse dieses Endpunktes basierte auf der Safety-Population.und schloss alle Probanden ein, die Studienmedikamente erhalten hatten. Fehlende Daten wurden mittels LOCF imputiert. Die Abbruchgründe für Patienten, die ausgeschieden waren, wurden adäquat und transparent beschrieben (B).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurden wie im finalen SAP festgelegt ausgewertet (B).

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie 14-005 Teil 1 (Open Label) wird auf Endpunktebene als hoch eingestuft, da es sich um ein offenes Studiendesign handelt.

Endpunkt: Lebensqualitätsendpunkte: FOSQ-10 und EQ-5D-5L

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie nicht verblindet (A).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse dieses Endpunktes basierte auf der Safety-Population und schloss alle Probanden ein, die Studienmedikamente erhalten hatten. Die Abbruchgründe für Patienten, die ausgeschieden waren, wurden adäquat und transparent beschrieben (B).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurden wie im finalen SAP festgelegt ausgewertet (B).

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie 14-005 Teil 1 (Open Label) wird auf Endpunktebene als hoch eingestuft, da es sich um ein offenes Studiendesign handelt.

Endpunkt: Sicherheit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie nicht verblindet (A).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse dieses Endpunktes basierte auf der Safety-Population und schloss alle Probanden ein, die Studienmedikamente erhalten hatten. Die Abbruchgründe für Patienten, die ausgeschieden waren, wurden adäquat und transparent beschrieben (B).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurden wie im finalen SAP festgelegt ausgewertet (B).

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie 14-005 Teil 1 (Open Label) wird auf Endpunktebene als hoch eingestuft, da es sich um ein offenes Studiendesign handelt.

Tabelle 4.6-14 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 14-005 Teil 2 (2-wöchiges Entzugsdesign)

Studie: 14-005 (2-wöchiges Entzugsdesign)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Finaler Studienbericht [3]	A
Finaler statistischer Analyseplan [113]	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie (A).

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierungssequenz wurde zentral (Verwendung einer zentralen Randomisierung über ein Interactive Voice Response System (IVRS) oder ein Interactive Web Response System) erzeugt (A).

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Prüfarzt initiierte die Randomisierung über ein interaktives Voice Response System (IVRS) oder ein Interactive Web Response System. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Zur Gewährleistung der Verblindung wurden die verschiedenen Wirkstoffe (Solriamfetol, Placebo) als blickdichte Kapseln bereitgestellt, die in ihrem Aussehen absolut identisch waren.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Zur Gewährleistung der Verblindung wurden die verschiedenen Wirkstoffe (Solriamfetol, Placebo) als blickdichte Kapseln bereitgestellt, die in ihrem Aussehen absolut identisch waren.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Probanden und der Endpunkterheber war während der gesamten Studienphase gewährleistet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Er ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Endpunkte wurden wie im statistischen Analyseplan angegeben, für die jeweilige ITT-Population ausgewertet. Der Patientenfluss ist nachvollziehbar und adäquat, hinsichtlich dem Umgang mit „lost-to-follow up“ und Protokollverletzern, dargestellt. Es ergeben sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Darstellung da die Endpunkte, wie im statistischen Analyseplan festgelegt, statistisch ausgewertet wurden und die Ergebnisse im vorliegenden Clinical Study Report berichtet sind. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotential auf Studienebene somit als niedrig eingestuft werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Veränderung des ESS-Gesamtscores

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost to follow-up-Patienten ist adäquat angelegt. Die Analyse dieses

Endpunktes basierte auf der mITT-Population. Die Analyse erfolgte mittels ANCOVA; Fehlende Daten wurden mit LOCF ersetzt (B).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurden wie im finalen SAP festgelegt ausgewertet (B).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes ESS-Gsamtscore wird als niedrig bewertet, da die Verblindung des Studienpersonals gewährleistet war, die statistische Analyse adäquat erfolgte und sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergaben.

Endpunkt: Patient Global Impression of Change (PGIc)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost to follow-up-Patienten ist adäquat angelegt. Die Analyse dieses Endpunktes basierte auf der mITT-Population. Fehlende Daten wurden mit LOCF ersetzt (B).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurden wie im finalen SAP festgelegt ausgewertet (B).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes PGIc wird als niedrig bewertet, da die Verblindung des Studienpersonals gewährleistet war, die statistische Analyse adäquat erfolgte und sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergaben.

Endpunkt: Clinical Global Impression of Change (CGIc)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost to follow-up-Patienten ist adäquat angelegt. Die Analyse dieses Endpunktes basierte auf der mITT-Population. Fehlende Daten wurden mit LOCF ersetzt (B).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurden wie im finalen SAP festgelegt ausgewertet (B).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes CGIc wird als niedrig bewertet, da die Verblindung des Studienpersonals gewährleistet war, die statistische Analyse adäquat erfolgte und sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergaben.

Endpunkt: Lebensqualität FOSQ-10 und Eq-5D-5L

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse dieses Endpunktes basierte auf der mITT-Population. Die statistische Analyse für den Endpunkt FOSQ-10 basierte auf einer Kovarianzanalyse. (B).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurden wie im finalen SAP festgelegt ausgewertet (B).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte FOSQ-10 und EQ-5D-5L wird als niedrig bewertet, da die Verblindung des Studienpersonals gewährleistet war, die statistische Analyse adäquat erfolgte und sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergaben.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: