

Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Solriamfetol (Sunosi®)

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd.

Modul 4 B

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 15.05.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	12
Abkürzungsverzeichnis	14
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 B.....	18
4.2 Methodik.....	28
4.2.1 Fragestellung.....	28
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	33
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	38
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	38
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	38
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	39
4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA.....	40
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	42
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	42
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	44
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	44
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	45
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	55
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	57
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	58
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	59
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	63
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	63
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	66
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	70
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	72
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	74
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	90
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	91
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	92
4.3.1.3.1.1 ESS-Gesamtscore – RCT.....	94
4.3.1.3.1.2 Schlaflatenzzeit mittels MWT– RCT.....	104
4.3.1.3.1.3 Patient Global Impression of change (PGIc) – RCT.....	109

4.3.1.3.1.4	Clinical Global Impression of change (CGIc, ergänzend) - RCT .	116
4.3.1.3.1.5	SF-36v2 – RCT	119
4.3.1.3.1.6	FOSQ-10 – RCT	124
4.3.1.3.1.7	EuroQol (EQ-5D-5L) – RCT.....	127
4.3.1.3.1.8	Kataplexie-Rate -RCT	134
4.3.1.3.1.9	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	138
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	153
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	157
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	159
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	159
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	159
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	159
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	162
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	168
4.3.2.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Website des G-BA	170
4.3.2.1.1.5	Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten	171
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	172
4.3.2.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	172
4.3.2.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	189
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	192
4.3.2.1.3.1	ESS-Gesamtscore– indirekte Vergleiche aus RCT	192
4.3.2.1.3.2	Schlaflatenzzeit mittels 40 min MWT– indirekte Vergleiche aus RCT	202
4.3.2.1.3.3	Schlaflatenzzeit mittels 20 min MWT– indirekte Vergleiche aus RCT	210
4.3.2.1.3.4	Kataplexie-Rate – indirekte Vergleiche aus RCT	217
4.3.2.1.3.5	Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT.....	226
4.3.2.1.3.6	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	242
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	242
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	246
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	246
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	246
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	247
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	247
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	248
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	248
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	249
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	249
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	249
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	251
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	252
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	252

4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten	253
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	254
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulation	254
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotential auf Studienebene	273
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	274
4.3.2.3.3.1	ESS-Gesamtscore – weitere Untersuchungen	274
4.3.2.3.3.2	Patient Global Impression of Change (PGIc) – weitere Untersuchungen	282
4.3.2.3.3.3	Clinical Global Impression of Change (CGIc) – weitere Untersuchungen	287
4.3.2.3.3.4	FOSQ-10 – weitere Untersuchungen	292
4.3.2.3.3.5	EuroQol (EQ-5D-5L) – weitere Untersuchungen	298
4.3.2.3.3.6	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen	307
4.3.2.3.3.7	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	318
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	319
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	320
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	329
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	329
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	333
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	338
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	338
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	338
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	339
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	340
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	340
4.6	Referenzliste	341
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		353
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken		359
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)		362
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)		366
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		372
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		433

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4.1-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zbAM) Solriamfetol für einen direkten oder indirekten Vergleich.	19
Tabelle 4.1-2 Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich zwischen Solriamfetol und Natriumoxybat über den Brückenkomparator „Placebo“.....	20
Tabelle 4.1-3: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich Solriamfetol und der zVT Natriumoxybat.	25
Tabelle 4.2-1: Übersicht der randomisiert-kontrollierten Studien zu Natriumoxybat und Pitolisant mit dem Komparator Placebo.....	30
Tabelle 4.2-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden AM (zbAM) Solriamfetol für einen direkten oder indirekten Vergleich.....	36
Tabelle 4.2-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich zwischen Solriamfetol und Natriumoxybat über den Brückenkomparator „Placebo“.....	37
Tabelle 4.3-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4.3-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4.3-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4.3-4: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4.3-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4.3-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4.3-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4.3-8: Charakterisierung der Studienpopulationen (mITT-Population: Population der Probanden mit Kataplexie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4.3-9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4.3-10: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4.3-11: Operationalisierung von Veränderung des ESS-Gesamtscore.....	94
Tabelle 4.3-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt ESS Score in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96

Tabelle 4.3-13: Veränderung des ESS-Gesamtscore von Baseline zu Woche 12 aus der Studie 14-002 (Primäre Analyse, mITT-Population, Probanden mit Kataplexie)	98
Tabelle 4.3-14 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 mit Kataplexie).....	100
Tabelle 4.3-15: Prozentsatz der Probanden, welche zu den Untersuchungszeitpunkten einen ESS Score ≤ 10 erreichen konnten (mITT Population, Population Probanden mit Kataplexie)	102
Tabelle 4.3-16: Operationalisierung von Schlaflatenzzeit mittels MWT	104
Tabelle 4.3-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Änderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit mittels MWT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	106
Tabelle 4.3-18: Änderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit der ersten vier MWT-Versuche aus der Studie 14-002: Primäranalyse (mITT-Population, Population Probanden mit Kataplexie)	108
Tabelle 4.3-19 Operationalisierung des Endpunktes PGIC	109
Tabelle 4.3-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4.3-21 PGIC – Probanden, die eine Verbesserung zu Woche 12 berichten (Primäranalyse: mITT-Population, Population der Probanden mit Kataplexie)	112
Tabelle 4.3-22: Prozentsatz der Probanden, welche zu den Untersuchungszeitpunkten eine Verbesserung mittels PGIC angaben – Responder Analyse (mITT-Population, Population der Probanden mit Kataplexie).....	114
Tabelle 4.3-23: Operationalisierung von CGIC	116
Tabelle 4.3-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt CGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4.3-25: CGIC – Probanden, mit einer Verbesserung zu Woche 12 (Primäranalyse: mITT-Population, Population der Probanden mit Kataplexie)	118
Tabelle 4.3-26: Operationalisierung des Endpunktes SF-36v2.....	119
Tabelle 4.3-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SF-36v2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4.3-28: Änderung der 8-Domänen-Scores, der MCS und der PCS des SF-36v2 an Woche 12 (mITT-Population, Population der Probanden mit Kataplexie).....	122
Tabelle 4.3-29: Operationalisierung des Endpunktes FOSQ-10	124
Tabelle 4.3-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Änderung des FOSQ-10 Gesamtpunktzahl in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
Tabelle 4.3-31: Veränderung der FOSQ-10 Gesamtpunktzahl zwischen Woche 12 und Baseline (Primäranalyse, mITT-Population Population der Probanden mit Kataplexie)	126
Tabelle 4.3-32: Operationalisierung des Endpunktes EuroQol EQ-5D-5L	127
Tabelle 4.3-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EuroQoL EQ-5D-5L in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128

Tabelle 4.3-34: EQ-5D Dimensionen. Anzahl und Prozentsatz der Patienten in den unterschiedlichen Leveln der fünf Dimensionen (mITT-Population, Population Probanden mit Kataplexie).....	130
Tabelle 4.3-35: Werte des EQ VAS zu Baseline, Woche 12 und Veränderung nach Woche 12 zu Baseline (mITT-Population, Population Probanden mit Kataplexie).....	132
Tabelle 4.3-36: EQ-5D-5L Index zu Baseline, Woche 12 und Veränderung zu Baseline und die Primäranalyse (mITT-Population, Population Probanden mit Kataplexie)	133
Tabelle 4.3-37: Operationalisierung des Endpunktes Kataplexie-Rate	134
Tabelle 4.3-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Kataplexie-Rate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4.3-39: Veränderung der mittleren und medianen Anzahl an wöchentlichen Kataplexie-Attacken zu Woche 9-12 aus der Studie 14-002: Primäranalyse (mITT-Population, Probanden mit Kataplexie)	137
Tabelle 4.3-40: Operationalisierung des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse.....	138
Tabelle 4.3-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Tabelle 4.3-42: Überblick über die TEAEs in den 3 Behandlungsarmen (Safety Population, Population Probanden mit Kataplexie)	142
Tabelle 4.3-43: Häufig auftretende UEs getrennt nach SOKs in der Studie 14-002 (Safety Population, Population der Probanden mit Kataplexie)	144
Tabelle 4.3-44: TEAEs getrennt nach Preferred Term (mind. 10 % der Patienten in einem Studienarm) der Studie 14-002 (Safety Population, Population der Probanden mit Kataplexie)	145
Tabelle 4.3-45: TEAEs, die zum Abbruch der Studie und der Studienmedikation führten nach SOK und PT (Safety Population, Population der Probanden mit Kataplexie)	146
Tabelle 4.3-46: UEs von besonderem Interesse; Kardiale UEs nach SOK, PT und maximalem Schweregrad (Safety Population, Population der Probanden mit Kataplexie)...	148
Tabelle 4.3-47: UEs von besonderem Interesse; Psychiatrische UEs nach SOK, PT und maximalem Schweregrad (Safety Population, Population der Probanden mit Kataplexie)...	150
Tabelle 4.3-48: UEs von besonderem Interesse; Neuromotorische UE und Hypersensitivitäts- oder Hautreaktionsereignisse nach SOK, PT und maximalem Schweregrad (Safety Population, Population der Probanden mit Kataplexie).....	151
Tabelle 4.3-49 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	154
Tabelle 4.3-50: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt ESS (Änderung Baseline zu Woche 12, mITT-Population)	155
Tabelle 4.3-51: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Schlaflatenzzeit mittels 40 min MWT (Änderung Baseline zu Woche 12, mITT-Population).....	156
Tabelle 4.3-52: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für den indirekten Vergleich.....	160
Tabelle 4.3-53: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche	161

Tabelle 4.3-54: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien für den indirekten Vergleich	169
Tabelle 4.3-55: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien für den indirekten Vergleich	170
Tabelle 4.3-56: Studienpool – Studien für den indirekten Vergleich	171
Tabelle 4.3-57: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien -Studien für den indirekten Vergleich	173
Tabelle 4.3-58: Demografische Daten der Studienpopulationen (Population mit Kataplexie) – RCT für indirekte Vergleiche	176
Tabelle 4.3-59: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche	190
Tabelle 4.3-60: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	192
Tabelle 4.3-61: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	193
Tabelle 4.3-62: Operationalisierung von ESS-Gesamtscore.....	194
Tabelle 4.3-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ESS-Gesamtscore in RCT für indirekte Vergleiche	195
Tabelle 4.3-64: Ergebnisse für ESS-Gesamtscore zu Woche 8 (mITT-Population, Population der Probanden mit Kataplexie) aus der Studie 14-002 - RCT für indirekte Vergleiche	197
Tabelle 4.3-65: Ergebnisse für ESS-Gesamtscore zu Woche 8 aus Studien zu SXB (ITT-Population) - RCT für indirekte Vergleiche.....	199
Tabelle 4.3-66: Ergebnisse für den Endpunkte ESS-Gesamtscore zu Woche 8 - indirekter Vergleich JZP-110 vs. SXB.	201
Tabelle 4.3-67: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	202
Tabelle 4.3-68: Operationalisierung von Schlaflatenzzeit mittels 40 min MWT	203
Tabelle 4.3-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schlaflatenzzeit mittels 40 min MWT in RCT für indirekte Vergleiche.....	204
Tabelle 4.3-70: Änderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit der ersten vier MWT-Versuche aus der Studie 14-002: Primäranalyse (mITT-Population, Population Probanden mit Kataplexie).	206
Tabelle 4.3-71: Änderung der Schlaf-Latenzzeit eines 40-Minuten MWT aus der Studie OMC-SXB-15: Primäranalyse (ITT-Population).....	207
Tabelle 4.3-72: Ergebnisse für den Endpunkte Schlaflatenzzeit mittels 40 min MWT zu Studienende - indirekter Vergleich JZP-110 vs. SXB.....	209
Tabelle 4.3-73: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	210
Tabelle 4.3-74: Operationalisierung von Schlaflatenzzeit mittels 20 min MWT	211
Tabelle 4.3-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schlaflatenzzeit mittels 40 min MWT in RCT für indirekte Vergleiche.....	212

Tabelle 4.3-76: Ergebnisse für Schlaflatenzzeit mittels 20 min MWT aus der Studie 14-002 für indirekte Vergleiche (mITT-Population, Probanden mit Kataplexie).....	214
Tabelle 4.3-77: Ergebnisse für Schlaflatenzzeit mittels 20 min MWT aus der Studie OMC-SXB-22 für indirekte Vergleiche (ITT-Population)	215
Tabelle 4.3-78: Ergebnisse für den Endpunkt Schlaflatenzzeit mittels 20 min MWT zu Studienende - indirekter Vergleich 150 mg JZP-110 vs. 9 g SXB	216
Tabelle 4.3-79: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	217
Tabelle 4.3-80: Operationalisierung von Kataplexie-Rate.....	218
Tabelle 4.3-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kataplexie-Rate in RCT für indirekte Vergleiche	219
Tabelle 4.3-82: Veränderung der mittleren Anzahl an wöchentlichen Kataplexie-Anfällen zu Woche 5-8 und 9-12 aus der Studie 14-002: Primäranalyse (mITT-Population, Probanden mit Kataplexie).....	221
Tabelle 4.3-83: Veränderung der mittleren Anzahl an wöchentlichen Kataplexie-Anfällen zu Woche 8 aus der Studie OMC-SXB-15 (ITT-Population)	223
Tabelle 4.3-84: Ergebnisse für den Endpunkte wöchentliche Kataplexie-Rate zu Woche 8 - indirekter Vergleich JZP-110 vs. SXB	225
Tabelle 4.3-85: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	226
Tabelle 4.3-86: Operationalisierung von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse	228
Tabelle 4.3-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche	230
Tabelle 4.3-88: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus 14-002 (Safety Population, Population Probanden mit Kataplexie) – Relatives Risiko für Auftreten von UE - RCT für indirekte Vergleiche	233
Tabelle 4.3-89: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus OMC-SXB-22 (Safety Population, Population Probanden mit Kataplexie) – Relatives Risiko für Auftreten von UE - RCT für indirekte Vergleiche.....	234
Tabelle 4.3-90: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus OMC-SXB-15 (Safety Population) – Relatives Risiko für Auftreten von UE - RCT für indirekte Vergleiche	236
Tabelle 4.3-91: Meta-Analyse der UEs aus RCTs zu indirekten Vergleichen – Wirkstoff Natriumoxybat.....	237
Tabelle 4.3-92: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse - indirekter Vergleich JZP-110 150 mg vs. SXB 9 g	240
Tabelle 4.3-93: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse - indirekter Vergleich JZP-110 75 mg vs. SXB 6 g	241
Tabelle 4.3-94: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	247
Tabelle 4.3-95: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	247

Tabelle 4.3-96: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	248
Tabelle 4.3-97: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	250
Tabelle 4.3-98: Relevante Studien aus Studienregistern mit dem zu untersuchenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	252
Tabelle 4.3-99: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen.....	252
Tabelle 4.3-100: Studienpool – weitere Untersuchungen	253
Tabelle 4.3-101: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	255
Tabelle 4.3-102: Charakterisierung der Studienpopulationen (Safety Population bzw. mITT-Population: Population der Probanden mit Kataplexie) – weitere Untersuchungen ...	262
Tabelle 4.3-103: Verzerrungspotential auf Studienebene – weitere Untersuchungen	273
Tabelle 4.3-104: Operationalisierung von ESS-Gesamtscore – weitere Untersuchungen.....	274
Tabelle 4.3-105: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt ESS Score mit dem zu bewertenden Arzneimittel	275
Tabelle 4.3-106: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung des ESS-Gesamtscore von Baseline zu unterschiedlichen Zeitpunkten aus der Langzeitstudie 14-005 für Narkolepsie Patienten mit Kataplexie (Safety-Population, Population Narkolepsie Patienten mit Kataplexie).	277
Tabelle 4.3-107: Analyse des Endpunkts ESS während des 2-wöchigen Entzugsdesigns der Studie 14-005 (mITT Population)	280
Tabelle 4.3-108: Operationalisierung von PGIC – weitere Untersuchungen	282
Tabelle 4.3-109: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt PGIC mit dem zu bewertenden Arzneimittel	283
Tabelle 4.3-110: PGIC – Analyse der Open-Label Phase der Studie 14-005 (Safety-Population, Population Narkolepsie Patienten mit Kataplexie)	284
Tabelle 4.3-111: PGIC: Zusammenfassung der Werte zum Ende des 2-wöchigen Entzugsdesigns der Studie 14-005 (mITT-Population, Population Narkolepsie Patienten mit Kataplexie).....	286
Tabelle 4.3-112: Operationalisierung von CGIC	287
Tabelle 4.3-113: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt CGIC Score mit dem zu bewertenden Arzneimittel	288
Tabelle 4.3-114: CGIC – Zusammenfassung der Werte zu den Untersuchungszeitpunkten der Open-label Phase der Studie 14-005 (Safety Population; Population Probanden mit Narkolepsie mit Kataplexie).....	289
Tabelle 4.3-115:CGIC: Zusammenfassung der Analyse der Werte des 2-wöchigen Entzugsphase (mITT Population; Population Probanden mit Narkolepsie mit Kataplexie)..	291
Tabelle 4.3-116: Operationalisierung von FOSQ-10 – weitere Untersuchungen	292

Tabelle 4.3-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt FOSQ-10 – weitere Untersuchungen.....	292
Tabelle 4.3-118: 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 mit Kataplexie).....	294
Tabelle 4.3-119: FOSQ-10 Gesamtpunktzahl zu Beginn und Ende des 2-wöchigen Entzugsdesigns und die entsprechende Veränderung in der Studie 14-005 (mITT-Population, Population Narkolepsie Patienten mit Kataplexie)	297
Tabelle 4.3-120: Operationalisierung von EQ-5D-5L – weitere Untersuchungen	298
Tabelle 4.3-121: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt EQ-5D-5L mit dem zu bewertenden Arzneimittel	298
Tabelle 4.3-122: EQ-5D-5L 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 mit Kataplexie)	300
Tabelle 4.3-123: 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 mit Kataplexie)	303
Tabelle 4.3-124: 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 mit Kataplexie).....	305
Tabelle 4.3-125: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	307
Tabelle 4.3-126: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	308
Tabelle 4.3-127: Überblick über die TEAEs in den 3 Behandlungsarmen der Studie 14-005 (Safety Population; Population Narkolepsie Patienten mit Kataplexie)	310
Tabelle 4.3-128: UEs getrennt nach SOKs (mind. 10 % der Patienten in einem Studienarm oder mind. 10 Patienten und 1 %) der Studie 14-005 (Safety Population, Population der Probanden mit Kataplexie)	312
Tabelle 4.3-129: TEAEs, die zum Abbruch der Studie und der Studienmedikation führten nach SOK und PT (Safety Population, Population der Probanden mit Kataplexie)	313
Tabelle 4.3-130: UEs von besonderem Interesse nach Clustered Term, SOK und PT in der Studie 14-005 (Population Probanden mit Kataplexie).....	316
Tabelle 4.3-131: UEs, die während der 2-wöchigen, randomisierten Entzugsphase auftraten, Gesamtrate und UEs nach SOK, PT (mind. 10 % in einem Studienarm) nach SOK und PT	317
Tabelle 4.4-1: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich Solriamfetol und der zVT Natriumoxybat ...	337

Tabelle 4.4-2: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	338
Tabelle 4.6-1: Im Zuge der Registersuche ausgeschlossene Studien zu Solriamfetol.....	366
Tabelle 4.6-2: Im Zuge der Registersuche ausgeschlossene Studien zu Natriumoxybat.....	368
Tabelle 4.6-3 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 14-002.....	372
Tabelle 4.6-4 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie OMC-SXB-22.....	393
Tabelle 4.6-5 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie OMC-SXB-15.....	401
Tabelle 4.6-6 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 14-005.....	408
Tabelle 4.6-7 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 14-002.....	434
Tabelle 4.6-8 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OMC-SXB-15.....	444
Tabelle 4.6-9 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OMC-SXB-22.....	451
Tabelle 4.6-10 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 14-005 Teil 1 (Open-Label).....	457
Tabelle 4.6-11 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 14-005 Teil 2 (2-wöchiges Entzugsdesign).....	464

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4.1-1: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs	22
Abbildung 4.2-1: Struktur des indirekten Vergleichs nach Bucher et al. 1997.	61
Abbildung 4.3-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Abbildung 4.3-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Solriamfetol für den direkten Vergleich.....	69
Abbildung 4.3-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Solriamfetol für den indirekten Vergleich	70
Abbildung 4.3-4: Design der Studie 14-002	84
Abbildung 4.3-5: Hierarchische Testsequenz	86
Abbildung 4.3-6: ESS-Gesamtscore an Woche 1,4,8 und 12 (mITT-Population, Population mit Kataplexie).....	101
Abbildung 4.3-7: Responder-Analyse zur Ermittlung des Prozentsatzes der Probanden, welche einen ESS Score ≤ 10 zu Woche 12 erzielten (mITT-Population)	103
Abbildung 4.3-8: Prozentsatz der Probanden (mITT Population, Population mit Kataplexie), welche an Woche 12 eine klinisch relevante Verbesserung („much improved oder very much improved“) mittels PGIC angaben	113
Abbildung 4.3-9: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Abbildung 4.3-10: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Solriamfetol für den indirekten Vergleich	166
Abbildung 4.3-11: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCTs mit der zVT Natriumoxybat für den indirekten Vergleich	167
Abbildung 4.3-12: Studiendesign der Studie OMC-SXB-15.....	179
Abbildung 4.3-13: Studiendesign der Studie OMC-SXB-22.....	183
Abbildung 4.3-14: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt ESS-Gesamtscore	193
Abbildung 4.3-15: Forest Plot zur für den Endpunkt ESS-Score zu Woche 8 aus RCT; Natriumoxybat 9 g (SXB) vs. Placebo	198
Abbildung 4.3-16: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Schlaflatenzzeit mittels 40 min MWT	202
Abbildung 4.3-17: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Schlaflatenzzeit mittels 20 min MWT	210
Abbildung 4.3-18: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Kataplexie-Rate.....	217

Abbildung 4.3-19: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse	227
Abbildung 4.3-20: Forest Plot für den Endpunkt UE Übelkeit aus RCT; Natriumoxybat 9 g (SXB) vs. Placebo	237
Abbildung 4.3-21 Forest Plot für den Endpunkt UE Schwindel aus RCT; Natriumoxybat 9 g (SXB) vs. Placebo	238
Abbildung 4.3-22: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	251
Abbildung 4.3-23: Darstellung des Studiendesigns der Studie 14-005	266
Abbildung 4.6-1: Multiplizitätsstrategie der Studie 14-002.....	385
Abbildung 4.6-2: Patientenfluss in der Studie 14-002 nach CONSORT 2010.....	392
Abbildung 4.6-3: Patientenfluss in der Studie OMC-SXB-22 nach CONSORT 2010.....	400
Abbildung 4.6-4: Patientenfluss in der Studie OMC-SXB-15 nach CONSORT 2010.....	407
Abbildung 4.6-5: Studiendesign der Studie 14-005	414
Abbildung 4.6-6: Patientenfluss in der Open-Label Phase der Studie 14-005 nach Consort 2010.....	431
Abbildung 4.6-7: Patientenfluss in der randomisierten Entzugsphase der Studie 14-005 nach Consort 2010.....	432

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AASM	American Academy of Sleep
AE	Adverse Event
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenvordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
BMI	Körpermassenindex (Body Mass Index)
bzw.	Beziehungsweise
CGIc	Clinical Global Impression of change
CGIs	Clinical Global Impression of Severity
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DSM	Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
eCRF	elektronische Case Report Form
EDS	Excessive Daytime Sleepiness (Übermäßige Tagesschläfrigkeit)
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FDA	Food and Drug Administration
FOSQ	Functional Outcomes of Sleep Questionnaire
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute klinische Praxis (Good clinical Practice)
HRQoL	Health Related Quality of Life
ICSD-3	Dritte Version der internationalen Klassifikation der Schlafstörungen

ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System
JZP-110	Solriamfetol
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation carried forward
LS	Least Squares
LSM	Least Squares Mean
MCID	Geringster klinisch relevanter Unterschied (Minimal clinically important difference)
mITT	Modified Intention-to-treat
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model Repeated Measures)
MTC	Mixed Treatment Comparison
n	Anzahl
p	Irrtumswahrscheinlichkeit (Probability)
PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
PP	Per Protokoll (Per Protocol)
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)
r	Korrelationskoeffizient
RCT	Randomized Controlled Trial
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOK	Systemorganklasse
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SXB	Natriumoxybat

TEAE	Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (Treatment-emergent adverse Event)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
WHO	World Health Organization

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 B

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

Fragestellung

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 mit Kataplexie (Narkolepsie Typ 1) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Natriumoxybat hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte?

Datenquellen

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

Randomisiert, kontrollierte Studien stellen in der evidenzbasierten Medizin den höchsten Evidenzgrad dar. Nutzen und Zusatznutzen von Solriamfetol werden anhand von Endpunkten aus vorliegenden RCTs des 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 und Zusatznutzens herangezogen wird. Diese Studie wird zur Bewertung der Wirksamkeit, der Lebensqualität und der 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]. Patienten, die 150 mg und 300 mg JZP-110 erhielten, bekamen von Tag 1 bis 3 entsprechend 75 mg und 150 mg JZP-110 und wurden ab Tag 4 auf die endgültige Dosis hochgesetzt [2].

Zum Nachweis der Langzeitwirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol werden zusätzlich die Ergebnisse der Langzeitstudie 14-005 in der Nutzenbewertung dargestellt. Mit der offenen, maximal 52-wöchigen, einarmigen Phase 3 Studie 14-005 mit einem 2-wöchigen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Entzugsdesign liegt eine Langzeitstudie zur Bewertung der Langzeitsicherheit und Wirksamkeit von Solriamfetol vor. Für die Langzeit-Studie 14-005 wurden ausschließlich Probanden aus vorherigen Phase 2 und Phase 3 Solriamfetol-Studien (u. A. 14-002, ADX-N05-202) rekrutiert und nach klinischem Ansprechen auf die max. höchste, tolerierbare Dosis eingestellt. Damit wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol basierend auf der gesamten Studienpopulation nachgewiesen. Anhand der zweiwöchigen, randomisierten Placebo-kontrollierten 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 (zbAM) Solriamfetol für einen direkten oder indirekten Vergleich.

E/A-Nr.		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Narkolepsie mit Kataplexie	<ul style="list-style-type: none"> • Kinder • Schwangere Patienten • Tiermodelle • Abweichende Indikation
2	Intervention	Solriamfetol	Abweichende Intervention
3	Vergleichstherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Studien für einen direkten Vergleich: Behandlung zusätzlich im Vergleich mit der festgelegten zVT • Studien für einen indirekten Vergleich: Komparator Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> • zVT in Kombination mit anderen Präparaten • nicht zugelassener Wirkstoff
4	Endpunkte	<p>Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit: <ul style="list-style-type: none"> ○ ESS ○ MWT ○ PGIC oder CGIC • Sicherheit: Nebenwirkungen (AEs) • Endpunkte im Bereich HRQoL 	Keine Darstellung patientenrelevanter Endpunkte der genannten Kategorien
5	Studientyp	RCT	Abweichender Studientyp
6	Studiendauer	Studiendauer \geq 8 Wochen	Studiendauer $<$ 8 Wochen
7	Publikationstyp	<ul style="list-style-type: none"> • Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt • enthaltene relevante Primärdaten für die Beantwortung der Dossierfragestellung 	<ul style="list-style-type: none"> • Conference abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation • Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
E/A= Einschluss-/Ausschlusskriterium; AE: Adverse Event; 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 Natriumoxybat in der Indikation Behandlung der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei Erwachsenen mit Narkolepsie mit 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 Natriumoxybat im genannten Anwendungsgebiet mit der Vergleichsintervention Placebo als Brückenkompator.

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

E/A-Nr.		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Narkolepsie mit Kataplexie	<ul style="list-style-type: none"> • Kinder (Patienten unter 16 Jahre) • Schwangere Patienten • Tiermodelle • Abweichende Indikation
2	Intervention	Natriumoxybat als Prüflintervention	<ul style="list-style-type: none"> • Abweichende Intervention • Natriumoxybat in Kombination mit anderen Präparaten
3	Vergleichstherapie	Komparator Placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Komparator in Kombination mit anderen Präparaten • nicht zugelassener Wirkstoff
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien dargestellt: <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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

E/A-Nr.		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
6	Studiendauer	Studiendauer ≥ 8 Wochen	Studiendauer < 8 Wochen
7	Publikationstyp	<ul style="list-style-type: none"> • 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 	<ul style="list-style-type: none"> • Conference abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation • Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse

E/A= Einschluss-/Ausschlusskriterium; AE = Adverse Event; 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 Natriumoxybat 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. Der indirekte Vergleich basiert auf den randomisierten kontrollierten Studien 14-002 (Solriamfetol vs. Placebo), OMC-SXB-22 und OMC-SXB-15 (beide Natriumoxybat vs. Placebo). Dazu wurden für die Wirksamkeitsendpunkte anhand der Ergebnisse der Studien die jeweiligen Effektmaße der Behandlung vs. Placebo der einzelnen Studien herangezogen und über den Brückenkomparator Placebo verglichen (siehe Abbildung 4.1-1). Da in den Studien zu Natriumoxybat verschiedene Dosierungen (4,5-9 g) eingesetzt werden konnten, wurde ein indirekter Vergleich gegenüber Natriumoxybat (SXB) in den beiden höchsten Dosierungen 6 g und 9 g SXB gegenüber den einzelnen Solriamfetol-Dosierungen vorgenommen, d. h. SXB 6 g vs. Solriamfetol 75 mg und SXB 9 g vs. Solriamfetol 150 mg.

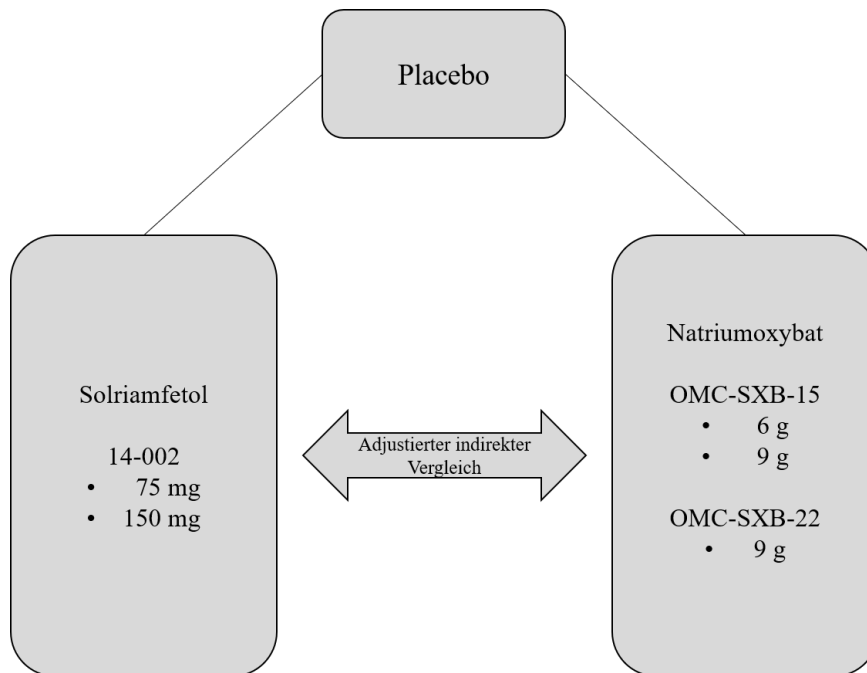


Abbildung 4.1-1: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs

Die Studien zu Natriumoxybat OMC-SXB-15 und OMC-SXB-22 sind hinsichtlich medizinischer (Patientengruppen, Indikation) und methodischer Charakteristika (Behandlungsdauer, Operationalisierung der Endpunkte) ausreichend vergleichbar. In den SXB Studien wurden unterschiedliche Dosierungen eingesetzt. Für die Dosierung 9 g ergibt sich eine ausreichende Vergleichbarkeit. 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 Dossiorvorlage 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.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In Tabelle 4.1-3 wird eine Übersicht der Ergebnisse der Endpunkte aus dem indirekten Vergleich dargestellt.

Morbidität

In der Kategorie Morbidität ergeben sich im patientenrelevanten Endpunkt ESS keine signifikanten Unterschiede im indirekten Vergleich zwischen Solriamfetol und Natriumoxybat. Der indirekte Vergleich JZP-110 150 mg vs. SXB 9 g (Ergebnisse aus Meta-Analyse) ergibt keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungen mit einem Effektschätzer für den indirekten Vergleich mit einer Differenz von 0,98 (95 % KI -2,20, 4,16). Ebenso zeigt der indirekte Vergleich der Dosis 75 mg JZP-110 vs. 6 g SXB keinen Unterschied mit einem Effektschätzer von 0,80 (95 % KI -1,80, 3,40). Somit ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Solriamfetol im Vergleich zur zVT Natriumoxybat.

Der MWT misst die individuelle Wachbleibefähigkeit einer Person während einer definierten Zeit und war ko-primärer Endpunkt der Studie 14-002. 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 [4, 5]. Im klinisch relevanten Endpunkt Schlafatenzzeit mittels 40 min MWT bzw. 20 min MWT zeigten sich im indirekten Vergleich der beiden Wirkstoffe, wie auch im ESS keine signifikanten Unterschiede. Im indirekten Vergleich von 150 mg vs. SXB 9 g ergibt sich eine Differenz von -4,06 (95 % KI -11,97, 3,85) und mit JZP-110 75 mg vs. SXB 6 g eine Differenz von 0,63 (95 % KI -5,42, 6,68). Im Endpunkt 20 min MWT ergibt sich ein vergleichbarer Effekt der Behandlung, da keine signifikanten Unterschiede im indirekten Vergleich der Dosis 150 mg JZP-110 und 9 g SXB mit einer mittleren Differenz von 0,27 (95 % KI -4,72, 5,26) ermittelt wurden.

Für den Endpunkt Kataplexie-Rate ist im indirekten Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Solriamfetol und Natriumoxybat messbar. Der Effektschätzer beträgt im Vergleich der Wochen 5-8 (JZP-110) zu Woche 8 (SXB) 7,71 (-7,42, 22,84) für 150 mg JZP-110 vs. 9 g SXB und 6,39 (95 % KI -9,81, 22,59) für JZP-110 75 mg vs. SXB 6 g. Damit ergibt sich für JZP-110 im indirekten Vergleich zu SXB kein Zusatznutzen oder Schaden in der Reduktion der Kataplexie-Rate.

Sicherheit

Der Vergleich des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse zeigte kein signifikant höheres Risiko für die UEs, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden. Für den Endpunkt wurden bei den Studien OMC-SXB-15 und OMC-SXB-22 ein hohes Verzerrungspotential angenommen. Im Falle der Studie OMC-SXB-15 wurden nur ausgewählte UEs berichtet. Es gab keine Angaben über die Gesamtrate der UEs. Zudem war die Einnahme von Stimulanzien erlaubt, was das Ergebnis vermutlich verzerrt.

Über das Nebenwirkungsprofil von SXB wird von Xu und Kollegen in ihrer Meta-Analyse aus RCTs mit Erwachsenen Narkolepsie-Patienten ≥ 16 Jahren zu Natriumoxybat berichtet. Narkolepsie-Patienten, die mit verschiedenen Dosierungen SXB behandelt wurden, zeigten im Vergleich zu Placebo eine signifikant höhere Inzidenz von den UEs Übelkeit und Erbrechen (RR 6,50; 95 % KI 3,71,11,39; $p < 0,00001$), Schwindel (RR = 4,76; 95 % KI 2,57, 8,80; $p < 0,00001$) und Enuresis (Bettnässen) (RR = 2,33; 95 % KI 1,25, 4,34; $p = 0,008$). Für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen sowie Enuresis wurde eine Dosisabhängigkeit berichtet [6]. Bei den unter SXB auftretenden Nebenwirkungen handelt es sich um UEs, die gut handhabbar sind und in Relation zur Wirksamkeit von SXB hinsichtlich der Reduktion der EDS und der Kataplexien zu sehen sind. Natriumoxybat zeigt in klinischen Studien bei einer Dosierung von 6 g und 9 g eine gute Wirksamkeit hinsichtlich der Reduktion des ESS Scores und der Reduktion der Kataplexien [7, 8]. Im indirekten Vergleich zu Solriamfetol ergeben sich keine signifikanten Unterschiede im ESS-Score oder der Kataplexie-Rate.

Eine erhöhte Rate an Studienabbruchern unter SXB-Behandlung zeigt sich im indirekten Vergleich zu Solriamfetol mit einem RR von 8,51 (95 % KI 0,39, 183,89) für 9 g SXB und 12,22 (95 % KI 0,27, 562,33) für 6 g SXB, das nicht signifikant unterschiedlich ist. Die in der Literatur berichteten UEs Übelkeit und Schwindel zeigen im indirekten Vergleich ein nicht signifikantes RR zuungunsten von Natriumoxybat gegenüber Solriamfetol (siehe Tabelle 4.1-3). Für diese UEs wurden nur die Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich Ergebnisse OMC-SXB-15 und 14-002 in die Bewertung miteinbezogen. Es wird angenommen, dass für diesen Endpunkt der Studie OMC-SXB-22 ein hohes Verzerrungspotential besteht. Die eingeschlossenen Patienten, die mit Placebo oder Natriumoxybat behandelt wurden, waren vor Studienstart auf einer stabilen Dosis Modafinil eingestellt (mind. 1 Monat, insgesamt 3-monatige Einnahme vor Studienstart). Es handelt sich faktisch um ein Entzugsdesign, indem die Modafinil-Einnahme durch Placebo oder Natriumoxybat ersetzt wurde, ohne echte wash-out Phase. Die Patienten der Placebo-Gruppe zeigten mehr UEs als die der Modafinil-Gruppe (62,5 % vs. 38,5 %), welche als Behandlungsarm ebenso in die Studie eingeschlossen war. Es ergaben sich etwa gleich viele UEs in der Placebo-Gruppe wie in der SXB-Gruppe (57,1 %) [9]. Hierbei könnte es sich also um einen Entzugseffekt handeln, welcher sich in der Placebo-Gruppe widerspiegelt. Daher ist zu vermuten, dass die Ergebnisse verzerrt sind.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu diesem Endpunkt ergibt sich kein Schaden oder Nutzen von Solriamfetol gegenüber der zVT Natriumoxybat. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist damit als nicht belegt zu bewerten.

Tabelle 4.1-3: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich Solriamfetol und der zVT Natriumoxybat.

Endpunkt	Indirekter Vergleich		Ableitung des Ausmaßes
	JZP-110 150 mg vs. SXB 9 g Effektschätzer (95 % KI),	JZP-110 75 mg vs. SXB 6 g Effektschätzer (95 % KI)	
Morbidity			
ESS-Gesamtscore	MD 0,98 (-2,20, 4,16)	MD 0,80 (-1,80, 3,40)	Nicht belegt
Schlaflatenzzeit mittels 40 min MWT	MD -4,06 (-11,97, 3,85)	MD 0,63 (-5,42, 6,68)	Nicht belegt
Schlaflatenzzeit mittels 20 min MWT	MD 0,27 (-4,72, 5,26)	NE	Nicht belegt
Kataplexie-Rate	MD 7,71 (-7,42, 22,84)	MD 6,39 (-9,81, 22,59)	Nicht belegt
Verträglichkeit/Sicherheit			
UEs	Jegliches UE RR = 0,56 (0,28, 1,12) Abbruch wegen UE RR = 8,51 (0,39, 183,89) Übelkeit RR = 1,14 (0,05, 26,56) Schwindel NE	Jegliches UE NE Abbruch wegen UE RR = 12,22 (0,27, 562,33) Übelkeit RR = 1,70 (0,05, 55,53) Schwindel RR = 3,39 (0,08, 144,80)	Nicht belegt
ESS = Epworth Sleepiness Scale; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittlere Differenz; MWT = Maintenance of Wakefulness Test; NE = Nicht ermittelbar; UE = Unerwünschtes Ereignis			

Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen liegen für die Studie 14-002 vor. Diese wurden im statistischen Analyseplan präspezifiziert für:

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

Die überwiegende Anzahl der Probanden der Studie 14-002 kam 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 mit Kataplexie die Zielpopulation darstellt, entfällt die Darstellung dieser Subgruppenanalyse für diese Subpopulation.

Die potenzielle Effektmodifikation der Subgruppen mit oder ohne Kataplexie auf die koprimary Endpunkte der Studie 14-002 wurde mittels Interaktionstests untersucht. Die Analyse ergab keine Hinweise auf eine Effektmodifikation.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der Studienplanung wurden die drei eingeschlossenen RCTs als multizentrische, internationale Studien angelegt. In den drei Studien waren Zentren aus Deutschland und oder/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.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der Nutzen eines Arzneimittels gemäß der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ist der patientenrelevante therapeutische Effekt, insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens, der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verbesserung der Lebensqualität und der Verringerung von Nebenwirkungen.

Aus Sicht des pU ist basierend auf dem indirekten Vergleich kein Beleg für einen Zusatznutzen für Solriamfetol abzuleiten. Allerdings ist die Evidenzlage zu Natriumoxybat in die Bewertung mit einzubeziehen. Die verfügbare Evidenz zu dieser Population stellt die Studie von US Xyrem Int. 2005 (OMC-SXB-15) und Black et al. 2016 (OMC-SXB-22) dar, welche aber Patienten einschloss, die vorbehandelt waren oder potenziell mit Stimulanzien weiterbehandelt wurden [7-9]. Dies ist in die Bewertung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs mit einzubeziehen. Solriamfetol zeigt im indirekten Vergleich in den Wirksamkeitsendpunkten ESS, MWT und Kataplexie-Rate keinen Zusatznutzen oder Schaden gegenüber Natriumoxybat.

Die Ergebnisse aus den Wirksamkeitsendpunkten der Langzeitstudie 14-005 sind in die Bewertung aufzunehmen. 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, wenn die maximal tolerierbare Dosis verabreicht wird.

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

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 anderen Stimulanzien wie Armodafinil / Modafinil berichtet [10, 11].

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 Teilpopulation „Patienten mit Narkolepsie mit Kataplexie“ untersucht und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) dargestellt.

Narkolepsie ist eine neurologische Erkrankung und zählt zu den Hypersomnien zentralnervösen Ursprungs ohne Bezug zu schlafbezogenen Atmungsstörungen. Sie gehört zur Gruppe der Schlafstörungen, da ihr eine Störung der Schlaf-Wach-Regulation zu Grunde liegt [4]. Betroffen sind hierbei der Wachzustand, der Non-Rapid Eye Movement (NREM)- und der Rapid Eye Movement (REM)-Schlaf. In der überarbeiteten, dritten Version der International Classification of Sleep Disorders (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) [4, 12, 13]. Im Dossier ist die primäre Narkolepsie von Relevanz, auf die im

Folgendes 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 exzessive Tagesschläfrigkeit als Hauptsymptom auf; Kataplexien sind nicht festzustellen [12-14]. Etwa 76 % der Fälle von Narkolepsie sind der NT1 zuzuordnen [15]. 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 [16, 17]. Für die exzessive Tagesschläfrigkeit (EDS) charakteristisch sind die definierten, unfreiwilligen, nicht kontrollierbaren Einschlafattacken, die für den Betroffenen nicht zu verhindern sind und während der Hauptwachperiode auftreten [13]. 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 [13]. 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 [18-20].

Patientenpopulation

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

Intervention

Die zu bewertenden Interventionen für die Darstellung des Nutzens und des Nachweises des Zusatznutzens umfasst zwei unterschiedliche Dosierungen von Solriamfetol: 75 mg und 150 mg. Solriamfetol steht als Filmtablette zur Verfügung und wird 1x täglich 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 eingestellt werden kann. Bei schwerer Tagesschläfrigkeit können 150 mg als Startdosis in Erwägung gezogen werden.

Vergleichstherapie

Für den Nachweis des Zusatznutzens wurde vom G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs 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 [21]:

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

Natriumoxybat oder Pitolisant“[21].

Jazz Pharmaceuticals stimmt der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu und wählt als Komparator Natriumoxybat.

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 Natriumoxybat oder Pitolisant identifiziert wurden (Übersicht der RCTs mit den zVTs siehe Tabelle 4.2-1), wird der Zusatznutzen durch adjustierte indirekte Vergleiche gegenüber der zVT dargestellt und quantifiziert. Als Brückenkompator dient Placebo.

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

Wirkstoff Studie	Studiendesign	Population	Intervention (Zahl der randomisierten Patienten)	Quelle(n)
Natriumoxybat				
Xyrem 2002	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie	Arm A: 3 g/Tag Natriumoxybat (n = 34) Arm B: 6 g/Tag Natriumoxybat (n = 33) Arm C: 9 g/Tag Natriumoxybat (n = 35) Arm D: Placebo (n = 34)	[22]
Xyrem 2005 OMC-SXB-15	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	Jugendliche (≥ 16 Jahre) und Erwachsene Narkolepsie Patienten mit Kataplexie	Arm A: 4,5 g/Tag Natriumoxybat (n = 64) Arm B: 6 g/Tag Natriumoxybat (n = 58) Arm C: 9 g/Tag Natriumoxybat (n = 47) Arm D: Placebo (n = 59)	[7, 8]
Black 2006 OMC-SXB-22	RCT, doppelblind, doppel dummy parallel, multizentrisch	Erwachsene Narkolepsie Patienten mit oder ohne Kataplexie	<u>Arm A:</u> 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) <u>Arm B:</u> 12 ml/Tag Placebo für Natriumoxybat für 4 Wochen und anschließend 18 ml/Tag Placebo für Natriumoxybat + 1-3 Kapseln/Tag Placebo für Modafinil für 8 Wochen (n = 55) <u>Arm C:</u> 12 ml/Tag Placebo für	[9, 23]

Wirkstoff Studie	Studiendesign	Population	Intervention (Zahl der randomisierten Patienten)	Quelle(n)
			Natriumoxybat für 4 Wochen und anschließend 18 ml/Tag Placebo für Natriumoxybat+ 200-600 mg/Tag Modafinil Kapseln für 8 Wochen (n = 63) <u>Arm D:</u> 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 mit Kataplexie (n = 127) Arm A: n=14 Arm B: n=32 Arm C: n=26 Arm D: n=23	
Pitolisant				
Harmony I	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Nicht Unterlegenheitsstudie	Erwachsene Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie und EDS \geq 14 NT1: 80 %	Arm A: Placebo (n = 30) Arm B: Pitolisant (10, 20 oder 40 mg) (n = 32) Arm C: Modafinil (200 oder 400 mg) (n = 33)	[24]
Harmony Ibis	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Nicht-Unterlegenheitsstudie	Erwachsene Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie und EDS \geq 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)	[25]
Harmony CTP	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit Narkolepsie mit Kataplexie und EDS \geq 12 NT1: 100 %	Arm A: Pitolisant (n = 54) Arm B: Placebo (n = 52)	[26]
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 ausgemacht. Die Zielgrößenkategorie Mortalität ist für das Indikationsgebiet Narkolepsie nicht von Relevanz.

Folgende patientenrelevante Endpunkte werden in dem Dossier herangezogen:

- Änderung des ESS-Gesamtscores anhand der Epworth Sleepiness Skala (ESS)
- Patient Global Impression of change (PGIc): Patienten-berichtete Veränderung des Gesundheitszustandes
- EuroQoL (EQ-5D-5L)
- SF-36v2
- FOSQ-10
- Anzahl der Kataplexie-Attacken
- 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. Einschlafen 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 stellen in der evidenzbasierten Medizin den höchsten Evidenzgrad dar. Nutzen und Zusatznutzen von Solriamfetol werden anhand von Endpunkten aus vorliegenden RCTs des 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].

Zum Nachweis des Langzeitwirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol werden zusätzlich die Ergebnisse der Studie 14-005 in der Nutzenbewertung dargestellt. Mit der offenen, maximal 52-wöchigen, einarmigen Phase 3 Studie 14-005 mit einem 2-wöchigen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Entzugsdesign liegt eine Langzeitstudie zur Bewertung der Langzeitsicherheit und Wirksamkeit von Solriamfetol vor. In dieser Langzeitstudie wurden die Patienten auf die maximal verträgliche Dosis Solriamfetol (75 mg, 150 mg oder 300 mg) eingestellt. Die Dosis 300 mg Solriamfetol wurde von der EMA nicht zugelassen und wird in dem Dossier dementsprechend nicht dargestellt und berücksichtigt. Die Ergebnisse für die 300 mg Dosis finden sich im jeweiligen clinical study report 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 max. 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:

In der Studie 14-002 waren Narkolepsie Patienten sowohl mit als auch ohne Kataplexie eingeschlossen. Es lag eine Stratifizierung nach An- und Abwesenheit von Kataplexie vor und die in diesem Dossier dargestellte Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei Narkolepsie mit Kataplexie.

Intervention und Vergleichstherapie

Der Zusatznutzen von Solriamfetol wird im Vergleich zu einer der vom G-BA bestimmten zVT dargestellt und quantifiziert [21]:

„Zweckmäßige Vergleichstherapie für:

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

Natriumoxybat oder Pitolisant“[21].

Jazz Pharmaceuticals stimmt der vom G-BA bestimmten zVT zu. Aus der Liste des G-BA wird als Vergleichswirkstoff Natriumoxybat gewählt. Da im klinischen Entwicklungsprogramm die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Solriamfetol und auch Natriumoxybat durch Placebo-kontrollierte Studien nachgewiesen wurde, wird der Zusatznutzen durch adjustierte indirekte Vergleiche (nach Bucher et al. 1997 [27]) 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 Natriumoxybat durchgeführt.

Es wurden Placebo-kontrollierte Studien mit einer zugelassenen Dosierung von Solriamfetol (75 mg, 150 mg) und Natriumoxybat (4,5 g/Tag – 9 g/Tag) in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Patientenrelevante Endpunkte

Es musste mindestens einer der wie unter 4.2.5.2 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 Wirksamkeit, Verträglichkeit und Lebensqualität berichten zu können. Solriamfetol wird eingesetzt in der Indikation „Verbesserung der Wachheit und Verringerung der Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie mit 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 Studien zu Natriumoxybat oder Pitolisant eingesetzt wurde [7, 8, 22, 24, 26, 28]. Der G-BA hat im Beratungsgespräch zugestimmt, dass eine Studiendauer von 8-12 Wochen für diese Erkrankung akzeptabel ist [21]. Bei den 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 [29]. Zum Nachweis der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol liegen außerdem 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.

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 Natriumoxybat über den Brückenkomparator „Placebo“ sind ebenfalls dokumentiert (Tabelle 4.2-3).

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

E/A-Nr.		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Narkolepsie mit Kataplexie	<ul style="list-style-type: none"> • Kinder • Schwangere Patienten • Tiermodelle • Abweichende Indikation
2	Intervention	Solriamfetol	Abweichende Intervention
3	Vergleichstherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Studien für einen direkten Vergleich: Behandlung zusätzlich im Vergleich mit der festgelegten zVT • Studien für einen indirekten Vergleich: Komparator Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> • zVT in Kombination mit anderen Präparaten • nicht zugelassener Wirkstoff
4	Endpunkte	<p>Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit: <ul style="list-style-type: none"> ○ ESS ○ MWT ○ PGIC oder CGIC • Sicherheit: Nebenwirkungen (AEs) • Endpunkte im Bereich HRQoL 	Keine Darstellung patientenrelevanter Endpunkte der genannten Kategorien
5	Studientyp	RCT	Abweichender Studientyp
6	Studiendauer	Studiendauer \geq 8 Wochen	Studiendauer $<$ 8 Wochen
7	Publikationstyp	<ul style="list-style-type: none"> • Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt • enthaltene relevante Primärdaten für die Beantwortung der Dossierfragestellung 	<ul style="list-style-type: none"> • Conference abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation • Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse

E/A= Einschluss-/Ausschlusskriterium; AE: Adverse Event; 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 Natriumoxybat über den Brückenkompator „Placebo“

E/A-Nr.		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Narkolepsie mit Kataplexie	<ul style="list-style-type: none"> • Kinder (Patienten unter 16 Jahre) • Schwangere Patienten • Tiermodelle • Abweichende Indikation
2	Intervention	Natriumoxybat als Prüfintervention	<ul style="list-style-type: none"> • Abweichende Intervention • Natriumoxybat in Kombination mit anderen Präparaten
3	Vergleichstherapie	Komparator Placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Komparator in Kombination mit anderen Präparaten • nicht zugelassener Wirkstoff
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien dargestellt: <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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 	<ul style="list-style-type: none"> • Conference abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation • Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
E/A= Einschluss-/Ausschlusskriterium; AE = Adverse Event; 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 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (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.

Zunächst wurde eine systematische Literaturrecherche nach direkt vergleichenden Studien zwischen dem zbAM und der zVT durchgeführt. Diese Suche ergab keine Treffer. Im Anschluss wurde eine weitere systematische Literaturrecherche für einen indirekten Vergleich zwischen dem zbAM Solriamfetol und dem Vergleichswirkstoff Natriumoxybat mit Placebo als Brückenkomparator durchgeführt.

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

Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherchen werden in den Abschnitten 4.3.1.1.2 und 4.3.2.1.1.2 berichtet.

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 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern / 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/arsneimittel-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 Natriumoxybat 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 Brückenkompator "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 –ergebnissen¹. 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 4.3.2.3) 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 Suchfeldes nach Studien mit 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.

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

Die Suche auf der Website des G-BA nach der zVT des zbAM gegenüber Placebo wurde mit den Stichwörtern „Natriumoxybat Placebo Narkolepsie“ durchgeführt.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack 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 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 Rechenschritte. 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 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-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Das Design und die Methodik der 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, relevante Änderungen des Protokolls, Studienpopulation, Intervention und die erhobenen Zielgrößen, die klar definiert sind. Die Bewertung der Aussagekraft der Studien erfolgte durch 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.

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.

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/m²)
- Krankheitscharakteristika wie folgt:
 - Diagnose: An- oder Abwesenheit von Kataplexie

- Krankheitsschwere mit Clinical Global Impression of Severity (CGIs)

Für die berücksichtigten Studie der zVT wurden diese Patientencharakteristika – wenn berichtet – ebenso dargestellt.

Wirksamkeitsendpunkte aus der Kategorie Morbidität

Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Patientenrelevanz

Die exzessive Tagesschläfrigkeit stellt eines der Hauptsymptome der Narkolepsie dar und belastet die betroffenen Patienten stark in ihrem Alltag [30]. 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 [31]. Die Lebensqualität von Narkolepsie-Patienten ist vor allem durch die EDS deutlich verringert [32, 33]. 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 [32]. Da die Narkolepsie 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 [34]. 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 [35, 36]. 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 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 [37]. 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 [38].

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 [35]. Eine weitere Studie konnte dies mit einer größeren Population von $n = 188$ bestätigen [36]. 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 aus RCTs mit Modafinil, dass die ESS in der Lage ist, Änderungen der Tagesschläfrigkeit über die Zeit zu erfassen (Änderungssensitivität) [39].

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 [29].

Zur Bewertung 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 [9, 40, 41]. Die Einschätzung als validiertes Messinstrument wird auch seitens der EMA geteilt [42]. In der vorliegenden Studie zu Solriamfetol (14-002) wurde zur Beurteilung der

Ergebnisse die adjustierte Behandlungsdifferenz betrachtet und eine Responder-Analyse durchgeführt. Als Response-Kriterium wurde der Grenzwert von 10 Punkten ausgewählt, da mit $ESS > 10$ die Schläfrigkeit als pathologisch eingeschätzt wird [31]. Alle Patienten mit $ESS \leq 10$ 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 [4]. Auch die DGN empfiehlt in der S1-Leitlinie die Bestimmung der Schläfrigkeit mittels ESS als notwendige Untersuchung bei Erstdiagnostik [14].

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 [5]. Dieser Test wird standardmäßig in der Diagnostik der Narkolepsie und von Insomnien eingesetzt [4].

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 [13, 43, 44]. Beim MWT wird grundsätzlich angenommen, dass bei Hypersomnien nicht die Einschlaffähigkeit sondern die Wachbleibefähigkeit für den Patienten bedeutungsvoll ist [4]. 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 [5]. 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. Damit stellt der MWT einen der wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte zur Bewertung der Wachheit dar [38, 45].

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. [5, 46]. 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 [5].

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 [47]. 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 [48].

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.

Kataplexie-Rate

Patientenrelevanz & Validierung

Kataplexien sind neben der EDS stark charakteristisch für die Narkolepsie und treten in geschätzt 76 % der Patienten auf [15]. Die Symptomatik folgt zumeist erst Monate oder Jahre später nach der Erstsymptomatik der EDS bei Narkolepsie [49, 50]. Kataplexie-Attacken sind charakterisiert durch teilweisen oder vollständigen Verlust der Muskelspannung und können Sekunden bis Minuten andauern. Die Attacken treten bei vollem Bewusstsein auf und enden immer schlagartig bis schnell; teilweise sind diese durch äußere Stimuli zu durchbrechen. Von einem kataplexischen Anfall können alle Muskelgruppen unterschiedlich stark betroffen sein. Häufig beteiligt sind die mimische Muskulatur, Nacken- und Kniemusculatur, niemals jedoch die Atem- oder Schluckmuskulatur. Auslöser für die Attacken sind zumeist starke Emotionen, wie Lachen oder Ärger [14, 31]. Die Frequenz der Kataplexien variiert erheblich und erscheint abhängig von den affektiven Stimuli [51].

Zur Erfassung von Kataplexien sind Tagebücher/Protokolle das etablierte Messinstrument und werden von der DGN und der DGSM in ihren Leitlinien sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapiekontrolle der Patienten empfohlen. Neben der Erfassung von Kataplexien sind Tagebücher auch zur Verifizierung von Insomnien und Hypersomnien, der Erfassung des subjektiven Schlafvermögens, der Schlafhygiene und schlafstörender Verhaltensweisen geeignet [4, 14].

Da es sich bei den Kataplexien um ein charakteristisches Symptom der Narkolepsie vom Typ NT1 handelt, wurde die Kataplexie-Rate während der Studie dokumentiert. Um das Auftreten von Kataplexie-Attacken zu erfassen, wurden die Patienten mit Narkolepsie mit Kataplexie

angewiesen, ein Kataplexie-Tagebuch zu führen. Darin sollten täglich alle Kataplexie-Attacken im 12-wöchigen Zeitraum während der Einnahme des Studienmedikamentes und mindestens 7 Tage vor Baseline aufgezeichnet werden.

In der Studie 14-002 erfolgte die Erfassung der Kataplexie-Attacken pro Analyse-Periode (Baseline, Woche 1, Wochen 2-4, Wochen 5-8, und Wochen 9-12). Die Änderung der mittleren und medianen Anzahl an Kataplexie-Attacken von der Baseline zu jeder Analyseperiode wurde zusammengefasst und die Behandlungsdifferenz im Vergleich jeder Behandlungsgruppe zu Placebo berechnet.

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 [52, 53]. 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 $\alpha = 0.87$), und seine Effektgrößen sowie die Unterschiede vor und nach der Behandlung sind stark mit der längeren Version korreliert [54].

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 [52]. Billings 2014 zeigt, dass der FOSQ-10 in der Behandlung der OSA mit CPAP eng mit dem SF-36 korreliert. Die Korrelation mit der ESS ist ebenso signifikant, aber weniger stark ausgeprägt. Als MID wird 1 SEM (standard error of measurement) vorgeschlagen [55, 56]

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 Ankerbasierter Methoden und verteilungsbasierter Methoden klinisch relevante Veränderungen des FOSQ-10 bestimmt [57] Als MID wird eine Veränderung des FOSQ-10 zwischen 1,7 und 2,0 vorgeschlagen. Dabei wurden als Anker der PGIC und der CGIC verwendet [49].

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 [58]. Er ist als Messinstrument insgesamt weltweit etabliert und findet in den unterschiedlichsten Fachbereichen der Medizin Anwendung [59]. In mehreren Studien zur Bewertung der Lebensqualität von Narkolepsie-Patienten wurde dieses Messinstrument bereits eingesetzt [60-65]. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-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 [66]. 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 [67, 68].

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 [66].

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 [69].

Die Validierung des EQ-5D wurde in verschiedenen Patientengruppen vorgenommen [66]. 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" [70].

Operationalisierung

In der Studie 14-002 wurde die Version EQ-5D-5L 2.0 verwendet und 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 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 unter Verwendung des 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 mit Kataplexie beschränken sich auf die im Studienbericht prädefinierte Population der Patienten mit 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 mit Kataplexie die Zielpopulation. 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 mit Kataplexie durchgeführt wurden, basieren, wenn nicht anders angegeben, auf dem stratifizierten Teil der Probanden mit 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 mit 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 erfolgen⁵. 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 Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden. 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 verwendet⁶ 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 Heterogenität⁷ 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).

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.

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.

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.

Für den indirekten Vergleich von Solriamfetol gegenüber Natriumoxybat wurden zwei Studien zu Natriumoxybat herangezogen. Die Studien zu Natriumoxybat OMC-SXB-15 und OMC-SXB-22 sind aus medizinischen Gründen (Patientengruppen, Indikation) und aus methodischen Gründen (Behandlungsdauer, Operationalisierung der Endpunkte) ausreichend vergleichbar. Die verwendete Dosis von Natriumoxybat unterscheidet sich. In der Studie OMC-SXB-22 wurde die Behandlung von SXB mit Placebo verglichen. Im Studienarm mit SXB wurde mit einer Startdosis von 6 g SXB über 4 Wochen begonnen und die Studie anschließend mit 9 g SXB über weitere 4 Wochen fortgeführt. In der Studie OMC-SXB-15 wurden die Dosierungen 4,5 g, 6 g und 9 g SXB mit Placebo über die Dauer von 8 Wochen verglichen. Dementsprechend ergibt sich nur für die Dosierung 9 g SXB aus OMC-SXB-15 und dem SXB-Studienarm 9 g aus der Studie OMC-SXB-22 eine ausreichende Vergleichbarkeit der Dosierung für eine Meta-Analyse.

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 und der Inverse-Varianz Methode für kontinuierliche Endpunkte [71]. Für dichotome Endpunkte wurde der aggregierte Therapieeffekt mittels des Relativen Risikos ermittelt. Bei Vierfeldertafeln mit einer Nullzelle wurde dem empfohlenen Vorgehen gefolgt, zu 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 mit 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 mit 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 Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ 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 ist¹².

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). [72-75] 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 potentiellen 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. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glennon 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.

Die systematische Literaturrecherche identifizierte für die Teilpopulation Narkolepsie mit Kataplexie keine direkt vergleichenden Studien zwischen dem zbAM Solriamfetol und dem Vergleichswirkstoff Natriumoxybat; es existieren auch keine direkt vergleichenden Studien zu Pitolisant. Die Auswertungen zum Zusatznutzen von Solriamfetol müssen daher auf Basis adjustierter indirekter Vergleiche nach Bucher 1997 vorgenommen werden [27]. Dazu wurden für die Wirksamkeitsendpunkte anhand der Ergebnisse der Studien die jeweiligen Effektmaße der Behandlung vs. Placebo der einzelnen Studien herangezogen und über den Brückenkompator 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.

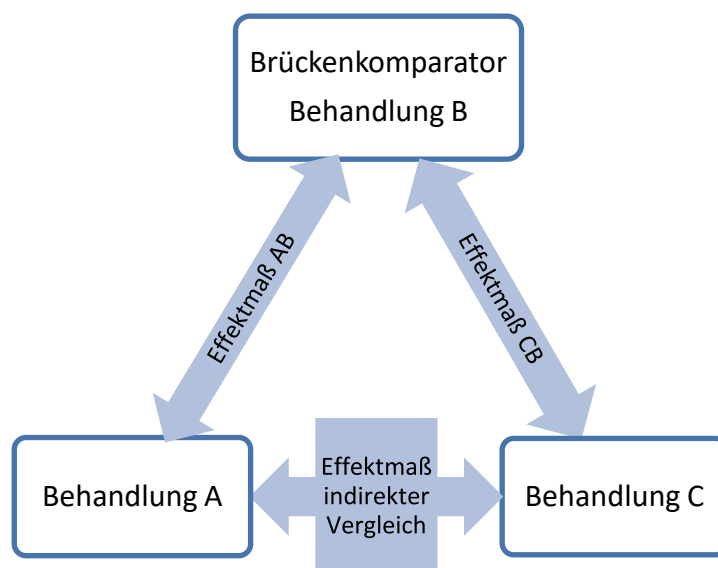


Abbildung 4.2-1: Struktur des indirekten Vergleichs nach Bucher et al. 1997.

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

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

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

$$(3) \text{KI}_{95\%} (\ln \text{RR}_{\text{ind}}) = \ln \text{RR}_{\text{ind}} \pm 1,96 * (\text{Var}[\ln \text{RR}_{\text{ind}}])^{0,5}$$

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

Vor Durchführung des indirekten Vergleichs wurde bei Vorliegen mehrerer Studien eine Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien durchgeführt. Die Heterogenität der eingeschlossenen Studien wurde mithilfe statistischer Tests und entsprechend adäquaten Heterogenitätsmaßen vorgenommen (siehe Abschnitt 4.2.5.3)

Es wurde ein indirekter Vergleich zwischen Solriamfetol und Natriumoxybat durchgeführt. Dabei wurden die Vergleiche entsprechend der Dosierungen der Wirkstoffe durchgeführt:

- Solriamfetol 75 mg vs. Natriumoxybat 6 g
- Solriamfetol 150 mg vs. Natriumoxybat 9 g

Der Brückenkomparator ist Placebo.

Aus der Studie OMC-SXB-15 waren für den Endpunkt ESS und MWT ausschließlich Angaben zum Median (min, max) gegeben. Nach Hozo et al. 2015 stellt der Median den besten Schätzer für den Mittelwert dar, wenn eine Gruppengröße von $n \geq 25$ in jeden Studienarm erreicht ist [76]. Daher wurde die berichteten Werte des Medians aus OMC-SXB-15 für den indirekten Vergleich von SXB vs. Solriamfetol verwendet.

Voraussetzung für die Gültigkeit der zuvor beschriebenen Zusammenhänge ist die Abwesenheit bedeutsamer Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien. Die Vergleiche basieren auf Studien von Jazz Pharmaceuticals, die 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 patientenrelevanten Endpunkte ESS-Score 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 4.3.2.3)

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 4.3-1 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 4.3-1 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.

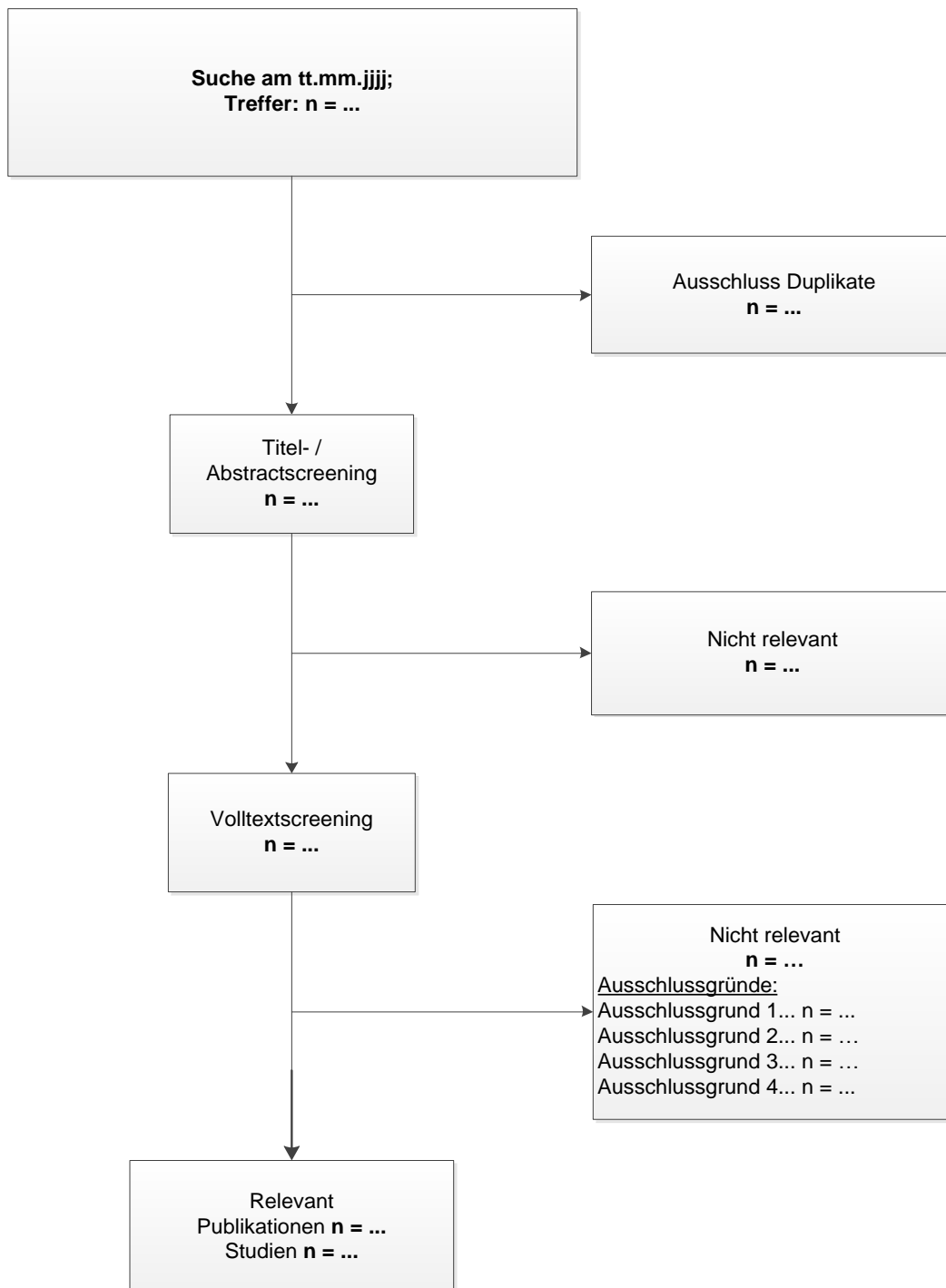


Abbildung 4.3-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suche nach RCTs für den direkten Vergleich

Diese systematische Suche nach RCTs mit dem zbAM Solriamfetol 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 Natriumoxybat oder 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“ [77-80]. 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.

Der vollständige Screening-Prozess ist im PRISMA-Fluss-Diagramm in Abbildung 4.3-3 dargestellt.

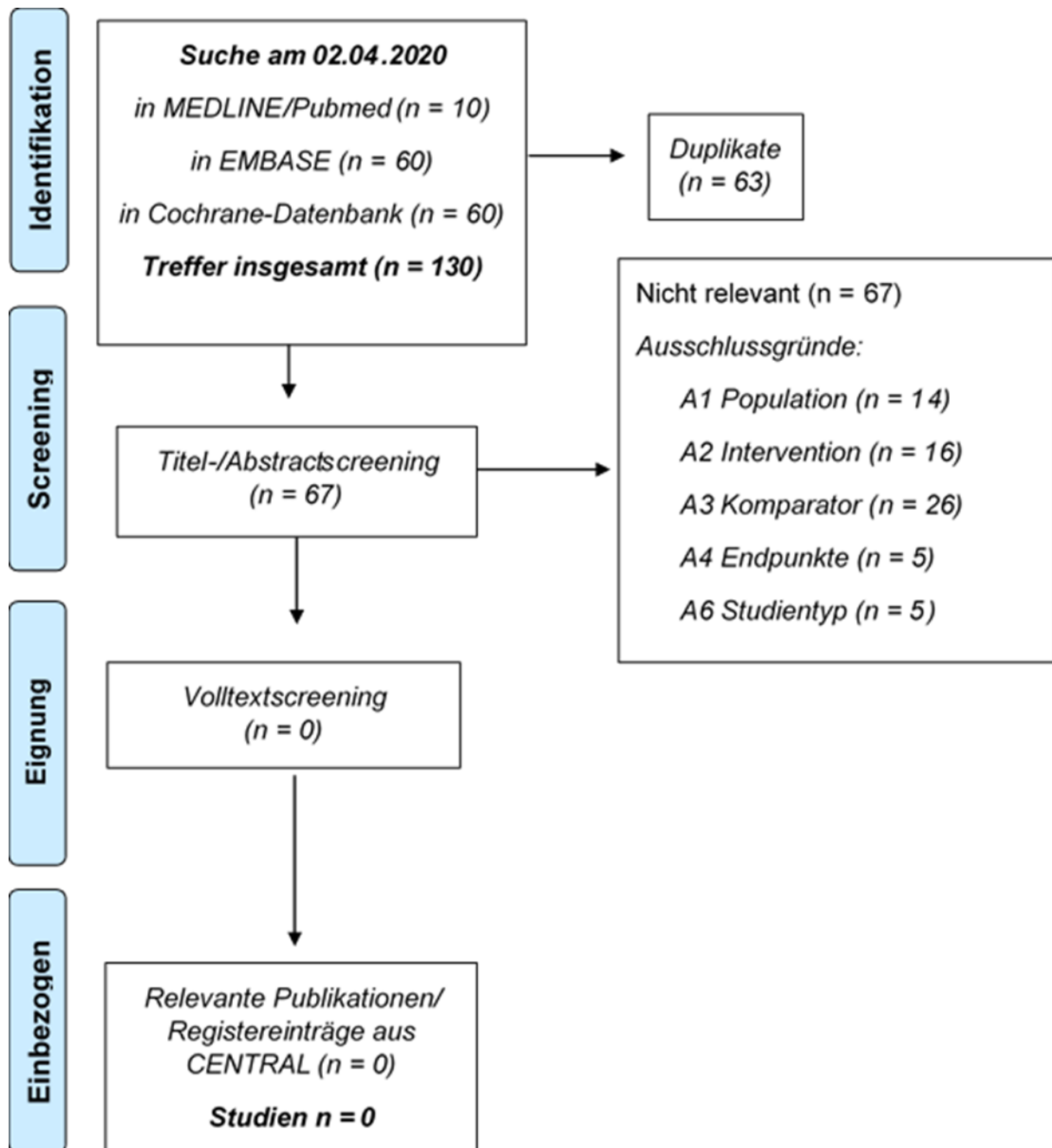


Abbildung 4.3-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Solriamfetol für den direkten Vergleich

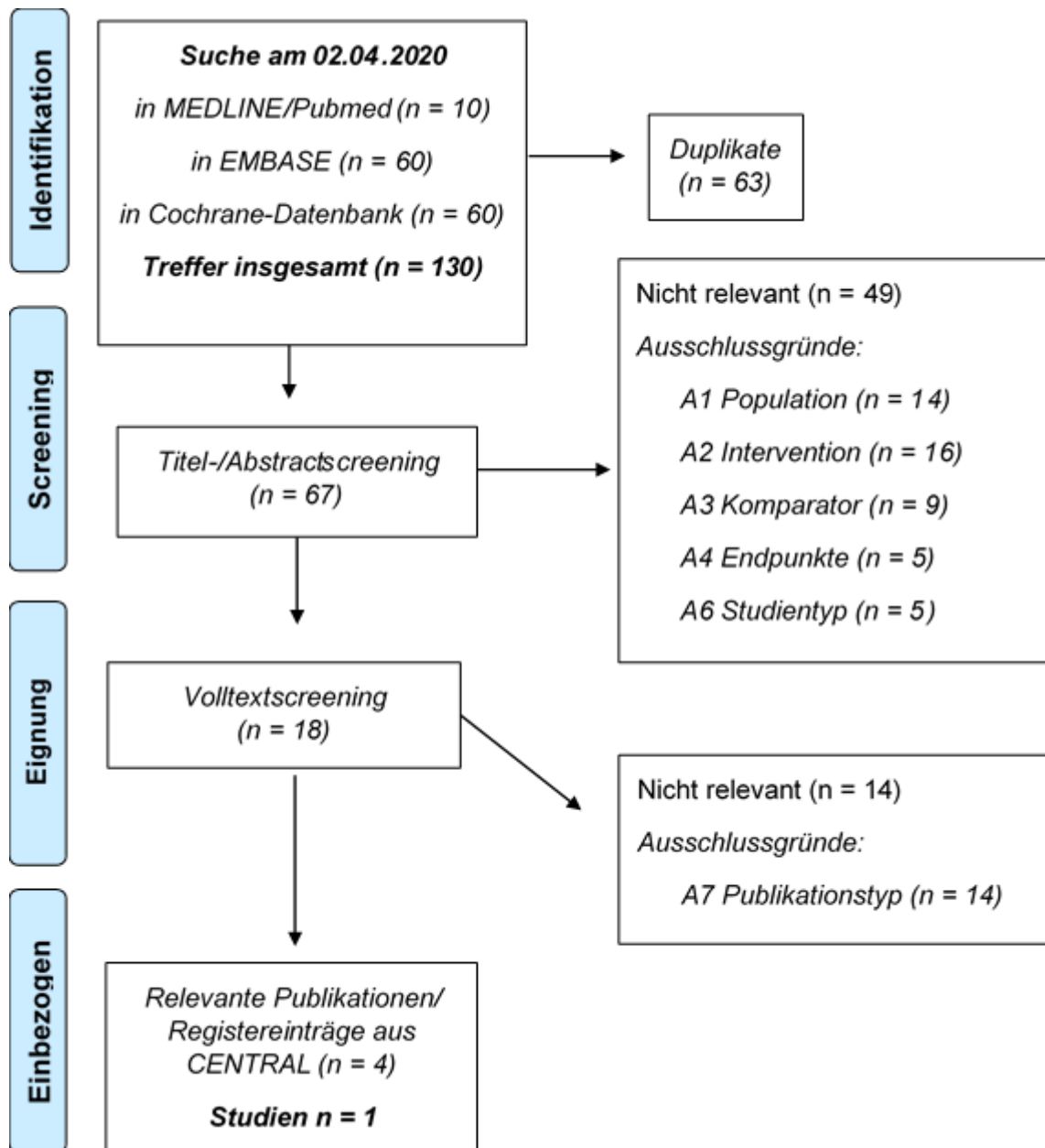


Abbildung 4.3-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Solriamfetol für den indirekten Vergleich

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 4.3-1) 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 Datenportal der EMA durchsucht.

Es wurden keine Studien für einen indirekten Vergleich von Solriamfetol mit der zVT Natriumoxybat 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 Brückenkompator Placebo durchzuführen. Die Ergebnisse zu den Recherchen zur zVT sind im Abschnitt 4.3.2.1.1.3 dokumentiert.

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
14-002	clinicaltrials.gov [NCT02348593] [81] Who ICTRP [NCT02348593] [82] [EUCTR2014-005487-15] [83] EU-CTR [EUCTR2014-005487-15] [84] PharmNet.Bund [2014-005487-15] [85]	ja	ja [77-80]	abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>EU-CTR: EU Clinical Trials Register, WHO-ICTRP: World Health Organization-International Clinical Trials Registry Platform</p>				

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 4.3-1) 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 Website 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 Website 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 und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
14-002	Ja	Ja	Nein	Ja [2]	ja [77, 78, 81-85]	ja [79, 80]
<p>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 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Website des G BA.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. 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/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; 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> <ul style="list-style-type: none"> 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> <ul style="list-style-type: none"> 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

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

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<ul style="list-style-type: none"> • 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 <p><u>Sicherheit/Verträglichkeit</u> während der gesamten Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p><u>Weitere Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesundheitszustand mit EuroQoL (EQ-5D-5L):

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

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<ul style="list-style-type: none"> ○ 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

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

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 • 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 <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p>

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

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<ul style="list-style-type: none"> • 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

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

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	<u>Woche 1-12:</u> JZP-110 75 mg, oral, QD	<u>Tag 1-3:</u> Anfangsdosis: 75 mg JZP-110, oral, QD <u>Tag 4-Woche 12:</u> Erhaltung: JZP-110 150 mg, oral, QD	<u>Tag 1-3:</u> Anfangsdosis: 150 mg JZP-110, oral, QD <u>Tag 4-Woche 12:</u> Erhaltung: JZP-110 300 mg, oral, QD	<u>Woche 1-12:</u> 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: Population der Probanden mit Kataplexie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Baseline Charakteristikum	14-002		
	Placebo	75 mg JZP-110	150 mg JZP-110
N	29	31	27
Mittleres Alter (SD) in Jahren	39,3 (16,99)	36,0 (11,37)	37,9 (12,69)
Geschlecht, n (%)			
Männlich	10 (34,5)	11 (35,5)	9 (33,3)
Weiblich	19 (65,5)	20 (64,5)	18 (66,7)
Abstammung, n (%)			
Indianer/Alaska Ureinwohner	0	0	0
Asiatisch	0	0	1 (3,7)
Afroamerikanisch	4 (13,8)	6 (19,4)	1 (3,7)
Pazifikinsulaner	0	0	0
Weiß	25 (86,2)	25 (80,6)	24 (88,9)
Mehrere	0	0	1 (3,7)
Ethnische Herkunft, n (%)			
Hispanisch oder Latino	1 (3,4)	2 (6,5)	1 (3,7)
Nicht hispanisch oder Latino	28 (96,6)	29 (93,5)	26 (96,3)
Region, n (%)			
Nordamerika	22 (75,9)	19 (61,3)	18 (66,7)
Europa	7 (24,1)	12 (38,7)	9 (33,3)
Mittlerer BMI in kg/m ² (SD)	29,20 (6,249)	28,40 (4,737)	28,18 (6,641)
Mittlere Schlaf-Latenzzeit in min, n			
n	28	30	26
Mittelwert (SD)	4,36 (5,055)	6,43 (5,786)	7,79 (6,164)
Median (min, max)	2,81 (0,3, 24,6)	4,75 (0,3, 21,9)	6,63 (0,0, 22,4)
ESS-Gesamtscore, n			
n	29	31	27
Mittelwert (SD)	18,2 (3,01)	18,1 (3,20)	17,4 (4,02)
Median (min, max)	18,0 (13, 24)	18,0 (11, 24)	18,0 (10, 24)
Baseline CGIs, n (%)			
1=Normal, not at all ill	0	0	0
2=Borderline ill	0	0	0
3=Mildly ill	1 (3,4)	0	2 (7,4)
4=Moderately ill	4 (13,8)	4 (12,9)	7 (25,9)
5=Markedly ill	11 (37,9)	12 (38,7)	10 (37,0)
6=Severely ill	10 (34,5)	13 (41,9)	8 (29,6)
7=Among the most extremely ill patients	3 (10,3)	2 (6,5)	0

BMI = Body-Mass-Index, CGIs = Clinical Global Impression of severity, ESS = Epworth Sleepiness Scale, n = Anzahl, 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.

Das Design der Studie wird in Tabelle 4.6-3 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-III-Studie in 4 parallelen Gruppen mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1 (75 mg, 150 mg, 300 mg 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 exzessiver Tagesschläfrigkeit leiden ($ESS \geq 10$) 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-Wiederaufnahmehemmer (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 klinischen 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. Es erfolgte eine Stratifizierung nach An- oder Abwesenheit von Kataplexie.

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

In Abbildung 4.3-4 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 randomisiert wurden zu der 300 mg-Dosis 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.

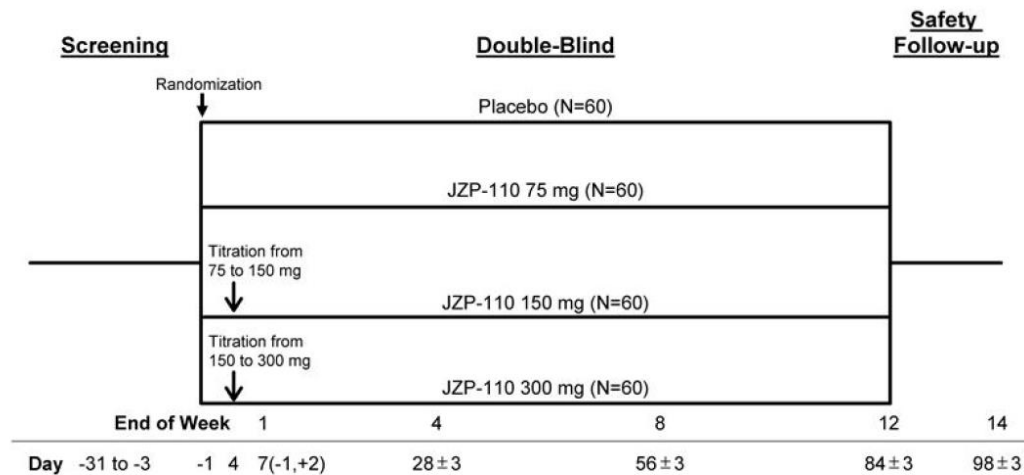


Abbildung 4.3-4: Design der Studie 14-002

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 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.

Zur Bewertung der Wirksamkeit wurden als primäre Endpunkte 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 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 (SaO₂) und des SaO₂-Mittelwerts von Baseline bis Woche 4 und Woche 12

Statistische Analysen

Gemäß SAP wurde zur Bewertung der primären Zielkriterien paarweise Behandlungsdifferenzen 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 $\alpha = 0,05$ 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.

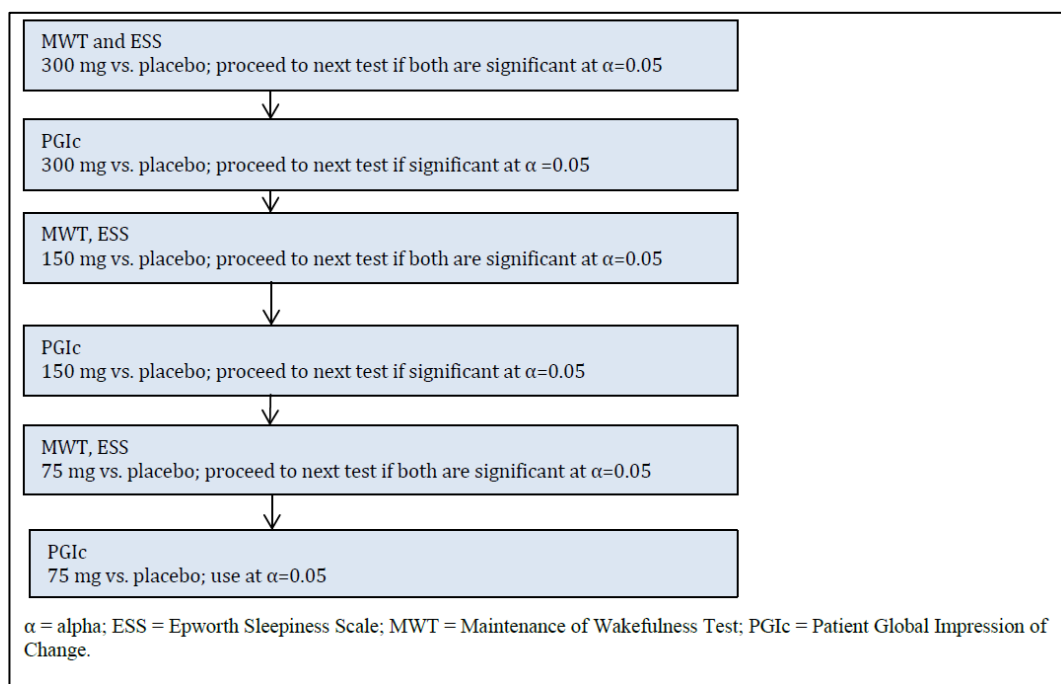


Abbildung 4.3-5: Hierarchische Testsequenz

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 Vergleiche 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 4.6-3 im Anhang 4-E 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

Die demographischen Charakteristika und Patientencharakteristika der Population der Narkolepsie Patienten mit Kataplexie sind in Tabelle 4.3-8 dargestellt. Die demographischen Daten der Patienten der mITT-Population zeigen, dass die Probanden in den verschiedenen Gruppen etwa gleich alt, im Durchschnitt zwischen 34 und 38 Jahre alt, waren. Das Geschlechterverhältnis war in allen Gruppen zugunsten des weiblichen Geschlechts verschoben. Bei einem mittleren BMI (SD) von $29,2\pm 6,25$ (Placebo) bzw. $28,40\pm 4,74$ (JZP-110 75 mg), $28,18\pm 6,64$ (JZP-110 150 mg) waren die meisten Patienten übergewichtig. Die überwiegende Mehrzahl der Studienteilnehmer war weiß (CSR 14-002 Tabelle 14.1.5.2a).

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 (75 mg JZP-110 und 150 mg JZP-110) lag die durchschnittliche Schlaf-Latenzzeit (SD) mit $6,43\pm 5,79$ Minuten bzw. $7,79\pm 6,17$ Minuten im Vergleich zu Placebo ($4,36\pm 5,06$ Minuten) leicht höher. Der ESS-Gesamtscore ist in den verschiedenen Behandlungsgruppen mit einem durchschnittlichen Wert von 18,2 (Placebo), 18,1 (JZP-110 75 mg) und 17,4 (JZP-110 150 mg) vergleichbar. Der patienten-bewertete ESS-Score dient zusammen mit der klinisch relevanten Bewertung der Schlaf-Latenzzeit mittels MWT der Bewertung der Tagesschläfrigkeit. Entsprechend den diagnostischen Kriterien im ICSD-3 ist ab einem ESS-Score von > 10 von einer exzessiven Tagesschläfrigkeit auszugehen [13]. Die schwerwiegende Symptomatik der EDS weisen die Probanden der Studie mit einem durchschnittlichen Score von ESS > 17 eindeutig auf.

Probanden mit Kataplexie waren in allen Behandlungsgruppen in einem Verhältnis von ca. 1:1 vertreten. Eine Bewertung der Krankheitsschwere zu Baseline erfolgte durch den Prüfarzt

mittels Clinical Global Impression of Severity (CGIs). Die Bewertung der Krankheitsschwere mittels Clinical Global Impression of Severity zeigte, dass die meisten Probanden mit Kataplexie mit “markedly ill“ bewertet wurden (30,0-38,7 %). Der Prozentsatz an Probanden in „severely ill“ (23,3-41,9 %) unterschied sich in den Behandlungsgruppen leicht und fiel etwas höher aus als in der Gesamtpopulation. Insgesamt ergibt sich für die krankheitsspezifischen Charakteristika der Probanden in den vier Behandlungsarmen eine hohe Ähnlichkeit. Es kann von einer Vergleichbarkeit der Patienten in den verschiedenen Behandlungsarmen ausgegangen werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie 14-002 wurde in Nordamerika und Europa durchgeführt. Der Hauptanteil der Population Narkolepsie mit Kataplexie (mITT-Population) kam aus Nordamerika (75,9 % in der Placebo-Gruppe, 61,3 % 75 mg JZP-110 bzw. 66,7 % 150 mg JZP-110). 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.

4.3.1.2.2 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 4.3-9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
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.

Population der Narkolepsie-Patienten mit 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 mit 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 mit 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 4.3-10: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
14-002	nein	<ul style="list-style-type: none"> • ESS-Score • Schlaf-Latenzzeit mittels MWT • CGIc • PGIcc • Anzahl Kataplexie-Attacken 	<ul style="list-style-type: none"> • FOSQ-10 • EQ-5D • SF-36v2: 8-Domänen-Scores, der PCS-Scores und der MCS-Scores 	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate aller UEs (TEAEs) • schwerwiegende UEs (SUEs) • 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
<p>FOSQ-10 = Functional Outcome of Sleep Questionnaire, MWT = Maintenance of Wakefulness Test, ESS = Epworth Sleepiness Scale, PGIc = Global Impression-Change, PCS = Physical Component Summary, MCS = Mental Component Summary, TEAE = treatment emergent adverse events; UE = Unerwünschtes Ereignis</p>				

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 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 4.3-11: Operationalisierung von Veränderung des ESS-Gesamtscore

Studie	Operationalisierung
14-002	<p>Beim ESS handelt es sich um einen validierten, patientenrelevanten Endpunkt [35-39]. Die ESS basiert auf einem Fragebogen mit acht Fragen, mit dem die Wahrscheinlichkeit gemessen wird, in verschiedenen Alltagssituationen unfreiwillig einzunicken oder einzuschlafen [34]. 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 [35, 36]. Bei den 8 Alltagssituationen handelt es sich um: 1) im Stuhl sitzen und lesen, 2) beim Fernsehen, 3) inaktiv bei einer Veranstaltung sitzend (Kino, Theater, Treffen), 4) als Mitfahrer im Auto oder in öffentlichen Verkehrsmitteln für mindestens 1 Stunde ohne Pause, 5) beim Hinlegen nachmittags, 6) während einer Unterhaltung, 7) beim Sitzen nach dem Mittagessen, 8) in einem Auto, welches für ein paar Minuten an der Ampel hält.</p> <p>Definitionen</p> <p>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</p>

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 im CSR 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 Behandlungsdifferenzen zwischen den zwei 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: 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 Population der Probanden mit 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.

Responder-Analyse

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 $ESS \leq 10$ 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 4.3-12: 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 $ESS \leq 10$ Punkten adäquat validiert und allgemein akzeptiert ist [39]. 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

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

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

Die primäre Analyse wurde mit der mITT Population durchgeführt. Der ESS-Gesamtscore (SD) war zu Baseline zwischen den drei Behandlungsgruppen der Population der Probanden mit Kataplexie mit 18,2 (3,01) für Placebo, 18,1 (3,20) für 75 mg JZP-110 und 17,4 (4,02) für die 150 mg JZP-110 Gruppe vergleichbar (siehe Tabelle 4.3-13). Die Primäranalyse der Daten mittels MMRM zeigte in den verschiedenen JZP-110 Behandlungsgruppen im Vergleich zu Placebo eine dosisabhängige Verbesserung des ESS-Wertes zwischen Baseline und Woche 12, die eine Reduktion der exzessiven Schläfrigkeit indiziert (siehe Tabelle 4.3-13). Die Differenz (LSM) war in der Population der Probanden mit Kataplexie mit einer Dosis von 150 mg mit - 3,7 (95 % KI -6,4, -1,1) statistisch signifikant ($p = 0,0057$). In der Dosisgruppe 75 mg JZP-110 ergab sich im Vergleich zu Placebo eine Differenz von -1,3 (95 % KI -3,9, 1,3).

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

Tabelle 4.3-13: Veränderung des ESS-Gesamtscore von Baseline zu Woche 12 aus der Studie 14-002 (Primäre Analyse, mITT-Population, Probanden mit 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	18,2 (3,01)	18,0 (13, 24)	26	16,3 (5,44)	16,5 (6, 23)	26	-2,0 (4,19)	-1,5 (-11, 7)	-1,8 (0,93)		
75 mg JZP-110 (N=31)	31	18,1 (3,20)	18,0 (11, 24)	25	15,3 (5,72)	16,0 (4, 23)	25	-3,0 (5,73)	0,0 (-17, 4)	-3,1 (0,94)	-1,3 (-3,9, 1,3)	0,3392
150 mg JZP-110 (N=27)	27	17,4 (4,02)	18,0 (10, 24)	26	11,9 (5,71)	12,5 (2, 22)	26	-5,6 (4,58)	-5,0 (-15, 0)	-5,6 (0,95)	-3,7 (-6,4, -1,1)	0,0057

^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, Placebo-Schätzer basieren auf der Primäranalyse, anstatt der explorativen Analyse (Placebo vs, kombiniertes JZP-110).

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 der mITT-Population Population der Probanden mit Kataplexie (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 für die Population der Probanden mit Kataplexie durchgeführt. In der Analyse konnte eine Abnahme des ESS-Scores im Vergleich zu Placebo in allen JZP-110 Behandlungsgruppen bereits nach einwöchiger Behandlung detektiert werden (siehe Tabelle 4.3-14). Dabei erreichte die Behandlungsgruppe mit 150 mg JZP-110 mit einer Differenz (LSM) von -2,5 (95 % KI -5,0, -0,0, $p = 0,0475$) bereits nach einer Woche eine signifikante Verbesserung des ESS-Scores, welcher an Woche 4 mit -3,4 (95 % KI -6,0, -0,9) und Woche 8 mit -3,2 (95 % KI -5,6, -0,7) 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 4.3-6) geringe numerische Differenzen.

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

Tabelle 4.3-14 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 mit Kataplexie).

Zeitpunkt/ Behandlung	Beobachtete Werte			Veränderung zu 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	15,7 (4,90)	18,0 (5, 22)	29	-2,4 (3,16)	-2,0 (-9, 3)	-2,4 (0,88)		
75 mg JZP-110 (N=31)	31	14,9 (5,79)	16,0 (4, 24)	31	-3,2 (5,46)	-1,0 (-15, 5)	-3,2 (0,85)	-0,8 (-3,2, 1,6)	0,5162
150 mg JZP-110 (N=27)	27	12,6 (4,77)	12,0 (3, 23)	27	-4,8 (4,89)	-5,0 (-16, 4)	-4,9 (0,91)	-2,5 (-5,0, 0,0)	0,0475
Woche 4									
Placebo (N=29)	27	16,2 (5,63)	19,0 (6, 24)	27	-2,0 (3,78)	-1,0 (-10, 4)	-2,0 (0,89)		
75 mg JZP-110 (N=31)	25	15,9 (5,12)	16,0 (5, 23)	25	-2,4 (4,92)	-1,0 (-14, 4)	-2,5 (0,90)	-0,6 (-3,1, 1,9)	0,6409
150 mg JZP-110 (N=27)	26	12,1 (6,19)	13,0 (1, 23)	26	-5,4 (5,49)	-5,0 (-16, 7)	-5,4 (0,92)	-3,4 (-6,0, -0,9)	0,0088
Woche 8									
Placebo (N=29)	27	16,0 (5,08)	17,0 (4, 23)	27	-2,3 (3,56)	-1,0 (-10, 2)	-2,2 (0,87)		
75 mg JZP-110 (N=31)	25	15,5 (5,72)	17,0 (1, 23)	25	-2,8 (5,52)	-1,0 (-16, 4)	-2,9 (0,88)	-0,7(-3,2, 1,7)	0,5645
150 mg JZP-110 (N=27)	26	12,2 (5,61)	14,0 (3, 23)	26	-5,3 (3,82)	-5,0 (-13, 0)	-5,3 (0,89)	-3,2 (-5,6, -0,7)	0,0124
<p>^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.</p> <p>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</p> <p>Fett gedruckt = signifikanter Unterschied</p> <p>Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.2.2.1.1 und Tabelle 14.2.2.2.1</p>									

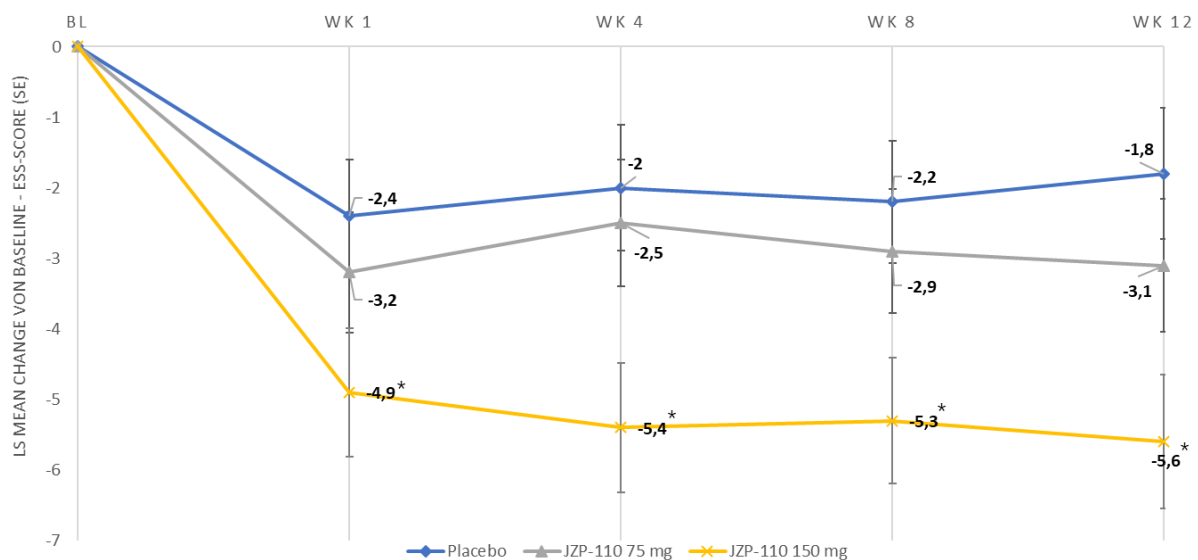


Abbildung 4.3-6: ESS-Gesamtscore an Woche 1,4,8 und 12 (mITT-Population, Population mit Kataplexie)

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 4.3-15 und Abbildung 4.3-7 ist die post hoc abgeleitete Responder Analyse zur Ermittlung des Prozentsatzes der Probanden, welche einen ESS Score ≤ 10 erzielen konnten, dargestellt. Ein ESS Wert ≤ 10 liegt im Normbereich eines Gesunden. Somit haben Patienten, welche nach Woche 12 einen ESS ≤ 10 aufweisen, den Normbereich erreicht. Zu Woche 1 berichten Patienten in allen Behandlungsgruppen dosisabhängig über eine Verbesserung des ESS-Scores. In der Placebo Gruppe erzielen zu Woche 1 20,7 % einen ESS Score ≤ 10 , in der 75 mg JZP-Gruppe 25,8 % und in der 150 mg JZP-110 Gruppe 29,6 %. Zu Woche 12 (siehe auch Abbildung 4.3-7) erzielten 19,2 % in der Placebo Gruppe, 20 % in der 75 mg JZP-110 Gruppe und 38,5 % in der 150 mg JZP-110 ESS Scores ≤ 10 . Zu keinem Zeitpunkt ist in der 75 mg oder auch der 150 mg JZP-110 Behandlungsgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo zu verzeichnen. Der ESS-Baseline-Wert lag in der 75 mg JZP-110 Gruppe bei 18,1 Punkten (SD 3,20), in der 150 mg JZP-110 Gruppe bei 17,4 Punkten (SD 4,02) und in der Placebo Gruppe bei 18,2 Punkten (SD 3,01). Für die Narkolepsie-Population mit hohen ESS-Ausgangswerten erreicht unter Solriamfetol 150 mg ein doppelt so hoher Anteil an Patienten normale ESS-Werte im Vergleich zu Placebo. Während der Unterschied in der Veränderung des ESS signifikant ist (siehe statistisch signifikante Werte ab Woche 4 in der 150 mg JZP-110 Gruppe - Responder Analysen PGIC), ist die Population der

Responderanalyse (ESS-Werte ≤ 10) nicht groß genug, um statistische Signifikanz zu erzielen. Dennoch sind die Unterschiede zwischen Solriamfetol und Placebo offensichtlich.

Tabelle 4.3-15: Prozentsatz der Probanden, welche zu den Untersuchungszeitpunkten einen ESS Score ≤ 10 erreichen konnten (mITT Population, Population Probanden mit Kataplexie)

Behandlungsgruppe	n	ESS-Werte		Differenz zu Placebo	
		>10 [%]	≤ 10 [%]	% (95 % KI)	p-Wert
Baseline					
Placebo (N = 29)	29	29 (100,0)	0		
75 mg JZP-110 (N = 31)	31	31 (100,0)	0		
150 mg JZP-110 (N = 27)	27	26 (96,3)	1 (3,7)		
Woche 1					
Placebo (N = 29)	29	23 (79,3)	6 (20,7)		
75 mg JZP-110 (N = 31)	31	23 (74,2)	8 (25,8)	5,1 (-16,21, 26,44)	0,6396
150 mg JZP-110 (N = 27)	27	19 (70,4)	8 (29,6)	8,9 (-13,73, 31,61)	0,4401
Woche 4					
Placebo (N = 29)	27	22 (81,5)	5 (18,5)		
75 mg JZP-110 (N = 31)	25	21 (84,0)	4 (16,0)	-2,5 (-23,04, 18,00)	0,8104
150 mg JZP-110 (N = 27)	26	15 (57,7)	11 (42,3)	23,8 (-0,20, 47,77)	0,0593
Woche 8					
Placebo (N = 29)	27	23 (85,2)	4 (14,8)		
75 mg JZP-110 (N = 31)	25	21 (84,0)	4 (16,0)	1,2 (-18,46, 20,83)	0,9058
150 mg JZP-110 (N = 27)	26	17 (65,4)	9 (34,6)	19,8 (-2,87, 42,47)	0,0940
Woche 12					
Placebo (N = 29)	26	21 (80,8)	5 (19,2)		
75 mg JZP-110 (N = 31)	25	20 (80,0)	5 (20,0)	0,8 (-21,03, 22,57)	0,9449
150 mg JZP-110 (N = 27)	26	16 (61,5)	10 (38,5)	19,2 (-4,84, 43,30)	0,1259

N = Anzahl der Probanden in der Behandlungsgruppe; n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am jeweiligen Besuch

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

¹ p-Werte sind nominal, Berechnung mittels Chi-Quadrat Test.

Quelle: 14-002 Zusatzanalyse ESS Responder Population mit Kataplexie

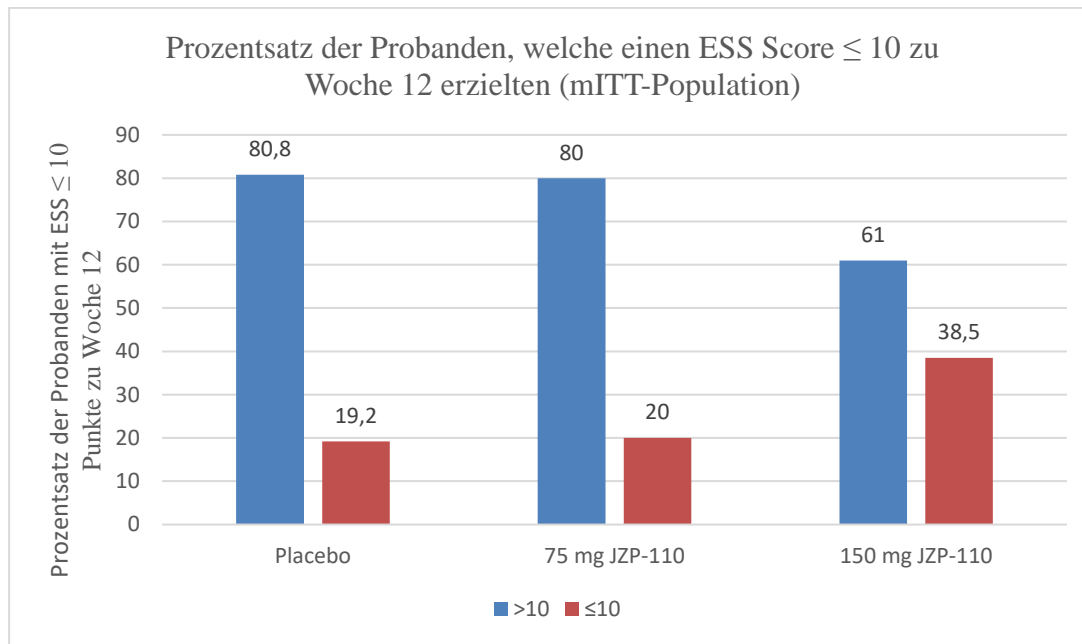


Abbildung 4.3-7: Responder-Analyse zur Ermittlung des Prozentsatzes der Probanden, welche einen ESS Score ≤ 10 zu Woche 12 erzielten (mITT-Population)

Zusammenfassung

Insgesamt zeigt sich für die Dosierungen 75 mg und 150 mg für die Population der Narkolepsie Patienten mit Kataplexie eine Verbesserung der ESS Werte nach 12 Wochen Behandlung. Die 75 mg Dosierung zeigt mit -1,3 Punkten (95 % KI -3,9, 1,3; $p = 0,3392$) keine statistisch signifikanten Veränderungen gegenüber Placebo. Für die Dosierung 150 mg Solriamfetol zeigt sich nach 12 Wochen Behandlung eine statistisch signifikante Verbesserung der Tagesschläfrigkeit. Im Vergleich zu Placebo beträgt die Verbesserung -3,7 Punkte (95 % KI - 6,4, -1,1; $p = 0,0057$). Damit wird mit der 150 mg Dosis die MID von 3 Punkten erreicht, die als klinisch relevante Grenze validiert worden ist [48, 86]. 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 - 2,5 (95 % KI -5,0, 0,0, $p = 0,0475$)). Die Responder-Analyse zeigt, dass 20 % der Probanden mit 75 mg JZP-110 und 38,5 % der Probanden mit 150 mg JZP-110 in Woche 12 ESS Werte ≤ 10 erreichen und somit im Normbereich liegen.

4.3.1.3.1.2 Schlaflatenzzeit mittels MWT– RCT

Tabelle 4.3-16: Operationalisierung von Schlaflatenzzeit mittels MWT

Studie	Operationalisierung
14-002	<p>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 [13, 43, 44]. Beim MWT wird grundsätzlich angenommen, dass bei Hypersomnien nicht die Einschlaffähigkeit sondern die Wachbleibefähigkeit für den Patienten von Bedeutung ist [4] 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 [5]. 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 [5, 46]. 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 [5].</p> <p>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 Bettkissenaufgabe (Polsterkissen), so dass der Hals nicht unangenehm gebeugt oder gestreckt wurde, gesetzt [5]. 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.</p> <p>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.</p> <p>Definitionen</p> <p>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</p>

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 paarweise Behandlungsdifferenzen 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 Analyseverfahren qualitativ zu bewerten. Das ANCOVA-Modell bezieht den Effekt für die Behandlung als festen Effekt und den Ausgangswert des Wirksamkeitseinkendpunkts 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 Wirksamkeitseinkendpunkte 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 mit 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-Stratifizierungs-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 4.3-17: 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 Verzerrungspotential 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 dem Umgang 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 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 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 [5]. Der MWT wird unter experimentellen Bedingungen erhoben und wird vom Patienten individuell wahrgenommen.

Für den Endpunkt Änderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit werden folgende Analysen für die Population der Probanden mit Kataplexie dargestellt:

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

mITT-Analyse

Die MMRM-Analyse des Endpunktes Veränderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit von Baseline zu Woche 12 wurde mit der mITT-Population der Population der Probanden mit Kataplexie durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen eine Verbesserung zugunsten der JZP-110 Dosisgruppen (siehe Tabelle 4.3-18), mit LSM (SE)-Werten von 1,78 (1,847) Minuten in Placebo, 3,41 (1,893) Minuten in 75 mg JZP-110 und 7,85 (1,914) Minuten in 150 mg JZP-110. Diese Differenz ist im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant für die 150 mg JZP-110 Dosis, mit einer LSM Differenz von 6,07 Minuten (95 % KI 0,74, 11,40; $p = 0,0261$). Der Anstieg der durchschnittlichen Schlaf-Latenzzeit bei der 75 mg JZP-110 Dosis ist im Vergleich zu Placebo gering mit einer LSM von 1,63 Minuten (95 % KI -3,60, 6,86; $p = 0,5383$).

Die primäre MMRM-Analyse des sekundären Endpunktes Veränderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit von Baseline zu Woche 4 zeigt einen dosisabhängigen Anstieg der MWT Schlaf-Latenzzeit in den JZP-110 Behandlungsgruppen: Die Veränderung LSM (SE) von Baseline zu Woche 4 war wie folgt: 3,11 (1,798) Minuten für 75 mg JZP-110, 6,92 (1,825) Minuten für 150 mg JZP-110 sowie 1,74 (1,786) 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 1,37 Minuten (95 % KI -3,64, 6,38; $p = 0,5886$) für 75 mg JZP-110 und 5,18 Minuten (95 % KI 0,05, 10,3; $p = 0,0477$) für 150 mg JZP-110 (Quelle CSR 14-002, Tabelle 14.2.1.2.1.).

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

Tabelle 4.3-18: Änderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit der ersten vier MWT-Versuche aus der Studie 14-002: Primäranalyse (mITT-Population, Population Probanden mit 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)	28	4,36 (5,055)	2,81 (0,3, 24,6)	26	5,99 (7,735)	3,19 (0,3, 31,0)	26	1,79 (6,031)	0,19 (-3,4, 26,9)	1,78 (1,847)		
75 mg JZP-110 (N=31)	30	6,43 (5,786)	4,75 (0,3, 21,9)	24	11,00 (11,328)	6,19 (0,4, 36,9)	23	3,92 (8,656)	1,88 (-3,8, 26,7)	3,41 (1,893)	1,63 (-3,60, 6,86)	0,5383
150 mg JZP-110 (N=27)	26	7,79 (6,164)	6,63 (0,0, 22,4)	25	15,56 (13,010)	11,88 (1,4, 40,0)	24	8,06 (10,923)	3,25 (-9,6, 27,6)	7,85 (1,914)	6,07 (0,74, 11,40)	0,0261

^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 Population der Probanden mit Kataplexie führt die Behandlung mit Solriamfetol vs. Placebo dosisabhängig zu einer deutlich verlängerten Schlaflatenzzeit an Woche 12. Die Probanden der 75 mg Dosierungsgruppe verbessern sich um 3,92 min und erreichen eine Schlaflatenz von 11 min (SD 11,328) zu Woche 12. Die Probanden der 150 mg Dosierungsgruppe erreichen nach Woche 12 eine mittlere Schlaflatenz von 15,56 min. Mit einer Veränderung von 6,07 min (95 % KI 0,74, 11,40, $p = 0,0261$) im Vergleich zu Placebo ist die Veränderung der Schlaflatenz in der Dosisgruppe 150 mg JZP-110 statistisch signifikant. 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 4.3-19 Operationalisierung des Endpunktes PGIc

Studie	Operationalisierung
14-002	<p>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.</p> <p>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:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. very much improved 2. much improved 3. minimally improved 4. no change 5. minimally worse 6. much worse 7. very much worse <p>Untersuchungszeitpunkte</p> <p>Der PGIc wurde an Woche 1, 4, 8 und 12 (oder bei vorzeitigem Abbruch) erhoben.</p> <p>Statistische Analyse</p> <p>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</p>

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.

Für die Population der Probanden mit Kataplexie wurde analog zur Primäranalyse eine Analyse des sekundären Endpunktes PGIC im SAP prädefiniert und durchgeführt. Es erfolgte keine Sensitivitätsanalyse.

Im Dossier werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation ergänzend dargestellt und die Ergebnisse der hier relevanten Population der Probanden mit Kataplexie dargelegt.

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 1, 4, 8; Woche 12 / letzte Bewertung). Der Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen erfolgte mit einem Fisher's Exact Test.

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 4.3-20: 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 Endpunktes 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 [48]. 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 dargestellt:

- Primäranalyse zu Woche 12 (mITT-Population, Probanden mit Kataplexie)
- Responder-Analyse (Post-hoc, mITT-Population, Probanden mit Kataplexie)

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

In Tabelle 4.3-21 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 Tabelle 4.3-26) basiert auf der mITT-Population der relevanten Population der Probanden mit Kataplexie. 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 54,8 % und in der 150 mg JZP-110 Gruppe ein Anteil von 77,8 %, während in der Placebo Gruppe lediglich 44,8 % der Probanden eine Verbesserung meldeten. Im Vergleich zu Placebo zeigte sich in der JZP-110 Gruppe mit 150 mg ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,0116$).

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

Tabelle 4.3-21 PGIC – Probanden, die eine Verbesserung zu Woche 12 berichten (Primäranalyse: mITT-Population, Population der Probanden mit 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 – LOCF⁴													
Placebo (N=29)	29	0	5 (17,2)	8 (27,6)	9 (31,0)	2 (6,9)	5 (17,2)	0	29	13 (44,8)	16 (55,2)		
75 mg JZP-110 (N=31)	31	4 (12,9)	7 (22,6)	6 (19,4)	12 (38,7)	2 (6,5)	0	0	31	17 (54,8)	14 (45,2)	10,0 (-15,18, 35,20)	0,4383
150 mg JZP-110 (N=27)	27	4 (14,8)	10 (37,0)	7 (25,9)	3 (11,1)	3 (11,1)	0	0	27	21 (77,8)	6 (22,2)	33,0 (9,00, 56,90)	0,0116
<p>¹Der 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.</p> <p>² Probanden mit Verbesserung schließt alle Probanden die very much improved, much improved and minimally improved berichten.</p> <p>³ P-Werte aus Chi²-Test. Fett gedruckt = signifikanter Unterschied</p> <p>⁴ Fehlende Daten wurden mit der Methode Last observation carried forward (LOCF) ersetzt.</p> <p>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.</p> <p>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</p>													

Responder-Analyse (Population Probanden mit Kataplexie)

In Tabelle 4.3-22 wird die absolute Anzahl und der Prozentsatz der Probanden angegeben, welche mittels PGIC eine (starke bzw. sehr starke) Verbesserung an den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten meldeten. Nach Woche 1 berichteten 17,2 % in der Placebo Gruppe, 35,5 % in der 75 mg JZP-110 Gruppe und 37 % in der 150 mg JZP-110 Gruppe über eine deutliche Verbesserung, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und Placebo vorliegt. In der 75 mg JZP-110 Behandlungsgruppe liegt zu keinem Untersuchungszeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo vor. In der Behandlungsgruppe mit 150 mg JZP-110 liegt ab Woche 4 ein signifikanter Unterschied in der Verbesserung gegenüber Placebo vor. Nach Woche 12 berichteten 17,2 % der Patienten der Placebo Gruppe, 35,5 % der Probanden der 75 mg JZP-110 Gruppe und 51,9 % der Patienten der 150 mg JZP-110 Gruppe (statistisch signifikant mit $p = 0,0063$) über eine starke oder sehr starke Verbesserung mittels PGIC (siehe auch Abbildung 4.3-8).

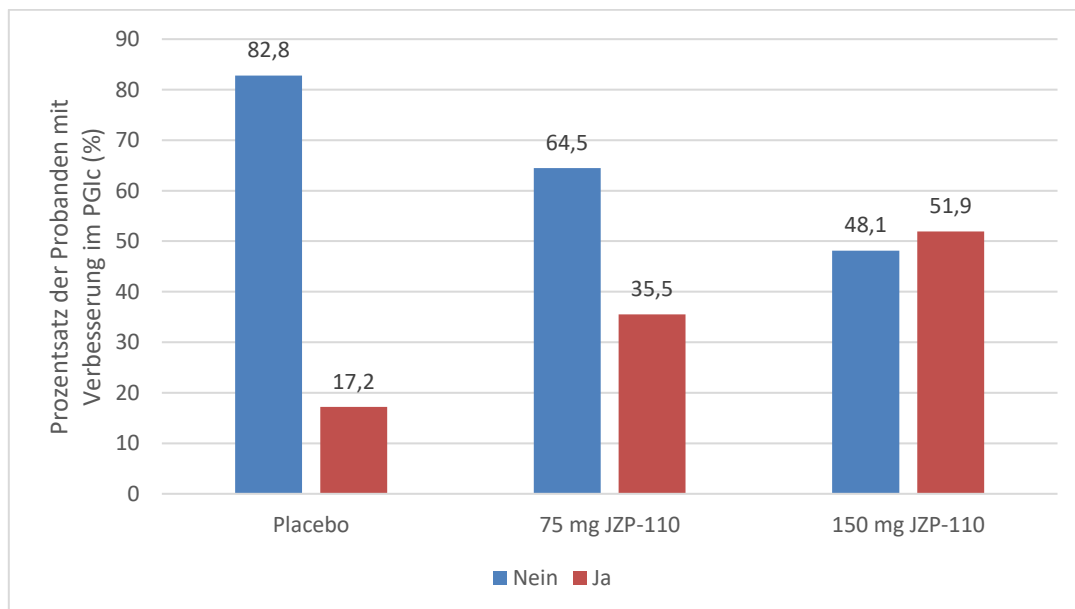


Abbildung 4.3-8: Prozentsatz der Probanden (mITT Population, Population mit Kataplexie), welche an Woche 12 eine klinisch relevante Verbesserung („much improved oder very much improved“) mittels PGIC angaben

Tabelle 4.3-22: Prozentsatz der Probanden, welche zu den Untersuchungszeitpunkten eine Verbesserung mittels PGIC angaben – Responder Analyse (mITT-Population, Population der Probanden mit Kataplexie)

Behandlungs- gruppe	Patienten, welche eine Verbesserung meldeten ^{1,2}			Differenz zu Placebo	
	n	Ja	Nein	% (95 % KI)	p-Wert
Woche 1					
Placebo (N = 29)	29	5 (17,2)	24 (82,8)		
75 mg JZP-110 (N = 31)	31	11 (35,5)	20 (64,5)	18,2 (-3,50, 39,98)	0,1103
150 mg JZP-110 (N = 27)	27	10 (37,0)	17 (63,0)	19,8 (-3,03, 42,62)	0,0946
Woche 4					
Placebo (N = 29)	29	3 (10,3)	26 (89,7)		
75 mg JZP-110 (N = 31)	31	9 (29,0)	22 (71,0)	18,7 (-0,76, 38,13)	0,0705
150 mg JZP-110 (N = 27)	27	10 (37,0)	17 (63,0)	26,7 (5,37, 48,01)	0,0181
Woche 8					
Placebo (N = 29)	29	4 (13,8)	25 (86,2)		
75 mg JZP-110 (N = 31)	31	8 (25,8)	23 (74,2)	12,0 (-7,86, 31,88)	0,2450
150 mg JZP-110 (N = 27)	27	13 (48,1)	14 (51,9)	34,4 (11,71, 57,00)	0,0052
Woche 12					
Placebo (N = 29)	29	5 (17,2)	24 (82,8)		
75 mg JZP-110 (N = 31)	31	11 (35,5)	20 (64,5)	18,2 (-3,50, 39,98)	0,1103
150 mg JZP-110 (N = 27)	27	14 (51,9)	13 (48,1)	34,6 (11,28, 57,94)	0,0063
<p>N = Anzahl Probanden in jeder Behandlungsgruppe; Die Prozentwerte n (%) beziehen sich auf die Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am spezifischen Besuch (n); PGIC= Patient Global Impression of Change.</p> <p>¹Der 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.</p> <p>² Probanden mit Verbesserung schließt alle Probanden die very much improved und much improved berichten</p> <p>³ P-Werte aus Chi²-Test.</p> <p>⁴ Fehlende Daten wurden mit der Methode Last observation carried forward (LOCF) ersetzt.</p> <p>Fett gedruckt = signifikanter Unterschied</p>					
Quelle: 14-002 Zusatzanalyse, Verbesserung mittels PGIC, Population mit Kataplexie					

Zusammenfassung

Die Analysen der Population der Probanden mit Kataplexie zeigen anhand der Primäranalyse eine dosisabhängige Verbesserung im PGIC. Zu Woche 12 berichten 54,8 % der Patienten der 75 mg JZP-110 Gruppe über eine Verbesserung zu Woche 12. Damit ergibt sich numerisch eine Differenz von 10 % zu Placebo (95 % KI -15,18, 35,20). In der 150 mg JZP-110

Behandlungsgruppe berichten 77,8 % über eine Verbesserung zu Woche 12. Mit einer Differenz von 33 % (95 % KI 9,99, 56,90; $p = 0,0116$) zu Placebo ist die Verbesserung in dieser Behandlungsgruppe statistisch signifikant.

Die post-hoc Responderanalyse mit den oberen beiden Kategorien zeigt die klinische Relevanz der Verbesserung. Bereits zu Woche 4 melden 37,0 % der Patienten in der 150 mg JZP-110 Gruppe, 29 % der Patienten in der 75 mg JZP-110 Gruppe eine mindestens starke Verbesserung im PGIC. Mit Placebo erreichen 10,3 % der Patienten eine mindestens starke Verbesserung im PGIC. In der 150 mg JZP-110 Gruppe liegt im Vergleich zu Placebo ein statistisch signifikanter Unterschied vor mit einer Differenz von 26,7 % (95 % KI 5,37, 48,01; $p = 0,0181$). Der Anteil der Probanden, welche eine mindestens starke Verbesserung zu verzeichnen haben, bleibt über die Studiendauer bestehen. Nach Woche 12 berichten 51,9 % über eine klinisch relevante Verbesserung zu Woche 12. In der 75 mg JZP-110 Gruppe steigt der Anteil bis zu Studienende auf 35,5 %.

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 vor allem in der 150 mg JZP-110 Behandlungsgruppe.

4.3.1.3.1.4 Clinical Global Impression of change (CGIc, ergänzend) - RCT

Tabelle 4.3-23: Operationalisierung von CGIc

Studie	Operationalisierung
14-002	<p>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:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. very much improved 2. much improved 3. minimally improved 4. no change 5. minimally worse 6. much worse 7. very much worse <p>Untersuchungszeitpunkte Der CGIc wurde an Woche 1, 4, 8 und 12 (oder bei vorzeitigem Abbruch) erhoben.</p> <p>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 mit Kataplexie durchgeführt.</p>

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

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

Tabelle 4.3-24: 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 bewertet, da es sich beim CGIc um ein objektives, vom 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 [48]. 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 der relevanten Population der Probanden mit Kataplexie werden im Folgenden dargestellt.

In Tabelle 4.3-25 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 zeigt sich bei einem Anteil von 61,3 % der Probanden eine Verbesserung, die etwas geringer ausfällt als bei der 150 mg Gruppe mit 88,9 %. In der Placebo-Gruppe wird lediglich ein Anteil von 48,3 % zu Woche 12 als verbessert wahrgenommen. Im Vergleich der einzelnen JZP-110 Gruppen zu Placebo ergibt sich eine hoch signifikante Differenz zugunsten der JZP-110 Behandlungsgruppe 150 mg ($p = 0,0011$)

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

Tabelle 4.3-25: CGIc – Probanden, mit einer Verbesserung zu Woche 12 (Primäranalyse: mITT-Population, Population der Probanden mit 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 – LOCF⁴													
Placebo (N=29)	29	1 (3,4)	3 (10,3)	10 (34,5)	8 (27,6)	5 (17,2)	1 (3,4)	1 (3,4)	29	14 (48,3)	15 (51,7)		
75 mg JZP-110 (N=31)	31	2 (6,5)	7 (22,6)	10 (32,3)	11 (35,5)	0	1 (3,2)	0	31	19 (61,3)	12 (38,7)	13,0 (-11,98, 38,01)	0,3112
150 mg JZP-110 (N=27)	27	3 (11,1)	11 (40,7)	10 (37,0)	2 (7,4)	1 (3,7)	0	0	27	24 (88,9)	3 (11,1)	40,6 (18,90, 62,32)	0,0011
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 auf 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 Chi ² -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													

Zusammenfassung

Die Ergebnisse korrelieren mit den Ergebnissen des PGIC. Es wird eine dosis-abhängige Verbesserung des Gesundheitszustandes mittels CGIC durch den Prüfarzt beschrieben. In der 150 mg JZP-110 Gruppe wird eine statistisch signifikante Verbesserung gemeldet. Die vom Prüfarzt-bedingte Einschätzung der Verbesserung des Gesundheitszustandes korreliert mit der subjektiven Verbesserung mittels PGIC.

4.3.1.3.1.5 SF-36v2 – RCT

Tabelle 4.3-26: Operationalisierung des Endpunktes SF-36v2

Studie	Operationalisierung
14-002	<p>Der SF-36 ist ein krankheitsunspezifisches Messinstrument und kann krankheitsbedingte Belastungen im Verlauf dokumentieren, messen und vergleichen [58, 87]. Er ist als Messinstrument insgesamt weltweit etabliert und findet in den unterschiedlichsten Fachbereichen der Medizin Anwendung [59]. In mehreren Studien zur Bewertung der Lebensqualität von Narkolepsie-Patienten wurde dieses Messinstrument bereits eingesetzt [60-62]. Entsprechend § 2 Satz 3AM-NutzenV ist der SF-36v2 als patientenrelevant zu bewerten.</p> <p>Der SF-36 besteht aus 36 Fragen aus insgesamt 8 Dimensionen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Allgemeine Gesundheitswahrnehmung 2. Physische Gesundheit 3. Körperliche Rollenfunktion 4. Körperliche Schmerzen 5. Vitalität 6. Mentale Gesundheit 7. Emotionale Rollenfunktion 8. Soziale Funktionsfähigkeit <p>Untersuchungszeitpunkte</p> <p>Die Probanden wurden an den Besuchen zur Baseline, Woche 4, 8 und 12 (oder frühzeitiger Abbruch) gebeten, den SF-36v2 auszufüllen.</p> <p>Statistische Analyse</p> <p>Im CSR wurde die 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 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 wird.</p> <p>Für die Population der Probanden mit 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 im Dossier dargestellt.</p>

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

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

Tabelle 4.3-27: 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 SF36v2 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 Teilpopulation der Probanden mit Kataplexie dargestellt:

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

Population der Probanden mit Kataplexie

In Tabelle 4.3-28 sind die beobachteten Werte und die Ergebnisse der Primäranalyse der 8 Domänen, des MCS und des PCS des SF-36v2 der Population der Probanden mit Kataplexie dargestellt. Die MMRM-Analyse der Ergebnisse zeigte in der Domäne Vitalität in allen Dosisgruppen im Vergleich zu Placebo numerische Differenzen. In der Dosisgruppe JZP-110 150 mg war im Vergleich zu Placebo eine signifikante Differenz (LSM) mit 4,72 (95 % KI 0,15, 9,29, $p = 0,0432$) festzustellen. In den anderen Domänen waren keine konsistenten Veränderungen der Scores mit JZP-110 Behandlung im Vergleich zu Placebo erkennbar.

Die MMRM-Analyse des gesamten PCS-Scores zu Woche 12 ergab eine leichte 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.

Tabelle 4.3-28: Änderung der 8-Domänen-Scores, der MCS und der PCS des SF-36v2 an Woche 12 (mITT-Population, Population der Probanden mit 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 49,42 (6,931)	n=26 50,25 (7,863)	n=26 0,81 (4,756)	1,33 (0,972)		
75 mg JZP-110 (N=31)	n=31 49,88 (7,671)	n=25 50,57 (8,023)	n=25 1,23 (4,813)	1,39 (1,004)	0,06 (-2,70, 2,83)	0,9644
150 mg JZP-110 (N=27)	n=27 47,55 (7,825)	n=26 48,78 (8,141)	n=26 1,40 (5,769)	1,28 (0,984)	-0,05 (-2,80, 2,69)	0,9692
Körperliche Schmerzen Score						
Placebo (N=29)	n=29 50,54 (11,129)	n=26 51,07 (9,993)	n=26 1,35 (8,083)	1,22 (1,533)		
75 mg JZP-110 (N=31)	n=31 50,10 (10,262)	n=25 51,29 (10,205)	n=25 0,77 (9,085)	0,99 (1,570)	-0,23 (-4,58, 4,13)	0,9181
150 mg JZP-110 (N=27)	n=27 47,04 (10,227)	n=26 47,03 (11,052)	n=26 0,17 (9,504)	-0,79 (1,548)	-2,01 (-6,33, 2,31)	0,3578
Physiologische Rollenfunktion Score						
Placebo (N=29)	n=29 40,51 (10,827)	n=26 42,04 (10,975)	n=26 1,55 (11,016)	3,62 (1,777)		
75 mg JZP-110 (N=31)	n=31 35,43 (9,998)	n=25 38,89 (11,038)	n=25 3,02 (11,841)	2,58 (1,816)	-1,04 (-6,09, 4,01)	0,6844
150 mg JZP-110 (N=27)	n=27 36,28 (10,287)	n=26 42,22 (9,333)	n=26 6,39 (9,873)	5,92 (1,781)	2,30 (-2,70, 7,31)	0,3632
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung Score						
Placebo (N=29)	n=29 48,56 (9,578)	n=26 49,71 (9,143)	n=26 1,59 (4,869)	1,77 (1,223)		
75 mg JZP-110 (N=31)	n=31 45,18 (9,077)	n=25 47,59 (9,983)	n=25 2,64 (8,850)	2,17 (1,267)	0,41 (-3,10, 3,91)	0,8183
150 mg JZP-110 (N=27)	n=27 49,37 (7,931)	n=26 49,31 (10,589)	n=26 -0,18 (6,684)	0,33 (1,244)	1,44 (-4,89, 2,01)	0,4108
Vitalität Score						
Placebo (N=29)	n=29 43,58 (9,709)	n=26 44,03 (8,986)	n=26 0,23 (8,316)	1,94 (1,621)		
75 mg JZP-110 (N=31)	n=31 37,94 (7,632)	n=25 41,90 (10,644)	n=25 4,87 (10,947)	4,37 (1,622)	2,43 (-2,16, 7,02)	0,2953
150 mg JZP-110 (N=27)	n=27 36,75 (8,799)	n=26 43,76 (10,231)	n=26 7,39 (6,426)	6,66 (1,596)	4,72 (0,15, 9,29)	0,0432
Soziale Funktionsfähigkeit Score						
Placebo (N=29)	n=29 42,64 (10,459)	n=26 44,04 (10,020)	n=26 0,97 (9,927)	2,77 (1,643)		
75 mg JZP-110 (N=31)	n=31 37,61 (11,717)	n=25 40,10 (11,585)	n=25 4,01 (11,668)	2,81 (1,680)	0,04 (-4,66, 4,75)	0,9858

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

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
150 mg JZP-110 (N=27)	n=27 41,37 (8,687)	n=26 44,23 (8,516)	n=26 3,28 (6,488)	4,07 (1,641)	1,30 (-3,28, 5,88)	0,5740
Emotionale Rollenfunktion Score						
Placebo (N=29)	n=29 47,16 (10,631)	n=26 48,54 (10,834)	n=26 1,21 (8,583)	1,98 (1,807)		
75 mg JZP-110 (N=31)	n=31 42,35 (11,064)	n=25 42,66 (13,939)	n=25 0,42 (14,011)	-0,63 (1,860)	-2,61 (-7,78, 2,55)	0,3181
150 mg JZP-110 (N=27)	n=27 45,85 (13,010)	n=26 46,26 (11,086)	n=26 0,80 (5,512)	0,89 (1,814)	-1,09 (-6,17, 3,99)	0,6707
Mentale Gesundheit Score						
Placebo (N=29)	n=29 50,42 (7,500)	n=26 51,98 (8,146)	n=26 1,31 (6,504)	2,29 (1,381)		
75 mg JZP-110 (N=31)	n=31 44,71 (9,373)	n=25 46,79 (9,344)	n=25 2,51 (8,919)	1,31 (1,433)	-0,98 (-4,99, 3,03)	0,6282
150 mg JZP-110 (N=27)	n=27 50,09 (8,266)	n=26 51,88 (8,375)	n=26 1,81 (6,933)	2,53 (1,388)	0,24 (-3,60, 4,09)	0,9014
Physiologische Komponenten Zusammenfassung (PCS)						
Placebo (N=29)	n=29 46,56 (8,528)	n=26 47,30 (7,767)	n=26 1,19 (5,418)	1,58 (1,118)		
75 mg JZP-110 (N=31)	n=31 46,04 (8,468)	n=25 48,11 (9,302)	n=25 1,96 (7,538)	2,21 (1,153)	0,63 (-2,55, 3,82)	0,6939
150 mg JZP-110 (N=27)	n=27 43,50 (7,886)	n=26 45,80 (9,408)	n=26 2,48 (5,600)	2,15 (1,132)	0,57 (-2,59, 3,73)	0,7215
Mentale Komponenten Zusammenfassung (MCS)						
Placebo (N=29)	n=29 46,76 (9,150)	n=26 48,14 (8,454)	n=26 0,94 (6,565)	2,03 (1,564)		
75 mg JZP-110 (N=31)	n=31 39,83 (10,443)	n=25 41,83 (12,024)	n=25 2,85 (12,664)	1,57 (1,616)	-0,46 (-5,01, 4,08)	0,8402
150 mg JZP-110 (N=27)	n=27 45,36 (8,980)	n=26 47,81 (9,765)	n=26 2,73 (4,155)	3,24 (1,556)	1,21 (-3,13, 5,55)	0,5826
^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). LSM = Least square means, SD = Standardabweichung Fett gedruckt = signifikanter Unterschied						
Quelle: 14-002 Zusatzanalysen Tabelle 14.2.7.1a und Tabelle 14.2.7.2a						

Zusammenfassung

Die Veränderung der Komponenten Physiologische Rollenfunktionen und Vitalität des SF-36v2 erweisen sich in der 150 mg JZP-110 Gruppe als klinisch relevant, da die beobachtete Veränderung die MCID von 5 Punkten überschreiten [88]. Die 150 mg JZP-110 Gruppe erwies sich in der Komponenten Vitalität statistisch signifikant besser als Placebo ($p = 0,0432$). Minimale Verbesserungen oder ein gleichbeliebender Status waren in den Einzelitems physische Gesundheit, mentale Gesundheit, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion, körperliche Schmerzen oder dem MCS-Score in den Solriamfetol Dosisgruppen relativ zu Placebo zu verzeichnen.

4.3.1.3.1.6 FOSQ-10 – RCT

Tabelle 4.3-29: Operationalisierung des Endpunktes FOSQ-10

Studie	Operationalisierung
14-002	<p>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 [52, 53]. Im Jahr 2009 wurde eine kürzere Version des FOSQ mit nur 10 Fragen (FOSQ-10) entwickelt und validiert [54].</p> <p>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.</p> <p>Untersuchungszeitpunkte</p> <p>Die Probanden wurden an den Besuchen zur Baseline, Woche 1, 4, 8 und 12 (oder frühzeitiger Abbruch) gebeten, den FOSQ-10-Fragebogen auszufüllen.</p> <p>Statistische Analyse</p> <p>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. Für die Analyse der Population der Probanden mit Kataplexie wurde analog das MMRM Model verwendet und die Variable Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor aus dem Modell entfernt.</p>

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

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

Tabelle 4.3-30: 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 der Endpunkterheber gewährleistet war, die Auswertung entsprechend dem SAP erfolgte und sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergeben.

FOSQ-10 Gesamtscore (Probanden mit Kataplexie)

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

In Tabelle 4.3-31 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 drei JZP-110 Behandlungsgruppen wurde jeweils eine Verbesserung der Gesamtpunktzahl zu Woche 12 erreicht. Eine Zunahme der Punktzahl indiziert eine Verbesserung. Im Vergleich zu Placebo ergibt sich eine geringe mittlere Differenz (LSM) von 0,79 (95 % KI -0,77, 2,36) in der 75 mg JZP-110 Gruppe. In der 150 mg JZP-110 Gruppe fällt die Differenz im Vergleich zu Placebo mit 1,35 (95 % KI -0,22, 2,91; $p = 0,0906$ etwas höher aus.

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

Tabelle 4.3-31: Veränderung der FOSQ-10 Gesamtpunktzahl zwischen Woche 12 und Baseline (Primäranalyse, mITT-Population Population der Probanden mit 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	11,97 (3,152)	12,67 (7,2, 18,2)	26	13,60 (3,270)	13,33 (5,4, 19,3)	26	1,70 (2,538)	1,52 (-5,5, 7,3)	1,79 (0,554)		
75 mg JZP-110 (N=31)	31	10,90 (2,344)	10,83 (6,5, 15,7)	25	13,42 (3,547)	13,33 (6,3, 20,0)	25	2,67 (3,754)	2,00 (-2,7, 11,0)	2,58 (0,561)	0,79 (-0,77, 2,36)	0,3188
150 mg JZP-110 (N=27)	27	11,05 (3,797)	11,17 (5,0, 18,0)	26	14,11 (3,569)	14,83 (7,3, 19,0)	26	3,21 (2,976)	2,94 (-1,8, 10,4)	3,14 (0,561)	1,35 (-0,22, 2,91)	0,0906

^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.
 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 geringe numerische Differenzen im Gesamtscore des FOSQ-10 für die JZP-110 Behandlungsgruppen in der Population der Narkolepsie Patienten mit Kataplexie. Diese betragen im Vergleich zu Placebo zwischen 0,79 Punkte (75 mg JZP-110) und 1,35 Punkte (150 mg JZP-110) und zeigen damit einen Trend zu einer Verbesserung der schlafbezogenen Lebensqualität.

4.3.1.3.1.7 EuroQol (EQ-5D-5L) – RCT

Tabelle 4.3-32: Operationalisierung des Endpunktes EuroQol EQ-5D-5L

Studie	Operationalisierung
14-002	<p>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 die Patienten auf einer vertikalen Skala von 0 bis 100 ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität einschätzen sollen [66]. 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.</p> <p>Untersuchungszeitpunkte</p> <p>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.</p> <p>Statistische Analyse</p> <p>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-Quadratstest analysiert.</p> <p>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 mit Kataplexie wurden die gleichen Analysen durchgeführt. Diese Analysen werden im Dossier dargestellt.</p>

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

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

Tabelle 4.3-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EuroQoL 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 des Endpunktes EQ-5D-5L 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 4.3-34 dargestellt. In der Domäne Selbstversorgung wurde im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung in der Kategorie „jegliches Problem“ berichtet (Level 2-5) in der 150 mg JZP-110 Dosisgruppe ermittelt ($p = 0,0374$). Die Analyse der anderen, einzelnen Domänen ergab keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der HZP-110 Dosisgruppen zu Placebo

In der Analyse der Veränderung des EQ-VAS zu Woche 12 wurden im Vergleich zu Placebo keine signifikanten Unterschiede ausgemacht (siehe Tabelle 4.3-35). Die Analyse der Änderung des EQ-5D-5L Index zu Woche 12 ergab im Vergleich zu Placebo in dieser

Population eine minimale Verminderung im Score über alle JZP-110 Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4.3-36). Diese erwies sich in keiner Behandlungsgruppe als statistisch signifikant.

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

Tabelle 4.3-34: EQ-5D Dimensionen. Anzahl und Prozentsatz der Patienten in den unterschiedlichen Leveln der fünf Dimensionen (mITT-Population, Population Probanden mit 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	4	5	n	1	2	3	4	5	2-5
Mobilität													
Placebo (N=29)	29	20 (69,0)	8 (27,6)	0	0	1 (3,4)	26	21 (80,8)	2 (7,7)	2 (7,7)	1 (3,8)	0	5 (19,2)
75 mg JZP-110 (N=31)	31	25 (80,6)	5 (16,1)	1 (3,2)	0	0	25	21 (84,0) 0,7622	2 (8,0) 0,9674	1 (4,0) 0,5753	0 0,3220	1 (4,0) 0,3030	4 (16,0) 0,7622
150 mg JZP-110 (N=27)	27	16 (59,3)	9 (33,3)	2 (7,4)	0	0	26	19 (73,1) 0,5104	5 (19,2) 0,2229	1 (3,8) 0,5520	1 (3,8) > 0,9999	0 NE	7 (26,9) 0,5104
Selbstversorgung													
Placebo (N=29)	29	28 (96,6)	0	1 (3,4)			26	26 (100)	0	0	0	0	0
75 mg JZP-110 (N=31)	31	29 (93,5)	1 (3,2)	1 (3,2)	0	0	25	25 (100)	0 NE	0 NE	0 NE	0 NE	0 NE
150 mg JZP-110 (N=27)	27	22 (81,5)	4 (14,8)	1 (3,7)	0	0	26	22 (84,6) 0,0374	4 (15,4) 0,0374	0 NE	0 NE	0 NE	4 (15,4) 0,0374
Alltägliche Tätigkeiten													
Placebo (N=29)	29	8 (27,6)	8 (27,6)	9 (31,0)	3 (10,3)	1 (3,4)	26	12 (46,2)	5 (19,2)	7 (26,9)	2 (7,7)	0	14 (53,8)
75 mg JZP-110 (N=31)	30	11 (36,7)	8 (26,7)	9 (30,0)	2 (6,7)	0	25	10 (40,0) 0,6573	5 (20,0) 0,9449	7 (28,0) 0,9313	3 (12,0) 0,6050	0 NE	15 (60,0) 0,6573
150 mg JZP-110 (N=27)	27	10 (37,0)	10 (37,0)	4 (14,8)	3 (11,1)	0	26	10 (38,5) 0,5745	10 (38,5) 0,1259	5 (19,2) 0,5104	1 (3,8) 0,5520	0 NE	16 (61,5) 0,5745
Schmerzen/Körperliche Beschwerden													
Placebo (N=29)	29	13 (44,8)	9 (31,0)	7 (24,1)	0	0	26	11 (42,3)	10 (38,5)	5 (19,2)	0	0	15 (57,7)
75 mg JZP-110 (N=31)	31	15 (48,4)	10 (32,3)	5 (16,1)	0	1 (3,2)	25	13 (52,0) 0,4882	7 (28,0) 0,4282	4 (16,0) 0,7622	1 (4,0) 0,3030	0 NE	12 (48,0) 0,4882
150 mg JZP-110 (N=27)	27	7 (25,9)	13 (48,1)	6 (22,2)	0	1 (3,7)	26	10 (38,5) 0,7775	8 (30,8) 0,5599	7 (26,9) 0,5104	1 (3,8) 0,3126	0 NE	16 (61,5) 0,7775
Angst/Depression													
Placebo (N=29)	29	18 (62,1)	8 (27,6)	1 (3,4)	2 (6,9)	0	26	20 (76,9)	6 (23,1)	0	0	0	6 (23,1)
75 mg JZP-110 (N=31)	31	15 (48,4)	9 (29,0)	7 (22,6)	0	0	25	15 (60,0) 0,1929	6 (24,0) 0,9381	3 (12,0) 0,0687	1 (4,0) 0,3030	0 NE	10 (40,0) 0,1929

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

Dimension/ Behandlung	Level der Dimensionen ¹ , Baseline; n (%) ²						Level der Dimensionen ¹ , Woche 12; n (%) ² ; p-Wert ³						
	n	1	2	3	4	5	n	1	2	3	4	5	2-5
150 mg JZP-110 (N=27)	27	18 (66,7)	6 (22,2)	3 (11,1)	0	0	26	19 (73,1) 0,7488	5 (19,2) 0,7342	1 (3,8) 0,3126	1 (3,8) 0,3126	0 NE	7 (26,9) 0,7488

¹Level 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.

²Prozentangaben basieren auf n

³p-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 4.3-35: Werte des EQ VAS zu Baseline, Woche 12 und Veränderung nach Woche 12 zu Baseline (mITT-Population, Population Probanden mit Kataplexie)

Zeitpunkt/ Parameter	Placebo (N=29)	75 mg JZP-110 (N=31)	150 mg JZP-110 (N=27)
Baseline			
n	29	31	27
Mittelwert (SD)	69,2 (21,88)	68,6 (19,76)	70,9 (16,73)
25stes Perzentil	60,0	60,0	60,0
Median (min, max)	70,0 (10, 100)	75,0 (10, 95)	73,0 (30, 99)
75stes Perzentil	83,0	85,0	80,0
Woche 12			
n	26	24	26
Mittelwert (SD)	73,6 (22,53)	73,3 (18,59)	73,3 (17,53)
25stes Perzentil	60,0	65,0	60,0
Median	80,0 (20, 100)	75,0 (25, 95)	72,5 (45, 100)
75stes Perzentil	90,0	88,0	85,0
Veränderung zu Baseline			
n	26	24	26
Mittelwert (SD)	5,0 (12,19)	4,1 (20,49)	2,5 (11,46)
25stes Perzentil	-5,0	-7,0	1,5
Median	3,0 (-10, 35)	2,5 (-35, 80)	-3,0 (-22, 30)
75stes Perzentil	10,0	10,0	5,0
Primäranalyse MMRM^a - JZP-110 vs. Placebo			
LSM (SD)	4,9 (2,66)	3,5 (2,68)	3,5 (2,72)
LSM Differenz (95% KI)		-1,4 (-8,8, 6,1)	-1,4 (-9,0, 6,1)
p-Wert		0,7204	0,7077
<p>^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.</p> <p>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</p>			
Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.2.9.1 und Tabelle 14.2.9.2			

Tabelle 4.3-36: EQ-5D-5L Index zu Baseline, Woche 12 und Veränderung zu Baseline und die Primäranalyse (mITT-Population, Population Probanden mit Kataplexie)

Zeitpunkt / Parameter	Placebo (N=29)	75 mg JZP-110 (N=31)	150 mg JZP-110 (N=27)
Baseline			
n	29	30	27
Mittelwert (SD)	0,79 (0,213)	0,83 (0,112)	0,79 (0,145)
25stes Perzentil	0,74	0,76	0,76
Median (min, max)	0,83 (-0,1, 1,0)	0,83 (0,5, 1,0)	0,82 (0,4, 1,0)
75stes Perzentil	0,89	0,89	0,86
Woche 12			
n	26	25	26
Mittelwert (SD)	0,85 (0,119)	0,83 (0,157)	0,82 (0,130)
25stes Perzentil	0,78	0,78	0,77
Median (min, max)	0,85 (0,5, 1,0)	0,86 (0,4, 1,0)	0,83 (0,5, 1,0)
75stes Perzentil	0,91	0,91	0,88
Veränderung zu Baseline			
n	26	24	26
Mittelwert (SD)	0,07 (0,140)	0,00 (0,142)	0,03 (0,081)
25stes Perzentil	0,00	-0,01	0,00
Median (min, max)	0,03 (-0,1, 0,6)	0,00 (-0,4, 0,3)	0,03 (-0,2, 0,2)
75stes Perzentil	0,11	0,05	0,08
Primäranalyse MMRM^a - JZP-110 vs. Placebo			
LSM (SD)	0,06 (0,021)	0,01 (0,022)	0,03 (0,022)
LSM Differenz (95% KI)		-0,05 (-0,11, 0,01)	-0,03 (-0,09, 0,03)
p-Wert		0,1163	0,3769
<p>^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.</p> <p>Zur Ableitung der Index-Scores werden die Crosswalk Value Sets für den EQ-5D-5L verwendet.</p> <p>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</p> <p>Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.2.10.1 und Tabelle 14.2.10.2</p>			

Zusammenfassung

In der EQ-5D Dimension Selbstversorgung erzielte die 150 mg JZP-110 Gruppe eine statistisch signifikante Verbesserung in der Kategorie jegliches Problem gegenüber Placebo. In den weiteren Analysen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Solriamfetol und Placebo.

4.3.1.3.1.8 Kataplexie-Rate -RCT

Tabelle 4.3-37: Operationalisierung des Endpunktes Kataplexie-Rate

Studie	Operationalisierung
14-002	<p>Probanden, die mit der Diagnose Narkolepsie mit Kataplexie in die Studie aufgenommen wurden, wurden gebeten täglich ein Kataplexie-Tagebuch zu führen (Anhang 16.1.1, Protokoll Anhang 3). Die Probanden waren angewiesen, die Gesamtzahl der kataplektischen Attacken pro Tag, beginnend mindestens mit dem Tag nach der Absetzung von Narkolepsie-Medikamenten und während der gesamten Dauer der Studie (12 Wochen).</p> <p>Untersuchungszeitpunkte</p> <p>Die Probanden waren angewiesen, die Gesamtzahl der kataplektischen Attacken pro Tag, beginnend mindestens mit dem Tag nach der Absetzung von Narkolepsie-Medikamenten und während der gesamten Dauer der Studie (12 Wochen).</p> <p>Statistische Analyse</p> <p>Die Anzahl an Kataplexie-Attacken wurde pro Analyse-Periode (Baseline, Woche 1, Wochen 2-4, Wochen 5-8, und Wochen 9-12). Die Änderung der mittleren und medianen Anzahl an Kataplexie-Attacken von der Baseline zu jeder Analyseperiode wurde für die Population der Probanden mit Kataplexie zusammengefasst. Ein Wilcoxon-Rang-Summentest wurde zum Vergleich jeder Behandlungsgruppe zu Placebo und dem kombinierten JZP-110 vs. Placebo. Imputationen waren nicht notwendig und alle verfügbaren Daten wurden für die Kalkulation des Endpunktes verwendet.</p> <p>Für die Veränderung der Kataplexie-Rate existiert keine Minimal Important Difference (MID). Daher wurde zur Beurteilung des Effekts die Effektstärke Hedge's g berechnet. Dazu wurde die Effektstärke der einzelnen Dosierungen vs. Placebo basierend auf den mittleren Differenzen der Behandlungsgruppe vs. der mittleren Differenz der Placebo-Gruppe geteilt durch deren gepoolte Standardabweichung (Hedge's g). Es wurde folgende Standardformel zur Berechnung von Hedge's g verwendet:</p> $g = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s}$ $s = \sqrt{\frac{(n_1 - 1) s_1^2 + (n_2 - 1) s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$ <p>\bar{x} = Mittelwertdifferenz, s = Standardabweichung</p>

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

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

Tabelle 4.3-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Kataplexie-Rate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Kataplexie-Rate wird mit niedrig bewertet, da die Verblindung des Studienpersonals gewährleistet war und sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergeben.

Tabelle 4.3-39 zeigt einen Überblick über die mittlere und mediane Anzahl an wöchentlichen Kataplexie-Attacken zu Baseline und zu Woche 9-12 sowie die Analyse der Veränderung zu Baseline in den verschiedenen Behandlungsgruppen aus der Studie 14-002.

Die Analysen der Veränderung mittleren Anzahl an wöchentlichen Kataplexie-Attacken zwischen Woche 9-12 zu Baseline zeigen, dass sich die mittlere Anzahl der wöchentlichen Kataplexie-Attacken der Probanden in den JZP-110 Behandlungsgruppen im Vergleich zu Placebo verbessert.

An Baseline unterscheiden sich die Anzahl der mittleren wöchentlichen Kataplexie-Attacken in den Behandlungsgruppen deutlich mit 13,0 (SD 14,94), in Placebo, 18,4 (SD 27,0) in 75 mg JZP-110 und 12,5 (SD 14,82) in der 150 mg JZP-110 Behandlungsgruppe. Der Median zeigt aber auch Schwankungen in den Minimal- und Maximalwerten auf. In der Placebo-Gruppe liegt die mediane Anzahl (min, max) bei 4,3 (0, 44), in 75 mg JZP-110 bei 7,4 (0, 100) und in 150 mg JZP-110 bei 7,0 (0, 56).

Zu Woche 9-12 sinkt die mittlere Anzahl der Kataplexie-Attacken im Mittel um -3,5 (SD 9,8) Attacken in der Placebo-Gruppe, -5,7 (SD 14,08) Attacken in der 75 mg JZP-110 Gruppe und -5,2 (SD 9,48) Attacken in der 150 mg JZP-110 Behandlungsgruppe. Die primäre Analyse ergibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den JZP-110 Dosen und Placebo. Die Analyse der medianen Anzahl an wöchentlichen Kataplexie-Attacken bestätigt das Ergebnis und zeigt keine signifikante Veränderung im Vergleich der einzelnen JZP-110 Gruppen zu Placebo.

Die Effektstärke Hedges's g im Vergleich zu Placebo beträgt für 75 mg JZP-110 und 150 mg JZP 110 jeweils -0,18. Der Effekt ist damit als klein zu bewerten.

Eine Wiederholung der primären Analyse basierend auf der Safety-Population bestätigen die gezeigten Ergebnisse (siehe CSR 14-002 Tabelle 14.2.12.3).

Zusammenfassung

Die Primäranalyse der Veränderung der mittleren und medianen Anzahl an wöchentlichen Kataplexie Attacken zeigt eine dosisabhängige Reduktion der mittleren Anzahl an Kataplexie Attacken, was auf einen Trend zu einer Verbesserung der Kataplexie-Rate unter Solriamfetol hinweist. Die Effektstärke Hedges's g beträgt jeweils $g \geq -0,2$ und kann daher als klein bewertet werden.

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

Tabelle 4.3-39: Veränderung der mittleren und medianen Anzahl an wöchentlichen Kataplexie-Attacken zu Woche 9-12 aus der Studie 14-002: Primäranalyse (mITT-Population, Probanden mit Kataplexie)

Behandlung	Beobachtete Werte						Veränderung zu Baseline			Primäranalyse
	Baseline			Woche 9-12						JZP-110 vs. Placebo
	n	Mittelwert (SD)	Median (min, max)	n	Mittelwert (SD)	Median (min, max)	n	Mittelwert (SD)	Median (min, max)	p-Wert ^c
mittlere Anzahl^a										
Placebo (N=29)	29	13,0 (14,94)	4,3 (0, 44)	25	10,7 (14,35)	3,2 (0, 59)	25	-3,5 (9,80)	-2,2 (-29, 26)	
75 mg JZP-110 (N=31)	30	18,4 (27,00)	7,4 (0, 100)	24	11,4 (24,46)	1,6 (0, 113)	24	-5,7 (14,08)	-1,1 (-52, 15)	0,9047
150 mg JZP-110 (N=27)	27	12,5 (14,82)	7,0 (0, 56)	22	7,2 (13,30)	0,6 (0, 52)	22	-5,2 (9,48)	-1,6 (-26, 14)	0,7665
mediane Anzahl^b										
Placebo (N=29)	28	10,6 (14,74)	0,0 (0, 42)	25	9,5 (14,41)	0,0 (0, 56)	25	-2,4 (9,08)	0,0 (-28, 21)	
75 mg JZP-110 (N=31)	30	16,5 (24,09)	0,0 (0, 84)	24	10,6 (24,11)	0,0 (0, 112)	24	-4,7 (18,80)	0,0 (-63, 42)	0,6303
150 mg JZP-110 (N=27)	27	11,1 (13,24)	0,0 (0, 42)	22	6,2 (12,41)	0,0 (0, 49)	22	-5,1 (10,23)	0,0 (-28, 11)	0,4761
^a basierend auf der mittleren wöchentlichen Anzahl an Kataplexien = (Gesamtanzahl an Kataplexie-Attacken, die während der Phase berichtet wurden/ Anzahl an Tagen während der Phase, wo ein Tagebuch vervollständigt wurde) x7 ^b basierend auf der medianen wöchentlichen Anzahl an Kataplexien = mediane tägliche Anzahl an Kataplexie-Attacken, die während der Phase beobachtet wurden x7 ^c p-Wert aus Wilcoxon-Rank-Summentest 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 14-002 Tabelle 14.2.12.1 und Tabelle 14.2.12.2										

4.3.1.3.1.9 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4.3-40: Operationalisierung des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
14-002	<p>Alle von der Versuchsperson 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 Sponser der Ansicht waren, dass das UE aufgehoben oder stabilisiert werden konnte oder kein follow-up mehr benötigt wurde.</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p><u>Intensität:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 SOC 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 4.3-41: 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 Prüfarzte 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:

- Überblick über die Anzahl der UEs und TEAEs (Safety Population, Population Narkolepsie Patienten mit Kataplexie)
- TEAEs nach SOK und PTs (mind. 10 % oder bei mind. 10 Patienten und 1 %) (Safety Population, Population Narkolepsie Patienten mit Kataplexie)
- TEAEs die zum Studienabbruch führten (Safety Population, Population Narkolepsie Patienten mit Kataplexie)
- TEAEs von besonderem Interesse (Safety Population, Population Narkolepsie Patienten mit Kataplexie)

Überblick über die Anzahl der UEs und TEAEs (Safety Population)

Tabelle 4.3-42 gibt einen Überblick über die Inzidenz und die Gesamtrate der auftretenden TEAEs in der relevanten Population der Probanden mit 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 22 von 30 Probanden (73,3 %) und einem relativen Risiko von 0,61 (95 % KI 0,39, 0,97; $p = 0,04$) zu verzeichnen. In der 75 mg JZP-110 Gruppe trat bei 19 von 31 Patienten (61,3 %) ein TEAE auf, wobei sich die Gesamtrate mit einem RR von 0,73 (95 % KI 0,45, 1,20) und $p = 0,30$ als nicht signifikant gegenüber Placebo erwies. In der Placebo Gruppe wurden von 13 Probanden 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 (13,8 %) und zeigte einen dosisabhängigen Anstieg in den JZP-110-Behandlungsgruppen (35,5% und 40,0 % 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 (3,4% in der Placebo-Gruppe und 3,2% in der 75 mg JZP-110-Gruppe sowie keine TEAEs in der 150 mg JZP-110-Gruppe).

Das relative Risiko (RR) für die Gesamtrate an TEAEs war mit 0,61 (95 % KI 0,39, 0,97; $p = 0,04$) 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. Eine gesonderte Betrachtung nach SOK und nach PT mit Schweregrad ergab kein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten eines TEAEs mit moderatem Schweregrad unter Behandlung mit 150 mg JZP-110. Die Mehrheit der Probanden wiesen leichte oder moderate TEAEs auf. Schwere TEAEs wurden bei einem Fall (3,3%) in dem Behandlungsarm 150 mg JZP-110 und in der Placebo-Gruppe (3,4 %) berichtet. Die Analyse des relativen Risikos zeigte keine statistische Signifikanz für das Auftreten von moderaten oder schweren TEAEs in den einzelnen JZP-110 Gruppen gegenüber Placebo.

Die Inzidenz von Probanden, welche TEAE-bedingt die Studie unter- bzw. abbrechen mussten, war insgesamt sehr gering. 6,5 % der Probanden in der 75 mg JZP-110 Gruppe mussten TEAE bedingt die Studie unterbrechen, wobei dies (vermutlich) auf die Studienmedikation zurück zu führen war. In der 150 mg JZP-110 Gruppe wurde kein Proband mit TEAE, welches zur Unterbrechung führte registriert. Zwei Probanden der 150 mg Gruppe (6,7 %) brachen die Studie TEAE-bedingt ab; eine Verbindung zum Studienmedikament wird vermutet. In der Placebo-Gruppe musste 1 Proband (3,4 %) TEAE-bedingt die Studie abbrechen. Während der Studie traten keine schwerwiegenden TEAEs oder Todesfälle in der relevanten Population der Probanden mit Kataplexie auf.

Tabelle 4.3-42: Überblick über die TEAEs in den 3 Behandlungsarmen (Safety Population, Population Probanden mit Kataplexie)

Behandlung	Placebo (N= 29)		75 mg JZP-110 (N =31)		150 mg JZP-110 (N= 30)	
	n (%)	n (%)	RR [95% KI] p-Wert	n (%)	RR [95% KI] p-Wert	
TEAEs						
Gesamtrate	13 (44,8)	19 (61,3)	0,73 [0,45, 1,20] 0,300	22 (73,3)	0,61 [0,39, 0,97] 0,04	
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	4 (13,8)	11 (35,5)	0,39 [0,14, 1,08] 0,075	12 (40,0)	0,34 [0,13, 0,95] 0,04	
(vermutete) Verbindung zu Therapie	1 (3,4)	1 (3,2)	1,07 [0,07, 16,31] 1,00	0	3,10 [0,13, 73,13] 0,49	
Max. Schweregrad						
Mild	5 (17,2)	14 (45,2)	0,38 [0,16, 0,93] 0,03	9 (30,0)	0,57 [0,22, 1,51] 0,36	
Moderat	7 (24,1)	5 (16,1)	1,50 [0,53, 4,19] 0,53	12 (40,0)	0,60 [0,28, 1,32] 0,27	
Schwer	1 (3,4)	0	3,21 [0,14, 75,58] 0,48	1 (3,3)	1,03 [0,07, 15,77] 1,00	
TEAEs die zu einer Unterbrechung führten	0	2 (6,5)	0,21 [0,01, 4,13] 0,49	0	NE	
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	0	2 (6,5)	0,21 [0,01, 4,13] 0,49	0	NE	
(vermutete) Verbindung	0	0	NE	0	NE	

Behandlung	Placebo (N= 29)	75 mg JZP-110 (N =31)		150 mg JZP-110 (N= 30)	
	n (%)	n (%)	RR [95% KI] p-Wert	n (%)	RR [95% KI] p-Wert
TEAEs					
zu Studienverfahren					
TEAEs, die zu einem Studienabbruch führten	1 (3,4)	0	3,21 (0,14, 75,58) 0,48	2 (6,7)	0,52 [0,05, 5,40] 1,00
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	0	0	NE	2 (6,7)	0,21 [0,01, 4,13] 0,49
(vermutete) Verbindung zu Studienverfahren	0	0	NE	0	NE
Schwerwiegende TEAEs	0	0	NE	0	NE
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	0	0	NE	0	NE
(vermutete) Verbindung zu Studienverfahren	0	0	NE	0	NE
<p>N = Anzahl; NE = Nicht bestimmbar; TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)</p> <p>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> <p>p-Wert basierend auf Fishers Exakt Test; Fett gedruckt = signifikanter Unterschied</p> <p>Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.3.1.1.1.1</p>					

TEAEs nach SOK und PT, die in einem Studienarm bei mind. 10 % der Patienten oder bei mind. 10 Patienten und 1 % aufgetreten sind

In Tabelle 4.3-43 und Tabelle 4.3-44 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 Nervensystems auftraten. In diesem SOK wurde eine dosis-abhängige Erhöhung der Anzahl an Patienten mit einem TEAE mit 5 Patienten (16,1%) bei 75 mg JZP-110 und 9 Patienten (30,0 %) bei 150 mg JZP-110 beobachtet. Das relative Risiko war nicht statistisch signifikant zuungunsten der Verumgruppe verändert. Im SOK Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und psychiatrische Erkrankungen traten vermehrt TEAEs auf. In dem SOK psychiatrische Erkrankungen meldeten 16,1 % der 75 mg Gruppe und 13,3 % der 150 mg Gruppen ein TEAE. TEAEs im SOK Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten bei 25,8 % (75 mg JZP-110) bzw. 30 % (150 mg JZP-110) auf, waren aber auch im Placebo-Arm mit 20,7 % häufig. Im SOK Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes wurden bei 19,4 % der Probanden der 75 mg Gruppe und 26,7 % der Probanden der 150 mg

JZP-110 Gruppe ein TEAE verzeichnet, Im Placebo-Arm traten bei 13,8 % ein TEAE auf. Das relative Risiko für ein TEAE war in diesen SOKs nicht signifikant zuungunsten der Verumgruppe verändert. 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 4.3-44), 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 4.3-43: Häufig auftretende UEs getrennt nach SOKs in der Studie 14-002 (Safety Population, Population der Probanden mit Kataplexie)

MedDRA SOK	Placebo (N = 29)	75 mg JZP-110 (N = 31)		150 mg JZP-110 (N = 30)	
	n (%)	n (%)	RR [95 % KI] p-Wert	n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Erkrankung des Gastrointestinaltraktes	4 (13,8)	6 (19,4)	0,71 [0,22; 2,27] 0,73	8 (26,7)	0,52 [0,17, 1,53] 0,33
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (6,9)	1 (3,2)	2,14 [0,20, 22,34] 0,61	5 (16,7)	0,41 [0,09, 1,97] 0,42
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (20,7)	8 (25,8)	0,80 [0,32, 2,03] 0,76	9 (30,0)	0,69 [0,28, 1,69] 0,55
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (10,3)	3 (9,7)	1,07 [0,23, 4,88] 1,00	4 (13,3)	0,78 [0,19, 3,17] 1,00
Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes	2 (6,9)	3 (9,7)	0,71 [0,13, 3,96] 1,00	3 (10,0)	0,69 [0,12, 3,83] 1,00
Erkrankungen des Nervensystems	4 (13,8)	5 (16,1)	0,86 [0,25, 2,88] 1,00	9 (30,0)	0,46 [0,16, 1,33] 0,21
Psychiatrische Erkrankungen	1 (3,4)	5 (16,1)	0,21 [0,03, 1,72] 0,20	4 (13,3)	0,26 [0,03, 2,18] 0,35
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (10,3)	0	7,48 [0,40, 138,69] 0,11	0	7,24 [0,39, 134,12] 0,11
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0	2 (6,5)	0,21 [0,01, 4,26] 0,49	6 (20,0)	0,08 [0,005, 1,35] 0,02
<p>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> <p>p-Wert basierend auf Fishers Exakt Test; Fett gedruckt = signifikanter Unterschied</p> <p>Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.3.1.2.1.1</p>					

Die Auswertung der TEAE getrennt nach PT, welche ≥ 10 % in einem Studienarm auftreten, ist in Tabelle 4.3-44 gezeigt. Zu den am häufigsten auftretenden TEAEs gehörten Kopfschmerzen, Nasopharyngitis, verminderter Appetit, trockener Mund und Übelkeit. Von diesen häufig berichteten TEAEs war die Inzidenz bei Kopfschmerzen, vermindertem Appetit und Übelkeit mit steigender JZP-110 Dosis höher. Unter dem PT Kopfschmerzen wurden in der 75 mg Gruppe 9,7% Patienten mit diesem TEAE gemeldet, während in der 150 mg Gruppe 30 % der Patienten Kopfschmerzen berichteten und in der Placebo-Gruppe eine Inzidenz von 6,9 % gemeldet wurde. Das relative Risiko für das Auftreten von Kopfschmerzen war in der 150 mg JZP-110 Gruppe im Vergleich zu Placebo mit 0,23 (95 % KI 0,05, 0,97 p = 0,04) statistisch signifikant höher. Bei vermindertem Appetit trat in der 150 mg JZP-110 Dosisgruppe die höchste Inzidenz 10,0 % (6,5 % in 75 mg JZP-110 und 3,4 % in Placebo) und bei Übelkeit ebenso mit 13 % (3,2 % in 75 mg JZP-110 und keinem Fall in Placebo) auf. Die höchste Inzidenz an Nasopharyngitis war in der 150 mg JZP-110 Gruppe gemeldet. Im Vergleich der einzelnen JZP-110 Behandlungsgruppen zu Placebo wurde kein signifikanter Unterschied im relativen Risiko für die TEAEs unter den PTs Nasopharyngitis, verminderter Appetit, trockener Mund, und Übelkeit festgestellt.

Tabelle 4.3-44: TEAEs getrennt nach Preferred Term (mind. 10 % der Patienten in einem Studienarm) der Studie 14-002 (Safety Population, Population der Probanden mit Kataplexie)

TEAE PT	Placebo (N = 29)	75 mg JZP-110 (N = 31)		150 mg JZP-110 (N = 30)	
	n (%)	n (%)	RR [95 % KI] p-Wert	n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Übelkeit	0	1 (3,2)	0,36 [0,02, 8,40] 1,00	3 (10,0)	0,15 [0,01, 2,74] 0,23
trockener Mund	2 (6,9)	3 (9,7)	0,71 [0,13, 3,96] 1,00	3 (10,0)	0,69 [0,12, 3,83] 1,00
Nasopharyngitis	1 (3,4)	4 (12,9)	0,27 [0,03, 2,25] 0,35	5 (16,7)	0,21 [0,03, 1,67] 0,19
verminderter Appetit	1 (3,4)	2 (6,5)	0,53 [0,05, 5,58] 1,00	3 (10,0)	0,34 [0,04, 3,13] 0,61
Kopfschmerzen	2 (6,9)	3 (9,7)	0,71 [0,13, 3,96] 1,00	9 (30,0)	0,23 [0,05, 0,97] 0,04

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), PT = Preferred Term

p-Wert basierend auf Fishers Exakt Test; Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.3.1.2.1.1

Deskriptive Darstellung der TEAs die zum Studienabbruch führten

In Tabelle 4.3-45 wird ein Überblick über die TEAEs gegeben, die zum Abbruch der Studie oder der Studienmedikation führten. Die TEAEs sind nach SOK und PT dargestellt.

UEs, die zum Studienabbruch führten, traten bei insgesamt 3 Probanden auf. Es wurden verschiedene Gründe für einen Studienabbruch genannt. Bei einem Probanden (3,4 %) in der Placebo-Gruppe trat Kataplexie auf; es konnte kein Zusammenhang mit der Studienmedikation ausgemacht werden. Weiterhin wurden nicht-kardiale Brustschmerzen bei einem Patienten in der 150 mg JZP-110 Gruppe gemeldet, welche einen moderaten Schweregrad aufwiesen und im Zusammenhang zu dem Studienmedikament eingestuft wurden. Bei einem Probanden der JZP-110 Gruppe wurden die TEAEs Verstopfung und Durstgefühl während der Doseinstellung 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 stehen im Zusammenhang zum Studienmedikament.

Tabelle 4.3-45: TEAEs, die zum Abbruch der Studie und der Studienmedikation führten nach SOK und PT (Safety Population, Population der Probanden mit Kataplexie)

MedDRA SOK PT	Inzidenz n (%)		
	Placebo (N = 29)	75 mg JZP-110 (N = 31)	150 mg JZP-110 (N = 30)
Anzahl an Probanden mit mindestens einem UE	1 (3,4)	0	2 (6,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	0	0	1 (3,3)
Verstopfung	0	0	1 (3,3)
Glossitis	0	0	1 (3,3)
Allgemeine Erkrankungen und Konditionen am Verabreichungsort	0	0	2 (6,7)
Nicht-kardiale Brustschmerzen	0	0	1 (3,3)
Durst	0	0	1 (3,3)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (3,4)	0	0
Kataplexie	1 (3,4)	0	0
<p>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.</p> <p>N = Anzahl der Probanden, TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event), SOK = Systemorganklasse, PT = Preferred Term, UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.3.1.11.1</p>			

TEAEs von besonderem Interesse

In Tabelle 4.3-46 bis Tabelle 4.3-48 sind TEAEs von besonderem Interesse in der hier relevanten Population der Probanden mit Kataplexie, basierend auf der Safety-Population aufgeführt. Diese TEAEs von besonderem Interesse/klinischer Bedeutung wurden im SAP vordefiniert. Dabei orientierte sich die Auswahl der Ereignisse auf Basis der Pharmakologie/Wirkungsweise von JZP-110, Erfahrungen aus früheren Studien und Bereiche, die für die aktuelle Behandlung der Narkolepsie relevant sind. Folgende TEAEs wurden als TEAEs von Interesse definiert: kardiovaskuläre oder potenziell kardiovaskuläre Ereignisse, psychiatrische Ereignisse (wie Depressionen, Angstzustände, Schlaflosigkeit), neuromotorische Ereignisse, Überempfindlichkeitsereignisse und Schwangerschaft. Die Ereignisse von besonderem Interesse werden im Folgenden nach Clustered Term, SOK 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, des PT nicht-kardiale Brustschmerzen, erhöhter Blutdruck und erhöhte Herzfrequenz zusammengefasst. Insgesamt traten diese TEAEs bei einer geringen Anzahl Patienten auf. Es wurden unter dem SOK kardiovaskuläre Erkrankungen 2 TEAEs verzeichnet, darunter Sinustachykardie bei einem Patienten in der 150 mg JZP-110 und Rechtsschenkelblock bei einem Patienten in der 75 mg JZP-110 Gruppe. In der Placebo-Gruppe wurden keine TEAEs in dieser SOK berichtet. Weiterhin wurde bei einem Patienten (3,3 %) in der 150 mg JZP-110 Gruppe nicht-kardiale Brustschmerzen mit moderatem Schweregrad berichtet. Diese wurden als nicht nicht-kardial im Ursprung bewertet und standen nicht mit der Studienmedikation in Verbindung. Bei einem Patienten in der 150 mg JZP-110 Dosis-Gruppe wurde ein erhöhter Blutdruck festgestellt (siehe Tabelle 4.3-46).

Tabelle 4.3-46: UEs von besonderem Interesse; Kardiale UEs nach SOK, PT und maximalem Schweregrad (Safety Population, Population der Probanden mit Kataplexie)

Clustered Term SOK PT	Placebo (N = 29) n (%),	75 mg JZP-110 (N = 31)		150 mg JZP-110 (N = 30)	
		n (%)	RR [95 % KI] p-Wert	n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Kardiovaskuläre oder potenziell kardiovaskuläre Ereignisse					
Kardiovaskuläre Erkrankungen	0	1 (3,2)	0,36 (0,02, 8,40) 1,00	1 (3,3)	0,34 (0,01, 8,13) 1,00
Sinustachykardie	0	0	NE	1 (3,3) Mild	0,34 (0,01, 8,13) 1,00
Rechtschenkelblock	0	1 (3,2) Mild	0,36 (0,02, 8,40) 1,00	0	NE
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	0	NE	1 (3,3)	0,34 (0,01, 8,13) 1,00
Nicht-kardiale Brustschmerzen ¹	0	0	NE	1 (3,3) Moderat	0,34 (0,01, 8,13) 1,00
Untersuchungen	0	0	NE	1 (3,3)	0,34 (0,01, 8,13) 1,00
Erhöhter Blutdruck	0	0	NE	1 (3,3) Mild	0,34 (0,01, 8,13) 1,00
<p>¹ TEAEs mit PT „nicht kardialer Brustschmerz“ wurden in der Studie als potenziell kardiovaskuläres unerwünschtes Ereignis betrachtet.</p> <p>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 (SOK) werden nur einmal gezählt.</p> <p>NE = Nicht ermittelbar; UE = Unerwünschtes Ereignis; SOK = System Organ Klasse; TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)</p> <p>p-Wert basierend auf Fisher's Exact Test; Fett gedruckt = signifikanter Unterschied</p> <p>Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.3.1.2.1.1; zusätzliche Analysen Tabelle 14.3.1.3.a</p>					

Psychiatrische Ereignisse

Da bei Patienten, die andere wachheitsfördernde Medikamente (z. B. Nuvigil) erhielten, psychiatrische Ereignisse wie Angstzustände, Schlaflosigkeit oder Depression auftraten [10], wurden psychiatrische TEAEs näher betrachtet.

TEAEs wurden nach dem Clustered Term Angstzustände und ähnliche Ereignisse zusammengefasst. Dieses Konzept umfasst die PTs Angstzustände, Unruhe, Panikattacken und Reizbarkeit (SOK psychiatrische Erkrankungen) und Nervosität (SOK generelle Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort). Die TEAEs Angstzustände, Panikattacke und Nervosität wurden jeweils 1 Mal gemeldet. Es handelte sich jeweils um milde oder moderate Schweregrade und keines der TEAEs führte zu einer Unterbrechung der Studienmedikation oder zum Studienabbruch.

Unter dem Clustered Term Insomnien und ähnliche Ereignisse waren mit einer niedrigen Inzidenz von 3,2% Insomnien und mit 3,3% Mittel-Insomnien mit moderatem Schweregrad bei Einnahme des Studienmedikamentes (kombiniertes JZP-110) aufgetreten.

Unter dem Clustered Term „Andere psychiatrische Ereignisse“ wurden die TEAEs Stimmungsänderungen (3,2 % - 75 mg JZP-110), Stimmungsschwankungen (1 Patient – 75 mg JZP-110), Sprechdruck (1 Patient – 150 mg JZP-110), Beeinträchtigung der Zuverlässigkeit (1 Patient - Placebo) und Affekt-Labilität (1 Patient – Placebo) aufgenommen. Diese TEAEs wiesen in den meisten Fällen einen milden Schweregrad auf (siehe Tabelle 4.3-47).

Neuromotorische Ereignisse

Unter dem Clustered Term „Neuromotorische Ereignisse“ wurden bei 2 Patienten das TEAE Tremor (1 Patient mit 75 mg JZP-110 und 1 Patient mit 150 mg JZP-110, jeweils milder Schweregrad) gemeldet (siehe Tabelle 4.3-48).

Hypersensitivitäts- oder Hautreaktionsereignisse

Es traten keine unerwünschten Ereignisse auf, die auf systemische oder schwere Überempfindlichkeitsreaktionen hindeuteten, einschließlich Anaphylaxie oder schwere Hautreaktionen auf JZP-110. Ein Proband berichtete von einem Ausschlag (150 mg JZP-110). Weitere Ereignisse waren Erythem, Juckreiz (Pruritis), trockene Haut und saisonale Allergie, jeweils bei einem Probanden, der JZP-110 erhalten hatte (siehe Tabelle 4.3-48).

Tabelle 4.3-47: UEs von besonderem Interesse; Psychiatrische UEs nach SOK, PT und maximalem Schweregrad (Safety Population, Population der Probanden mit Kataplexie)

Clustered Term SOK PT	Placebo (N = 29) n (%),	75 mg JZP-110 (N = 31)		150 mg JZP-110 (N = 30)	
		n (%)	RR [95 % KI] p-Wert	n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Angstzustände und ähnliche Ereignisse	0	1 (3,2)	0,36 (0,02, 8,40) 1,00	2 (6,7)	0,21 (0,01, 4,13) 0,49
Angstzustände	0	0	NE	1 (3,3) Moderat	0,34 (0,01, 8,13) 1,00
Panikattacke	0	0	NE	1 (3,3) Moderat	0,34 (0,01, 8,13) 1,00
Nervosität	0	1 (3,2) Mild	0,36 (0,02, 8,40) 1,00	0	NE
Insomnien und ähnliche Ereignisse					
Insomnie	0	1 (3,2) Moderat	0,36 (0,02, 8,40) 1,00	0	NE
Mittel-Insomnie	0	0	NE	1 (3,3) Moderat	0,34 (0,01, 8,13) 0,49
Andere psychiatrische Ereignisse					
Stimmungs- änderungen	0	1 (3,2) Mild	0,36 (0,02, 8,40) 1,00	0	NE
Stimmungs- schwankungen	0	1 (3,2) Mild	0,36 (0,02, 8,40) 1,00	0	NE
Sprechdruck	0	0	NE	1 (3,3) Mild	0,34 (0,01, 8,13) 1,00
Affekt Labilität	1 (3,4) Moderat	0	NE	0	NE
<p>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> <p>UE = Unerwünschtes Ereignis; SOK = System Organ Klasse; TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)</p> <p>p-Wert basierend auf Fisher's Exact Test; Fett gedruckt = signifikanter Unterschied</p> <p>Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.3.1.2.1.1; zusätzliche Analysen Tabelle 14.3.1.3.a</p>					

Tabelle 4.3-48: UEs von besonderem Interesse; Neuromotorische UE und Hypersensitivitäts- oder Hautreaktionsereignisse nach SOK, PT und maximalem Schweregrad (Safety Population, Population der Probanden mit Kataplexie)

Clustered Term SOK PT	Placebo (N = 29) n (%),	75 mg JZP-110 (N = 31)		150 mg JZP-110 (N = 30)	
		n (%)	RR [95% KI] p-Wert	n (%)	RR [95% KI] p-Wert
Neuromotorische Ereignisse					
Tremor	0	1 (3,2) Mild	0,36 (0,02, 8,40) 1,00	0	NE
Hypersensitivitäts- oder Hautreaktionsereignisse					
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0	2 (6,5)	0,21 (0,01, 4,27) 0,49	6 (20,0)	0,08 (0,005, 1,35) 0,02
Akne	0	1 (3,2) Mild	0,36 (0,02, 8,40) 1,00	1 (3,3) Moderat	0,34 (0,01, 8,13) 1,00
Alopezie	0	0	NE	1 (3,3) Mild	0,34 (0,01, 8,13) 1,00
Trockene Haut	0	1 (3,2) Mild	0,36 (0,02, 8,40) 1,00	0	NE
Ekzem	0	0	NE	1 (3,3) Mild	0,34 (0,01, 8,13) 1,00
Erythem	0	0	NE	1 (3,3) Mild	0,34 (0,01, 8,13) 1,00
Ausschlag	0	0	NE	1 (3,3) Mild	0,34 (0,01, 8,13) 1,00
Erkrankungen des Immunsystems	0	1 (3,2)	0,36 (0,02, 8,40) 1,00	0	NE
Saisonale Allergie	0	1 (3,2) Moderat	0,36 (0,02, 8,40) 1,00	0	NE
<p>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> <p>NE = Nicht ermittelbar, UE = Unerwünschtes Ereignis; SOK = System Organ Klasse; TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)</p> <p>p-Wert basierend auf Fisher's Exact Test; Fett gedruckt = signifikanter Unterschied</p> <p>Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.3.1.2.1.1; zusätzliche Analysen Tabelle 14.3.1.3.a</p>					

Schwangerschaft

Eine Patientin mit Narkolepsie mit Kataplexie, die in die Placebo-Gruppe randomisiert wurde, hatte während der Studie (Woche 8) einen positiven Schwangerschaftstest. Die Einnahme der Studienmedikation wurde folgend abgebrochen und die Probandin von der Studie ausgeschlossen.

Zusammenfassung

Insgesamt zeigt sich eine gute Verträglichkeit von Solriamfetol. Das Relative Risiko für ein UE war mit Solriamfetol zwar zuungunsten der 150 mg JZP-110 Gruppe verschoben, die meisten UEs waren aber von moderatem oder milden Schweregrad. Es trat lediglich 1 SUE in der 150 mg JZP-110 Gruppe und 1 SUE in der Placebo Gruppe auf. Nur wenige Probanden mussten die Studie abbrechen (2 Probanden der 150 mg JZP-110 Gruppe und 1 Proband der Placebo Gruppe). Die am häufigsten auftretenden UEs ($\geq 10\%$) umfassten Übelkeit, einen trockenen Mund, Nasopharyngitis, verminderten Appetit und Kopfschmerzen. Diese UEs traten dosisabhängig vermehrt auf, wobei lediglich der PT „Kopfschmerzen“ im Vergleich zu Placebo im RR signifikant schlechter war.

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.

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 4.3.1.3.1¹⁶.

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.
- 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.

¹⁶ unbesetzt

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 4.3-49 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.	n.d.	●	●	●
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.					

Im SAP der Studie 14-002 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 mit 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 4.3-50 ist das Ergebnis des Interaktionstests für den Endpunkt ESS (Änderung Baseline zu Woche 12) und in Tabelle 4.3-51 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 4.3-50: 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			
n	26	24	26
LS Mean (SE)	-1,5 (0,92)	-4,5 (0,95)	-5,2 (0,93)
LSM		-3,0	-3,8
		(-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 4.3-51: 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 zusätzliche Analyse 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 ko-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 [77, 78, 81-85]
	Studienpublikation [79, 80]

Studienbericht zu 14-002:

1.) 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: 30.11.2019]. 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., 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
- 6.) 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
- 7.) 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

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

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) 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***

- *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 4.3-52: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für den indirekten Vergleich

Studie	Zulassungsstudie (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 A-D: Woche 1-12
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	2 Monate	A: Solriamfetol, B: Placebo
Natriumoxybat					
OMC-SXB-22	Nein	Ja	abgeschlossen	2 Monate	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	Zulassungsstudie (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 4.3-52 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 4.3-52 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4.3-53: 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.

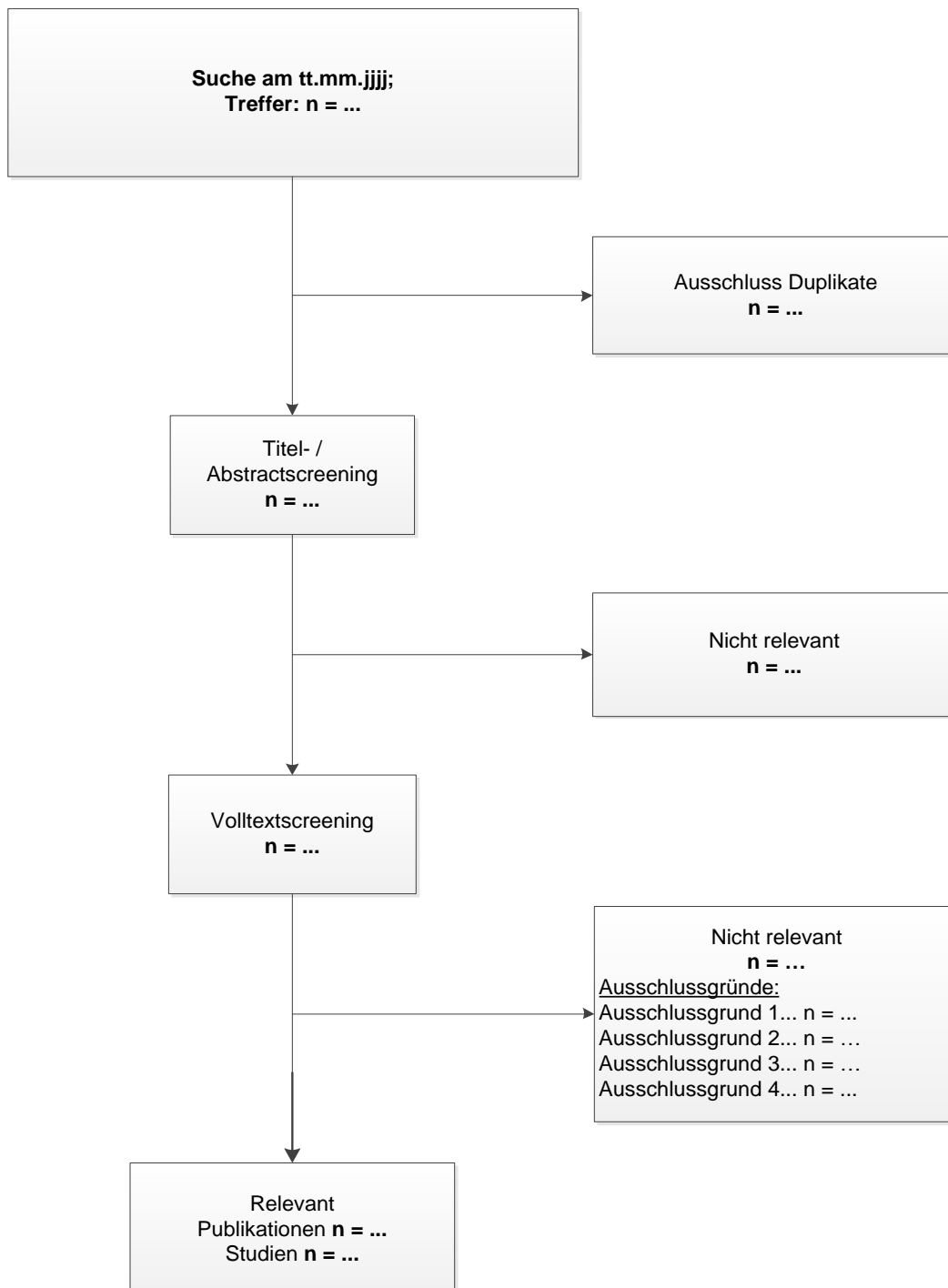


Abbildung 4.3-9: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 Solriamfetol 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 67 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“ [77-80]. 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.

Der vollständige Screening-Prozess ist im PRISMA-Fluss-Diagramm in Abbildung 4.3-10 dargestellt.

Natriumoxybat

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche vom 23.04.2020 nach randomisierten kontrollierten Studien zu Natriumoxybat für den indirekten Vergleich identifizierte insgesamt 7 Treffer, darunter 4 Studienregistereinträge aus CENTRAL und 3 Volltextpublikationen zu 2 Studien.

Die bibliografische Literaturrecherche identifizierte insgesamt 221 Zitationen (38 in MEDLINE/Pubmed, 80 in EMBASE und 98 in der Cochrane-Datenbank). Es wurden 109 Treffer ausgeschlossen, da es sich um Duplikate handelte.

Die verbleibenden 112 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 = 82).

Die weiteren möglichen relevanten Publikationen wurden im Volltext analysiert und mit den definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Relevanz selektiert. Somit ergab die bibliografische Literaturrecherche 7 relevante Volltextpublikationen und 2 Registereinträge in CENTRAL mit der zVT Natriumoxybat, die für einen indirekten Vergleich über den Brückenkompator „Placebo“ identifiziert werden konnten [6-9, 23, 89-92]. Nach Sichtung der Volltexte wurden zwei Studien identifiziert, in der die Population der Narkolepsie-Patienten mit Kataplexie getrennt über 8 Wochen mit Natriumoxybat behandelt wurden. Die Studien von US Xyrem Int. 2005 und von Black et al. 2016 wurden aufgrund der Erfüllung der Einschlusskriterien als relevant für die Nutzenbewertung erachtet. Zudem wurde das systematische Review von Xu et al. 2019 als Quelle einbezogen, da hier weitere relevante Ergebnisse zu den Studien OMC-SXB-15 und OMC-SXB-22 berichtet wurden.

Der vollständige Screening-Prozess ist im PRISMA-Fluss-Diagramm in Abbildung 4.3-11 dargestellt.

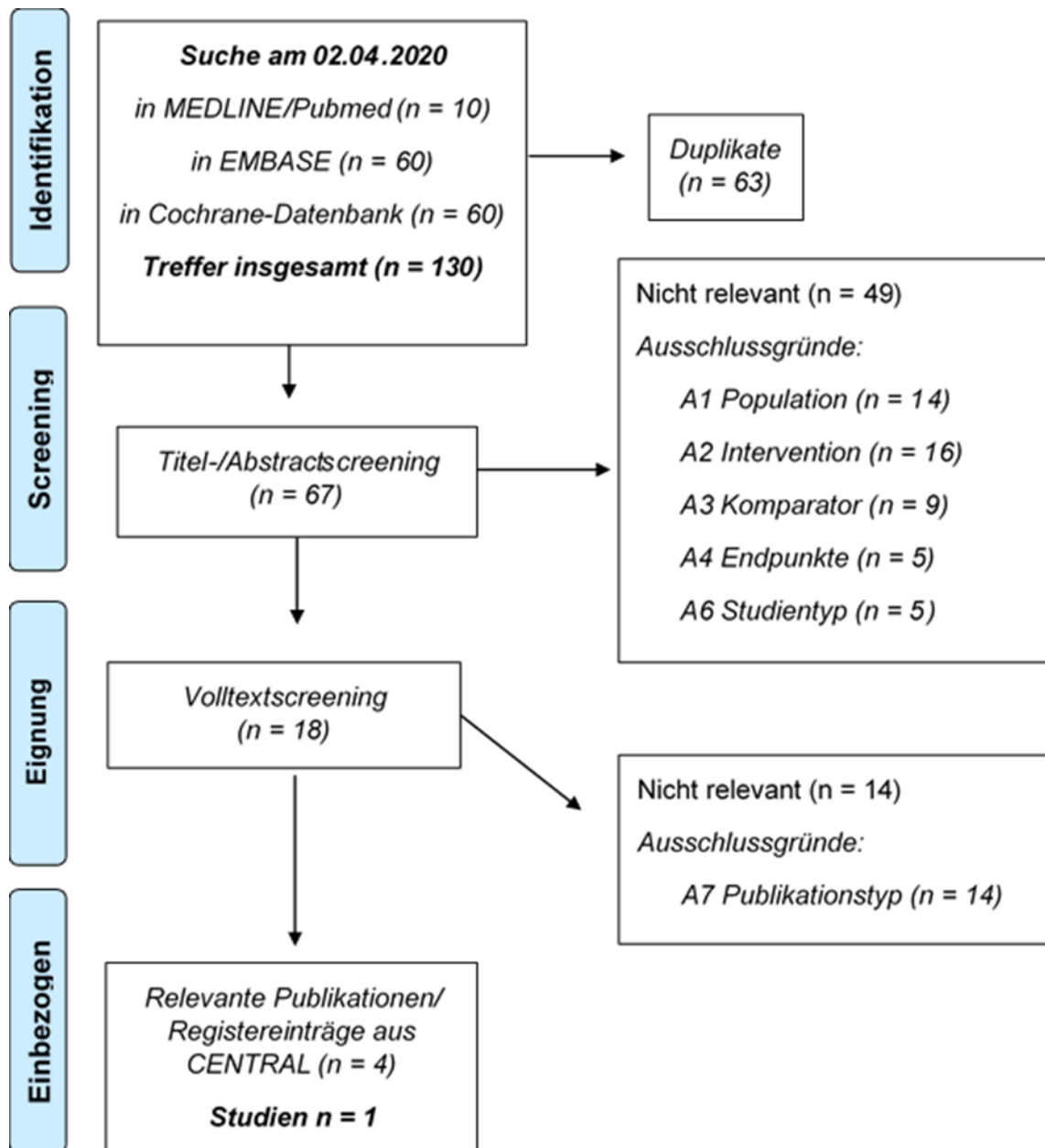


Abbildung 4.3-10: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Solriamfetol für den indirekten Vergleich

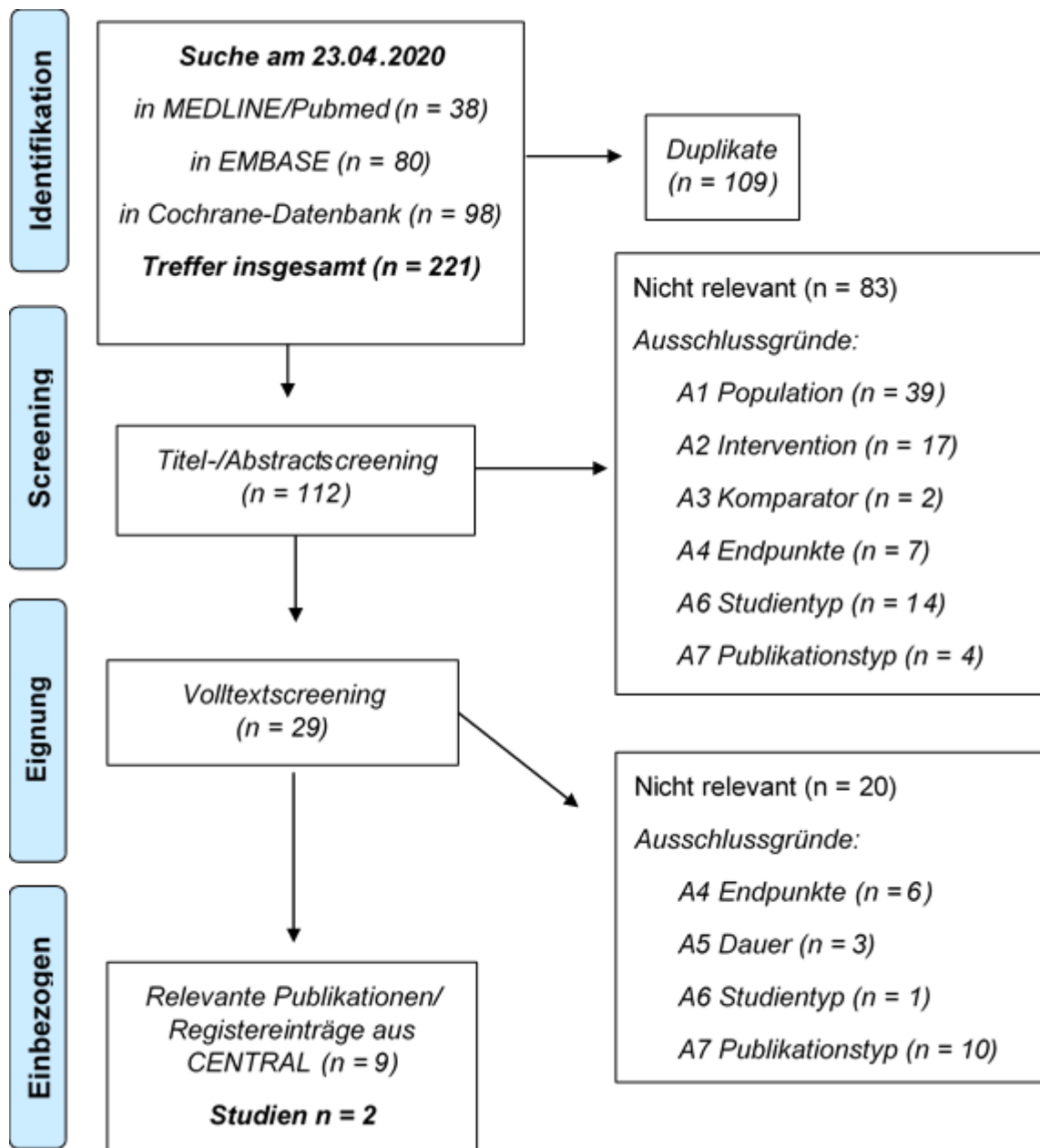


Abbildung 4.3-11: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCTs mit der zVT Natriumoxybat für den indirekten Vergleich

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 4.3-1) 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 4.3-54: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – 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] [81] WHO ICTRP [NCT02348593] [82] [EUCTR2014-005487-15] [83] EU-CTR [EUCTR2014-005487-15] [84] PharmNet.Bund [2014-005487-15] [85]	Ja	Ja [77, 78, 80]	abgeschlossen
Natriumoxybat				
OMC-SXB-15	clinicaltrials.gov [NCT00049803] [93] WHO ICTRP [NCT00049803] [94]	Ja	Ja [6-8, 89, 91, 92]	abgeschlossen
OMC-SXB-22	clinicaltrials.gov [NCT00066170] [95] WHO ICTRP [NCT00066170] [96]	Ja	Ja [6, 9, 23, 90]	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 4.3-54 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 Studien mit der zVT Natriumoxybat in den Studienregistern Clinicaltrials.gov, ICTRP, EU-CTR und

PharmNet.Bund und der Datenbank 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 konnten insgesamt drei relevante Studien identifiziert werden (siehe Tabelle 4.3-54), die in vier Studienregistern gelistet sind. Es ergibt sich eine Trefferzahl von insgesamt 9 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 4.3-1) 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 4.3-55: 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 /Studienergebnisdatenbanken 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 4.3-55 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 „Natriumoxybat Placebo Narkolepsie“ ergab 6 Treffer (alle Bereiche) inklusive 1 Treffer 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 keine relevanten Studien zu Natriumoxybat oder Solriamfetol in der betrachteten Patientenpopulation der Narkolepsie-Patienten mit Kataplexie identifiziert.

Die Recherche wurde am 19.02.2020 durchgeführt.

4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Tabelle 4.3-56: Studienpool – Studien für den indirekten Vergleich

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung von Solriamfetol (ja/nein)	gesponser te 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 [77, 78, 81-85]	Ja [79, 80]
Studien mit Natriumoxybat (placebo-kontrolliert)						
OMC-SXB-15	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja [89, 93, 94]	Ja [6-8, 91, 92]
OMC-SXB-22	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja [90, 95, 96]	Ja [6, 9, 23]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

4.3.2.1.2 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 Studienpopulationen

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

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

Die Darstellung des Studiendesigns und der Studienpopulation zu den Solriamfetol Studien ist Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

Im Folgenden werden, die für den indirekten Vergleich relevanten Studien zu Natriumoxybat beschrieben.

Tabelle 4.3-57: 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-15	RCT, Phase 3 doppelblind, parallel, Placebo-kontrolliert	Jugendliche (≥ 16 Jahre) und Erwachsene, Narkolepsie mit Kataplexie	N = 228 (ITT-Population) Arm A: 4,5 g/Tag Natriumoxybat (n =64) Arm B: 6 g/Tag Natriumoxybat (n = 58) Arm C: 9 g/Tag Natriumoxybat (n = 47) Arm D: Placebo (n = 59)	Lead-in: 14 Tage Entzug antikataleptischer Medikation: 21 Tage Wash-Out: 5-18 Tage Baseline-Periode: 14-21 Tage Behandlung: 8 Wochen (4 Wochen Titration + 4 Wochen konstante Dosis)	12/2000 – 04/2004 42 Zentren in Kanada, USA und Europa (UK, Deutschland, Frankreich, Schweiz Niederlande und Tschechien)	<u>Primäre Zielkriterien:</u> - ESS: Veränderung zu Woche 8 - CGIc: Anteil an Probanden mit starker und sehr starker Verbesserung zu Woche 8 <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> - 40-minütiger MWT (Maintenance of Wakefulness Test): Veränderung zu Woche 8 - FOSQ-10 - Veränderung der % medianen wöchentlichen Anzahl an Kataplexie-Attacken zu Visite 2,5,6,7 (Tagebuch) - REM-bezogene Narkolepsie Symptome (Hypnagoge Halluzinationen und Schlafparalyse) - Schlafphasen mittels PSG <u>Explorative Endpunkte:</u> - SF-36 <u>Sicherheit:</u> - Adverse Events - Gesamtrate AEs und SAEs Abbruch auf Grund von AEs und SAEs

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

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	<p>N = 222 (Total ITT-Population)</p> <p><u>Arm A:</u> 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)</p> <p><u>Arm B:</u> 12 ml/Tag Placebo für Natriumoxybat für 4 Wochen und anschließend 18 ml/Tag Placebo für Natriumoxybat + 1-3 Kapseln/Tag Placebo für Modafinil für 8 Wochen (n = 55)</p> <p><u>Arm C:</u> 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)</p> <p><u>Arm D:</u> 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)</p> <p>Patienten mit Kataplexie (n = 127)</p> <p>Arm A: n = 14</p>	<p>Screening/Lead-In: 1-2 Wochen</p> <p>Run-In: 2 Wochen</p> <p>Behandlung: 8 Wochen</p>	<p>04/2003- 11/2004</p> <p>44 Zentren in den USA, Kanada, Tschechien, Frankreich, Deutschland, Niederlande, Schweiz, UK</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>-Veränderung im 20 min MWT zu Visite 5 (Woche 8)</p> <p><u>Sekundärer Endpunkt:</u></p> <p>- Veränderung im ESS-Score zu Woche 8</p> <p>- Veränderung der Krankheitsschwere mittels CGIs, CGiC</p> <p>-Veränderung der wöchentlichen Schlafattacken zu Woche 8</p> <p>- Totale Schlafzeit und Schlafphasen (N1, N2, N3, REM, non-REM) mittels PSG</p> <p><u>Sicherheit:</u></p> <p>An Visite 1 und 5 (Woche 8)</p> <p>- Körperliche Untersuchung</p> <p>- Vitalzeichen</p> <p>- Laborparameter</p> <p>- EKG</p> <p>-Adverse Events während der gesamten Studie</p> <ul style="list-style-type: none"> • AEs > 5% (ein Studienarm)

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

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			Arm B: n = 32 Arm C: n = 26 Arm D: n = 23			
AE = Adverse Event; CGIc = Clinical Global Impression of change; CGIs = Clinical Global Impression of severity; EKG = Elektrokardiogramm; ESS = Epworth Sleepiness Scale; FOSQ-10 = Functional Outcomes of Sleep Questionnaire; MWT = Maintenance of Wakefulness Test; n = Anzahl; PSG = Polysomnographie; PGIc = Patient Global Impression of change; REM = Rapid eye movement; SAE = Schwerwiegendes AE; SF-36 = Short Form Gesundheitsfragebogen						

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

Tabelle 4.3-58: Demografische Daten der Studienpopulationen (Population mit Kataplexie) – RCT für indirekte Vergleiche

	14-002			OMC-SXB-15				OMC-SXB-22 ¹	
	Placebo	75 mg JZP-110	150 mg JZP-110	Placebo	4,5 g SXB	6 g SXB	9 g SXB	Placebo	SXB
N	29	31	27	59	64	58	47	32	14
Mittleres Alter (SD) in Jahren	39,3 (16,99)	36,0 (11,37)	37,9 (12,69)	40,8 (15,5)	41,8 (16,7)	39,2 (15,9)	39,9 (12,5)	41,3 (14,7)	35,1 (12,6)
Geschlecht, n (%)									
Männlich	10 (34,5)	11 (35,5)	9 (33,3)	17 (28,8)	21 (32,8)	22 (37,9)	19 (40,4)	13 (40,6)	8 (57,1)
Weiblich	19 (65,5)	20 (64,5)	18 (66,7)	42 (71,2)	43 (67,2)	36 (62,1)	28 (59,6)	19 (59,4)	6 (42,9)
Abstammung, n (%)									
Afroamerikanisch	4 (13,8)	6 (19,4)	1 (3,7)	3 (5,1)	11 (17,2)	7 (12,1)	4 (8,5)	7 (21,9)	1 (7,1)
Weiß	25 (86,2)	25 (80,6)	24 (88,9)	54 (91,5)	50 (78,1)	49 (84,5)	43 (91,5)	24 (75,0)	13 (92,9)
Asiatisch	0	0	1 (3,7)	1 (1,7)	1 (1,6)	0	0	NR	NR
Hispanisch				1 (1,7)	0	1 (1,7)	0	NR	NR
Andere	0	0	0	0	2 (3,1)	1 (1,7)	0	1 (3,1)	0
Mittlere Schlaf-Latenzzeit in min, n (40 min MWT)									
n	28	30	26	59	62	57	47		
Mittelwert (SD)	4,36 (5,055)	6,43 (5,786)	7,79 (6,164)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Median (min, max)	2,81 (0,3, 24,6)	4,75 (0,3, 21,9)	6,63 (0,0, 22,4)	9,50	8,53	9,00	7,63	NR	NR
Mittlere Schlaf-Latenzzeit in min, n (20 min MWT)									
n	28	30	26					32	14
Mittelwert (SD)	3,98 (3,999)	6,00 (4,848)	7,07 (4,923)	NR	NR	NR	NR	9,57 (6,75)	9,47 (7,85)

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

Median (min, max)	2,81 (0,3, 18,9)	4,75 (0,3, 17,3)	5,75(0,0, 18,8)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
ESS-Gesamtscore, n									
n	29	31	27	58	61	58	47	32	14
Mittelwert (SD)	18,2 (3,01)	18,1 (3,20)	17,4 (4,02)					15,0 (5,0)	14,1 (5,4)
Median (min, max)	18,0 (13, 24)	18,0 (11, 24)	18,0 (10, 24)	17,5	18,0	19,0	19,0	NR	NR
CGIs, n (%)									
1=Normal, not at all ill	0	0	0	0	0	0	0	NR	NR
2=Borderline ill	0	0	0	1 (1,7)	0	2 (3,4)	0	NR	NR
3=Mildly ill	1 (3,4)	0	2 (7,4)	3 (5,1)	5 (7,8)	4 (6,9)	5 (10,6)	NR	NR
4=Moderately ill	4 (13,8)	4 (12,9)	7 (25,9)	25 (42,4)	24 (37,5)	24 (41,4)	12 (25,5)	NR	NR
5=Markedly ill	11 (37,9)	12 (38,7)	10 (37,0)	25 (42,4)	28 (43,8)	25 (43,1)	24 (51,1)	NR	NR
6=Severely ill	10 (34,5)	13 (41,9)	8 (29,6)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
7=Among the most extremely ill patients	3 (10,3)	2 (6,5)	0	5 (8,5)	7 (10,9)	3 (5,2)	5 (10,6)	NR	NR
¹ Es sind die zwei von vier Studienarmen dargestellt, welche von Relevanz für den indirekten Vergleich sind. CGIs = Clinical Global Impression of severity; ESS = Epworth Sleepiness Scale; NR = Nicht berichtet; SD = Standardabweichung; SXB = Natriumoxybat									

Studie 14-002

Das Studiendesign und die demografischen Daten der Studienpopulation sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 detailliert beschrieben.

OMC-SBX-15

Das Design der Studie OMC-SXB-15 wird in Tabelle 4.6-5 gemäß CONSORT-Kriterien detailliert beschrieben.

Studiendesign

Die Studie OMC-SXB-15 ist eine randomisierte, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. In Parallelgruppen wurden die Interventionen 4,5 g, 6 g und 9 g Natriumoxybat und Placebo miteinander verglichen.

Ein- und Ausschlusskriterien

Zur Teilnahme an der Studie waren Patienten ab 16 Jahren oder älter mit diagnostizierter Narkolepsie (mittels PSG) mit Kataplexie berechtigt. Symptome der Narkolepsie, einschließlich der EDS und Kataplexien, mussten über die letzten drei Monate fast täglich aufgetreten sein. Weiterhin mussten Patienten bereit sein, nach Ermessen des Arztes auf das Autofahren und bedienen von Maschinen zu verzichten.

Patienten, welche 30 Tage vor Studienbeginn Natriumoxybat eingenommen hatten, waren nicht zur Teilnahme an der Studie berechtigt. Patienten durften keine Diagnose einer Schlafapnoe oder irgendeinen Grund aufweisen, der für die EDS verantwortlich war. Patienten durften zu Baseline keine Hypnotika, Anxiolytika, sedierenden Antihistaminika, Antikonvulsiva oder Clonidin einnehmen. Weiterhin durften Patienten keine Tätigkeit ausüben, welche variable Schichtarbeit oder eine routinemäßige Nachtschicht erfordert. Patienten, welche zu Visite 2 im PSG einen Apnoe Index > 10 oder einen Apnoe Hypopnoe Index > 15 pro Stunde aufwiesen, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Intervention und Randomisierung

Patienten wurden auf 4 verschiedene Behandlungsarme randomisiert:

- 4,5 g Natriumoxybat
- 6 g Natriumoxybat
- 9 g Natriumoxybat
- Placebo

In Abbildung 4.3-12 ist das Studiendesign der Studie OMC-SBX-15 dargestellt. Die lead-in Phase betrug 14 Tage. Anschließend erfolgte eine Entzugsphase der anti-kataplektischen Medikationen über einen Zeitraum von 21 Tagen. Es folgte eine wash out - Phase von 5-18 Tagen bis zur Randomisierung. Die Baseline-Phase betrug 14-21 Tage und endete an Visite 5. Die Studiendauer betrug 8 Wochen, wobei in den ersten 4 Wochen eine Titration auf die Zieldosis erfolgte und in den anschließenden 4 Wochen die entsprechende Dosis stabil gehalten wurde. Die Studie endete mit Visite 7.

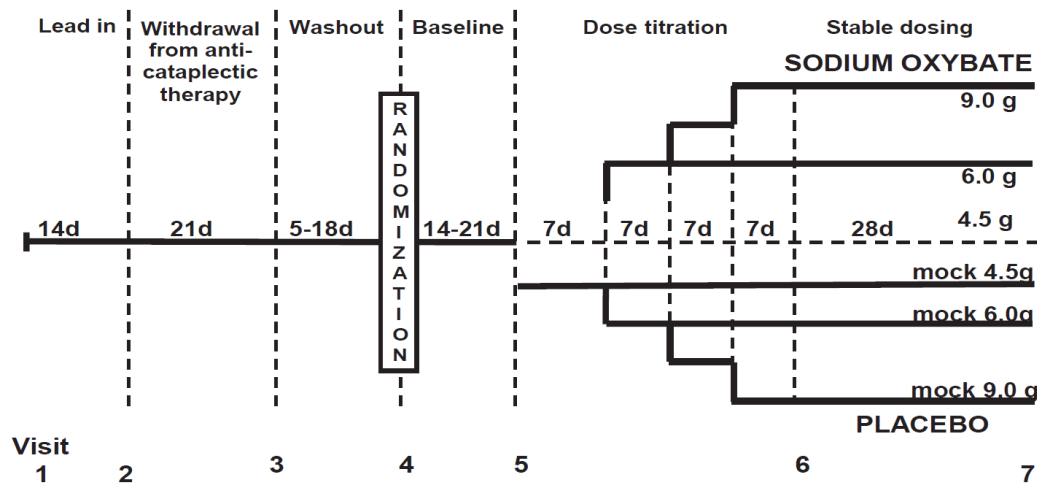


Abbildung 4.3-12: Studiendesign der Studie OMC-SXB-15

Quelle: Xyrem Int. Study Group 2005 [7]

Ziele der Studie und Endpunkte

Das primäre Ziel der Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit von Natriumoxybat zur Behandlung von Narkolepsie mit dem Schwerpunkt exzessiver Tagesschläfrigkeit.

Zur Bewertung der Wirksamkeit wurde die ITT-Population herangezogen. Die Veränderung im ESS und im CGIC wurden als primäre Endpunkte formuliert.

Als sekundäre Endpunkte wurden die Veränderung im 40-minütigen MWT zu Woche 8, die Veränderung von FOSQ-10 zu Visite 7 (Woche 8), die Veränderung der medianen wöchentlichen Anzahl an Kataplexie Attacken zu Visite 2, 5, 6 und 7, die Veränderung REM-bezogener Narkolepsie Symptome wie hypnagoge Halluzinationen und Schlafparalyse, und die Aufzeichnung der Schlafphasen mittels PSG. Als explorativer Endpunkt wurde der SF-36 formuliert.

Zur Auswertung der Sicherheitsdaten wurde die Safety Population herangezogen. Dies umfasst alle Patienten, welche mind. einfach verblindet 1 Dosis der Studienmedikation erhielten. Die

Sicherheitsdaten wurden an Visite 1 und 7 erhoben und schlossen eine körperliche Untersuchung, Vitalzeichen, Laborparameter und ein EKG mit ein. Auftretende Unerwünschte Ereignisse wurden während der gesamten Studie und bis zu 10 Tage nach Studienende dokumentiert.

Statistische Analysen

Zur Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte wurde die ITT-Population herangezogen. Diese umfasst Patienten, welche die Studienmedikation erhielten und eine Evaluierung mittels „Statistical Analysis System“ nach der Behandlung abgeschlossen hatten. Die Normalität der Daten wurden mit dem Wilks-Shapiro Test untersucht. Die Homogenität der Variabilität wurde grafisch analysiert. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ESS wurde mittels einer Varianzanalyse analysiert, wobei die Signifikanz der mittleren Veränderung zu Baseline für jede Behandlungsgruppe mit einem gepaarten T-Test untersucht wurde. Der CGIc wurde mit einem logistischen Regressionsmodell analysiert. Für alle Vergleiche zwischen Natriumoxybat und Placebo wurde von einer Signifikanz gesprochen, wenn ein gepaarter T-Test mit $\alpha < 0,05$ vorlag.

Die Änderung der Gesamtzahl der wöchentlichen Kataplexie-Ereignisse von der Baseline bis zum Endpunkt wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) analysiert. Die Signifikanz der mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für jede Behandlungsgruppe wurde mit einem gepaarten t-Test bestimmt. Für alle Vergleiche zwischen der Wirkung von Natriumoxybat und Placebo wurde die Dunnett-Adjustierung für drei Behandlungsgruppen verwendet. Die statistische Signifikanz wurde festgestellt, wenn der adjustierte p-Wert $> 0,05$ war. Da sich die Kataplexiedaten als nicht normalverteilt erwiesen, wurden die Daten log-transformiert und die ANCOVA wurde an den transformierten Daten durchgeführt.

Die Sicherheitsdaten schlossen alle Patienten ein, die mind. einfach verblindet 1 Dosis der Studienmedikation erhielten. Ausgewertet wurden alle unerwünschten Ereignisse, die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse und der schweren unerwünschten Ereignisse und der Abbruch auf Grund von AEs und SAEs.

Analysezeitraum

Die Studie startete im Dezember 2000 und war final im April 2004 abgeschlossen.

Studienpopulation

Insgesamt wurden 401 gescreent, wovon 353 in die Studie eingelaufen sind. 285 Patienten wurden auf 4 Behandlungsarme randomisiert. 246 Patienten bildeten die Safety Population ab,

indem sie mind. 1 Dosis einfach verblindet die Studienmedikation erhielten. Die ITT-Population schloss 228 Patienten ein, welche mind. einmal doppel-verblindet die Studienmedikation erhielten und Wirksamkeitsdaten zu Visite 6/7 hatten.

Demografische Daten und Patientencharakteristika Gesamtpopulation (Narkolepsie mit Kataplexie)

Insgesamt bildeten 228 Patienten die ITT-Population, wobei alle Patienten die Diagnose Narkolepsie mit Kataplexie hatten (Einschlusskriterium). Das durchschnittliche Alter zwischen den 4 Behandlungsgruppen war vergleichbar und lag zwischen 39,2 und 41,8 Jahren. Das Geschlechterverhältnis war zu Gunsten der Frauen in allen Behandlungsarmen verschoben (zwischen 59,6 und 71,2 %). Es waren hauptsächlich weiße Patienten in den Behandlungsarmen mit 78,1 % bis 91,5 % vertreten. Der mediane ESS Score war zwischen den Gruppen vergleichbar und betrug zwischen 17,5 und 19 Punkten.

Während der Studie war die Einnahme weiterer anti-kataplektischer Medikamente verboten. Der Großteil der Patienten (78 %) nahm Stimulantien für das zentrale Nervensystem zur Behandlung der EDS ein. Die Dosis wurde während der Studie stabil gehalten. Die häufigsten verwendeten Medikamente waren Modafinil (41,1 %), Methylphenidat (23,6 %) und Dextroamphetamin (18,7 %). Zusätzlich nahmen 14 % der Patienten eine Dextroamphetamin/Amphetamin Kombination zur Behandlung von Übergewicht ein. Eine Analyse der Verwendung der Medikamente ergab eine Gleichverteilung über die Gruppen (Spanne 74,6 % - 83,6 %). Trotz der Therapie mit Stimulantien lag der mediane ESS-Score zwischen 17,5-19 Punkten außerhalb des Normalbereichs. Dies lässt darauf schließen, dass die Medikation unzureichend zur Behandlung der EDS war.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie fand in 42 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.

OMC-SBX-22

Das Design der Studie OMC-SXB-22 ist in Tabelle 4.6-4 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 Natriumoxybat, Modafinil, 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 4.3-13 wird das Studiendesign der Studie OMC-SXB-22 dargestellt. 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.

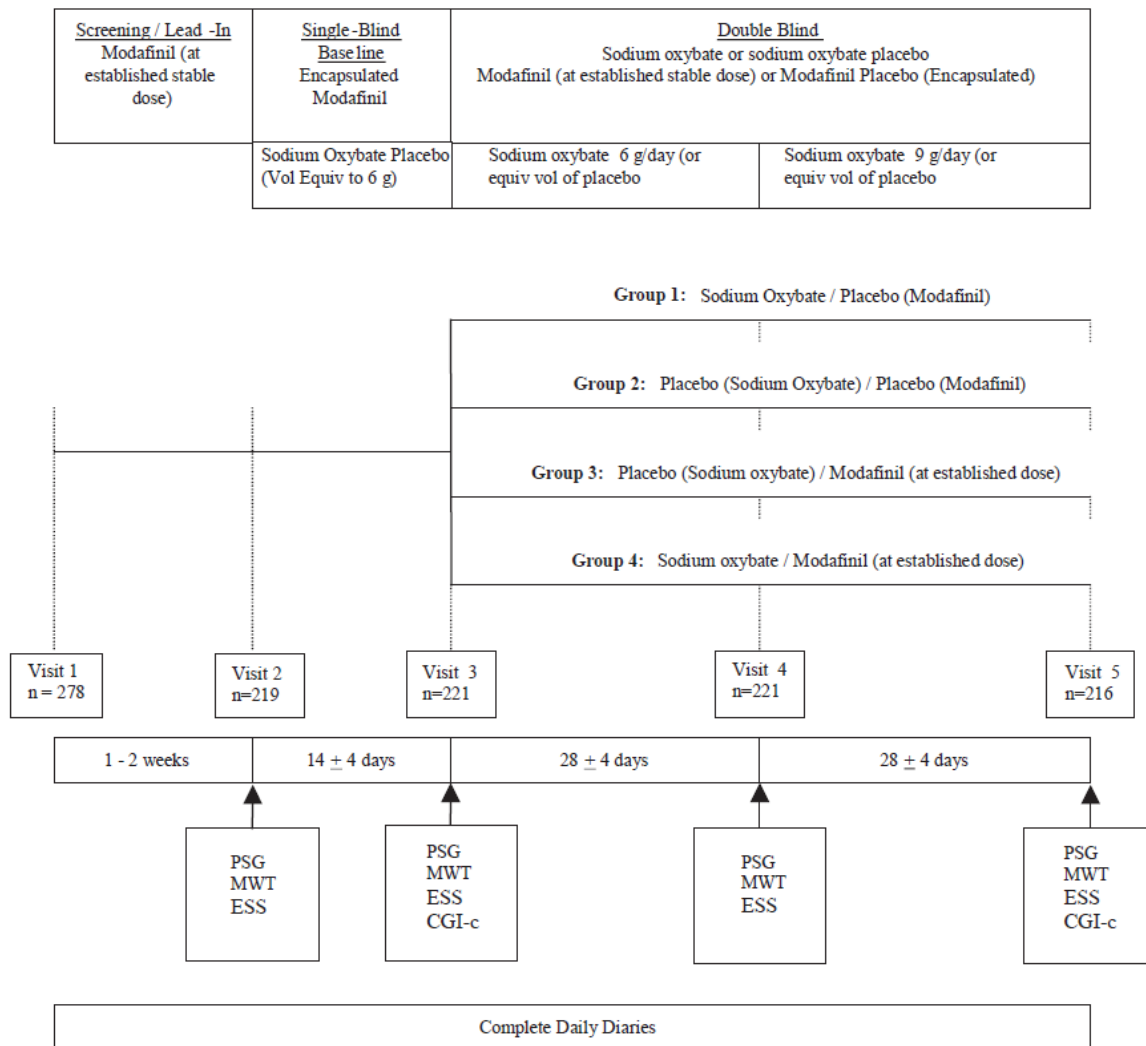


Abbildung 4.3-13: Studiendesign der Studie OMC-SXB-22

Quelle: Black et al. 2006 [23]

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, diese umfasste Patienten welche mind. 1 Dosis der Studienmedikation erhielten und Messwerte zu 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 CGIc 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 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 [9].

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, wovon 231 Patienten auf die 4 Behandlungsarme randomisiert wurden. 222 Patienten bildeten die ITT Population (Narkolepsie Patienten mit und ohne Kataplexie); 95 Patienten hatten Narkolepsie mit Kataplexie. In dieser Population mit der Diagnose Narkolepsie mit Kataplexie waren 32 Patienten der Placebo Gruppe zugeteilt, während in den Behandlungsarm mit Natriumoxybat 14 Patienten randomisiert waren. 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 mit Kataplexie lag das durchschnittliche Alter lag bei 41,3 Jahren in der Placebo Gruppe und bei 35,1 Jahren in der Natriumoxybat Gruppe. In der Placebo Gruppe war das Geschlechterverhältnis zu Gunsten der Frauen (59,4 %) und in der Natriumoxybat Gruppe zu Gunsten der Männer (57,1 %) verschoben. Allerdings gibt es keine Hinweise auf ein unterschiedliches Ansprechen nach Geschlecht. Die Mehrheit der Probanden war in beiden Gruppen weiß (75 % und 92,2 %), wobei in der Placebo Gruppe mehr Afroamerikaner im Vergleich zu der Natriumoxybat-Gruppe vertreten waren (21,9 % vs. 7,1 %).

Der Baseline-MWT Wert war zwischen den 2 Behandlungsgruppen mit Werten von 9,57 min und 9,47 min vergleichbar. Der Baseline-ESS Score war mit Werten von 15,0 und 14,1 Punkten ebenfalls 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 mit Kataplexie“ gegenüber der durch den G-BA bestimmten zVT „Natriumoxybat“. 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 „Natriumoxybat“ über den Brückenkomparator Placebo vergleicht.

Hierfür zieht der pU nach Durchführung einer systematischen Literaturrecherche die Studie OMC-SXB-15, OMC-SXB-22 und 14-002 heran. Hierbei handelt es sich jeweils um randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studien der Phase III.

Die drei Studien sind in Bezug auf den Brückenkomparator Placebo vergleichbar. In den Studien OMC-SXB-15 und OMC-SXB-22 wurde Natriumoxybat-Placebo in der gleichen Form wie Natriumoxybat (d. h. als Lösung) verabreicht, sodass keine Unterscheidung möglich war. Dies trifft auch für die Gabe von Placebo in der Studie zu Solriamfetol (Studie 14-002). In der Studie OMC-SXB-22 nahmen die Patienten in der Placebo-Gruppe und der Natriumoxybat-Gruppe eine Placebo-Präparat für Modafinil ein. Dies führt aus Sicht des pU zu keinem relevanten Effekt, da beide Gruppen innerhalb der Studie das Placebo-Präparat einnahmen.

Patientenpopulation

Die drei Studien sind hinsichtlich ihrer Studienpopulation ausreichend vergleichbar. Die Studien OMC-SXB-22 und 14-002 schlossen ausschließlich erwachsene Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) ein, während die Studie OMC-SXB-15 Patienten ab 16 Jahren mit diagnostizierter Narkolepsie mit Kataplexie einschloss. Die Randomisierung der Studie 14-002 war stratifiziert nach An- oder Abwesenheit von Kataplexie, im Unterschied zu der Studie OMC-SXB-22, welche keine Stratifizierung aufwies. Die Patienten mit oder ohne Kataplexie wurden retrospektiv anhand der vorliegenden Daten zur Anamnese, vorhergehender antikataleptischer Medikation außer Natriumoxybat, Präsenz von SOREMPs in einem Übernachts-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 %). Die Studie OMC-SXB-15 schloss ausschließlich Patienten mit Kataplexie ein.

Die Merkmale Alter und Rasse waren innerhalb und zwischen den Studien in der Population der Patienten mit Kataplexie ausreichend vergleichbar. In der Studie OMC-SXB-15 wurden

Patienten mit einem mittleren Alter von 40,5 Jahren (Spanne 16-75) untersucht. In der Studie OMC-SXB-22 lag das durchschnittliche Alter bei 41,3 Jahren (SD 14,7) für Placebo bzw. bei 35,1 Jahren (SD 12,6) für Natriumoxybat. In der Studie 14-002 lag das mittlere Alter in den Studienarmen Placebo bei 39,3 Jahren (SD 16,99), in 75 mg JZP-110 bei 36,0 Jahren (SD 11,37) und in 150 mg JZP-110 bei 37,9 Jahren (SD 12,69). In allen drei Studien wurden hauptsächlich Probanden weißer Abstammung untersucht. In der Studie OMC-SXB-15 lag der Anteil zwischen 78,1 % und 91,5 %, in der Studie OMC-SXB-22 zwischen 75 % und knapp 93 % und in der Studie 14-002 zwischen 80,6 % und 88,9 %.

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung sind Unterschiede zwischen den Studien vorhanden. In der Studie OMC-SXB-15 wurden hauptsächlich Frauen (71,2 % Placebo, 67,2 % 4,5 g Natriumoxybat, 62,1 % 6 g Natriumoxybat und 59,6 % 9 g Natriumoxybat) untersucht. Dies gilt auch für die Studie 14-002, in der mehr Frauen als Männer eingeschlossen waren (Placebo 65,5 %, 75 mg JZP-110 64,5 %, 150 mg JZP-110 66,7 %). In der Population der Probanden mit Kataplexie der Studie OMC-SXB-22 wurden insgesamt weniger Frauen als Männer (45,3 %) eingeschlossen. Die Verteilung innerhalb der Gruppen war mit mehr Frauen (59,4 %) in der Placebo Gruppe und mehr Männer (57,1 %) in dem Natriumoxybat Arm leicht zugunsten der Männer verschoben.

Die Probanden wiesen hinsichtlich ihres Krankheitsstatus einen unterschiedlichen Baseline-Wert der klinisch relevanten Schlaf-Latenz-Zeit mittels MWT und der subjektiv empfundenen EDS erfasst mittels ESS auf. Der MWT, erhoben mittels 20 min MWT, betrug in der Placebo-Gruppe in OMC-SXB-22 im Mittel 9,57 Minuten (SD 6,75) und mit Natriumoxybat im Mittel 9,47 Minuten (SD 7,85). Probanden der Studie 14-002 zeigten etwas niedrigere Baseline-Werte im MWT, erhoben mittels 40 min MWT, zwischen 4,36-7,79 Minuten. In der Studie OMC-SXB-22 wurde der MWT anders operationalisiert und mittels eines 20 min MWT erhoben, während in 14-002 ein 40-minütiger Test erfolgte. Daher sind die hier dargestellten Ausgangswerte des MWT nicht unmittelbar vergleichbar. Um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden die Ergebnisse aus der Studie 14-002 basierend auf patientenindividuellen Daten auf 20 min zensiert. Die Baseline-MWT Werte (20 min MWT) liegen im Vergleich zur Studie OMC-SXB-22 in der Studie 14-002 mit 3,98 Minuten (SD 4,0) in Placebo, 6,00 Minuten (SD 4,85) in 75 mg JZP-110 und 7,07 Minuten (SD 4,92) deutlich niedriger als in der Studie OMC-SXB-22. Der ESS-Score betrug in der Studie OMC-SXB-22 im Mittel 15,0 Punkte (SD 5,0 Placebo) und 14,1 Punkte (SD 5,4, Natriumoxybat). Die Unterschiede im MWT und ESS zwischen den Studien OMC-SXB-22 und 14-002 könnten damit zusammenhängen, dass in die Studie OMC-SXB-22 vorbehandelte Patienten ohne echte wash out - Phase eingeschlossen worden sind. Von der Studie OMC-SXB-15 liegen ausschließlich der Median zum MWT und ESS vor. Median-Werte sind bei einer Größe der Studienpopulation von mind. 25 Probanden der beste Schätzer für den Mittelwert [76]. In dieser Studie liegt der mediane MWT Wert, erhoben mittels 40 min MWT, in den verschiedenen Behandlungsgruppen zwischen 7,63 und 9,50 Minuten und der mediane Baseline-ESS Wert in den verschiedenen Behandlungsgruppen zwischen 17,5-19 Punkten. Damit sind die Baseline-Werte im ESS im Vergleich zur Studie 14-002 etwa vergleichbar und im Vergleich zur Studie OMC-SXB-22 deutlich höher. Die MWT-Werte in OMC-SXB-15 liegen etwas höher als in der

Studie 14-002. Diese Unterschiede könnten damit zusammenhängen, dass in der Studie OMC-SXB-15 die Einnahme von Stimulantien (wie z. B. Modafinil) gestattet war. Dies könnte zu einer verlängerten Schlaf latenzzeit führen, jedoch ist nicht bekannt, wie hoch der Anteil der Patienten war, die Stimulanzen einnahmen. Trotz der erlaubten Medikation haben die Patienten noch hohe ESS-Werte. Eine Erklärung könnte sein, dass ein höherer Anteil an schwer erkrankten Patienten in dieser Studie eingeschlossen war. Dies ist anhand des CGIs zu erkennen. Der Anteil an Patienten mit dem Status „moderately ill“ und „markedly ill“ liegt mit durchschnittlich mit 37,3 % bzw. 44,7 % etwas höher als in der Studie 14-002 mit 12,9-25,9 % und 37,0-38,7 %. Allerdings war der CGIs in der Studie OMC-SXB-15 mit 6 Kategorien anders operationalisiert als in der Studie 14-002 mit 7 Kategorien. Daher kommt es in der Studie OMC-SXB-15 vermutlich zu einer Verschiebung, d. h. zu einem höheren Anteil an Patienten in der Kategorie „Markedly ill“ und „Among the most extremely ill patients“. Dennoch waren die Patienten vermutlich schwerer erkrankt, da ein Einschlusskriterium der Studie eine Mindestanzahl an Kataplexie-Attacken voraussetzte, was in der Studie 14-002 kein Kriterium war. Über die Einschätzung des Krankheitsstatus 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 Studien OMC-SXB-15 und OMC-SBX-22 über 8 Wochen lief und die Studie 14-002 über 12 Wochen. In der Studie 14-002 erfolgte die Erhebung der Endpunkte Veränderung des ESS-Scores und Kataplexie-Rate neben dem Studienende auch zu Woche 8, sodass ein Vergleich für den gleichen Zeitpunkt möglich ist. Der MWT wurde in der Studie 14-002 zu Woche 4 und Woche 12 erhoben. Da keine Daten zu Woche 8 vorliegen, wurden die Daten zu Woche 12 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Versorgungskontext

Bei der Studienplanung wurden die drei RCTs als multizentrische, internationale Studien angelegt. In den drei Studien waren Zentren aus Deutschland und oder/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 Studien 14-002, OMC-SXB-15 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 den Studien 14-002 und OMC-SXB-22 als primärer Endpunkt definiert war und von hoher klinischer Relevanz sind, werden die Ergebnisse des indirekten Vergleichs ergänzend dargestellt.

Insgesamt zeigt sich über beide Studien ein homogenes Set patientenrelevanter Endpunkte.

Soweit sich die Operationalisierung der Endpunkte zwischen den Studien unterschied, wurde dies im Rahmen der Analysen berücksichtigt. Die Operationalisierung des MWT unterschied sich zwischen der Studie 14-002 und OMC-SXB-22 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 auf 20 min zensiert wurde, um vergleichbare Daten zu den Endpunkten der Studie OMC-SXB-22 zu erhalten.

Zusammenfassung

Die drei Studien weisen vergleichbare Strukturmerkmale hinsichtlich des Brückenkomparators, der Studiendauer, der Studienpopulation und der Operationalisierung der patientenrelevanten Endpunkte ESS, MWT 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. In der Studie OMC-SXB-15 durften die Probanden ihre Behandlung mit Stimulantien (wie z. B. Modafinil) fortsetzen; trotz dessen ist ein ESS zwischen 17,5-19 Punkten, zu Baseline gemessen worden, der vergleichbar zum Baseline-Wert der Studie 14-002 ist.

4.3.2.1.2.2 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 4.3-59: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
14-002	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig
OMC-SBX-15	Unklar	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig
OMC-SBX-22	Unklar	Unklar	Ja	Ja	Ja	Nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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 Gruppenteilung. 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.15 wurde als randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie durchgeführt. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist unklar. Die Gruppenteilung erfolgte verdeckt. Die Probanden und das Studienpersonal waren verblindet. Die Studienmedikamente wurden in identischen aussehenden und geschmacklich identischen Lösungen bereitgestellt, um eine adäquate Verblindung zu gewährleisten. Natriumoxybat wurde in einer Konzentration von 500 mg/ml bereitgestellt, die Placebo-Lösung bestand aus

einer äquimolaren Natriumcitrat-Lösung. In der Auswertung wurde das ITT Prinzip adäquat umgesetzt, da die ITT-Population nur Probanden einschloss, welche mindestens eine Dosis Studienmedikation doppel-blind erhielten und Wirksamkeitsdaten zu Visite 6 oder 7 aufwiesen. Die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte und die Sicherheits-Analysen erfolgten mit adäquaten statistischen Methoden. Fehlende Daten von ausgeschiedenen Patienten wurden mit der Methode LOCF ersetzt. Der Patientenfluss der Studie ist transparent und nachvollziehbar. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist nicht zu vermuten. Da die Patientenpopulation in der Studie weiterhin Stimulantien einnehmen durfte, aber keine Informationen zum Anteil der Patienten mit Behandlung vorliegt, ist unklar, ob dies zu einer relevanten Verzerrung führen könnte. Das Verzerrungspotential der Studie OMC-SXB-15 wird insgesamt 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 4.3-60: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
14-002	nein	Schlaf-Latenzzeit mittels MWT ESS-Score	Nein	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate aller UEs (TEAEs) • TEAEs nach PT, die bei mind. 5 % der Patienten aufgetreten sind • SUEs • Abbruch wegen UE
OMC-SXB-15	nein	Schlaf-Latenzzeit mittels MWT ESS-Score	Nein	<ul style="list-style-type: none"> • TEAEs nach PT, die bei mind. 5 % der Patienten aufgetreten sind • SUEs • Abbruch wegen UE
OMC-SXB-22	nein	Schlaf-Latenzzeit mittels MWT ESS-Score	Nein	<ul style="list-style-type: none"> • 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; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE = treatment emergent adverse event; UE = Unerwünschtes Ereignis				

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 4.3-61: 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	SXB 9 g	SXB 6 g	Placebo
1	14-002	•	•			•
2	OMC-SXB-15			•	•	•
3	OMC-SXB-22			•	•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

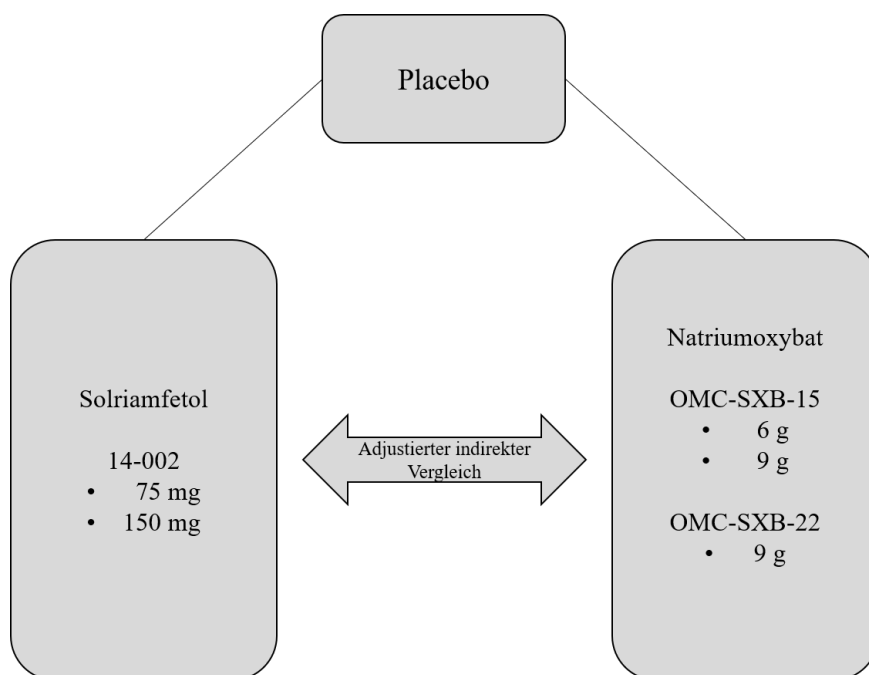


Abbildung 4.3-14: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt ESS-Gesamtscore

Die Netzwerkstruktur beinhaltet die Studie 14-002 mit der Intervention Solriamfetol 75 mg und 150 mg, sowie den Brückenkompator Placebo aus den Studien 14-002, OMC-SXB-15 und OMC-SXB-22. Der Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Natriumoxybat erfolgt mittels der Studie OMC-SXB-15 und OMC-SXB-22 über den Brückenkompator Placebo. Da in den Studien zu Natriumoxybat verschiedene Dosierungen (4,5-9 g) eingesetzt werden konnten, wird ein indirekter Vergleich gegenüber Natriumoxybat (SXB) in den beiden höchsten Dosierungen 6 g und 9 g gegenüber den einzelnen Solriamfetol-Dosierungen vorgenommen, d. h. SXB 6 g vs. Solriamfetol 75 mg und SXB 9 g vs. Solriamfetol 150 mg.

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

Tabelle 4.3-62: Operationalisierung von ESS-Gesamtscore

Studie	Operationalisierung
14-002	Die Operationalisierung des Endpunkts ist in Tabelle 4.3-11 einzusehen.
OMC-SXB-15	<p>Die Operationalisierung erfolgte nach Johns (1991) [37]. Der ESS Fragebogen wurde dementsprechend wie in der Studie 14-002 eingesetzt.</p> <p>Untersuchungszeitpunkte Der ESS wurde zu Visite 2, 5, 6 und 7 erhoben.</p> <p>Statistische Analysen Die Analyse des ESS basierte auf der ITT Population, welche mind. einmal doppelblind das Studienmedikament erhalten und Messwerte zu Visite 6 oder 7 hatten. Fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert. Zur Berechnung wurde das Statistical Analysis System (SAS) verwendet. Die Normalverteilung der Daten wurde mittels Wilks-Shapiro Test, und die Homogenität der Variabilität grafisch analysiert. Der ESS wurde mittels der Analyse der Varianz untersucht und die Signifikanz der mittleren Veränderung von Baseline wurde für jede Behandlungsgruppe mittels gepaartem T-Test analysiert. Es wurde von einer statistischen Signifikanz gesprochen, wenn der zweiseitige T-Test Werte $p < 0,05$ aufwies.</p> <p>Zusätzliche Analysen: Da die Standardabweichungen der mittleren Differenz der Veränderung zu Baseline der einzelnen Studienarme in der Publikation in den Publikationen nicht angegeben waren, wurden diese wie folgt berechnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Imputation der Standardabweichung nach Anweisung der Cochrane Collaboration ([97]). Für die Studienarme wurde die imputierte Standardabweichung einzeln berechnet und für Placebo übernommen. - Berechnung der Konfidenzintervalle basierend auf der Standardformel: $KI_{95\%} = \bar{x} \pm 1,96 * SE$ <p>\bar{x} = Mittelwertdifferenz, SE = Standardfehler</p>
OMC-SXB-22	<p>Die Operationalisierung erfolgte nach Johns (1991) [37]. Der ESS Fragebogen wurde dementsprechend wie in der Studie 14-002 eingesetzt.</p> <p>Untersuchungszeitpunkte Der ESS wurde zu Baseline, Woche 4 und 8 (oder bei vorzeitigem Beenden der Studie) erhoben.</p> <p>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 Natriumoxybat allein gegenüber Placebo beinhaltete keine Adjustierung für multiple Vergleiche.</p>

Zusätzliche Analysen für den indirekten Vergleich:

Da die Standardabweichungen der mittleren Differenz der Veränderung Woche 8 zu Baseline der einzelnen Studienarme in der Publikation von Black et al. 2016 [9] nicht angegeben waren, wurden diese aus der Veröffentlichung von Xu et al. 2019 entnommen [6]. Für den indirekten Vergleich wurde die mittlere Behandlungsdifferenz vs. Placebo und die 95 % Konfidenzintervalle basierend auf diesen Daten berechnet.

- Imputation der Standardabweichung nach Anweisung der Cochrane Collaboration [97] . 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 4.3-63: 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-15	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
OMC-SXB-22	niedrig	ja	ja	ja	nein	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.

Das Verzerrungspotential der Studie OMC-SXB-15 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es handelt sich um eine doppel-blinde, randomisierte Phase 3 Studie. Das Studienpersonal, die Patienten und die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Patientenfluss ist nachvollziehbar und adäquat, hinsichtlich dem Umgang 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; Fehlende Werte zu Studienende wurden mittels LOCF ersetzt. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes wird als niedrig bewertet.

Das Verzerrungspotenzial Endpunktes 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 mit 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.

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

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden die Ergebnisse der Studien getrennt nach dem Wirkstoff Solriamfetol und Natriumoxybat in einzelnen Tabellen dargestellt. Die Einzelergebnisse aus Natriumoxybat-Studien werden zusammen mit dem Ergebnis der Meta-Analyse dargestellt und beschrieben.

Ergebnisse aus Solriamfetol-Studien

Für den indirekten Vergleich wurden die Ergebnisse des Endpunktes ESS Score – Veränderung von Woche 8 zu Baseline herangezogen. Eine Übersicht der beobachteten Werte und der Veränderung von Baseline zu Woche 8, sowie die Ergebnisse der Primäranalyse mittels MMRM der einzelnen Behandlungsarme sind in Tabelle 4.3-64 zusammengefasst. Die primäre Analyse wurde mit der mITT Population durchgeführt. Der ESS-Gesamtscore (SD) war zu Baseline zwischen den drei Behandlungsgruppen der Population der Probanden mit Kataplexie mit 18,2 (3,01) für Placebo, 18,1 (3,20) für 75 mg JZP-110 und 17,4 (4,02) für die 150 mg JZP-110 Gruppe vergleichbar (siehe Tabelle 4.3-13). Die Primäranalyse der Daten mittels MMRM zeigte in den verschiedenen JZP-110 Behandlungsgruppen im Vergleich zu Placebo eine dosisabhängige Verbesserung des ESS-Wertes zwischen Baseline und Woche 8, die eine Reduktion der exzessiven Schläfrigkeit indiziert. Die Differenz (LSM) war in der Population der Probanden mit Kataplexie mit einer Dosis von 150 mg mit -3,2 (95 % KI -5,6, -0,7) statistisch signifikant ($p = 0,0124$). In der Dosisgruppe 75 mg JZP-110 ergab sich im Vergleich zu Placebo eine Differenz von -0,7 Punkten (95 % KI -3,2, 1,7).

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

Tabelle 4.3-64: Ergebnisse für ESS-Gesamtscore zu Woche 8 (mITT-Population, Population der Probanden mit Kataplexie) aus der Studie 14-002 - RCT für indirekte Vergleiche

Zeitpunkt/ Behandlung	Beobachtete Werte			Veränderung von Baseline zu Woche 8			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
Placebo (N=29)	27	16,0 (5,08)	17,0 (4, 23)	27	-2,3 (3,56)	-1,0 (-10, 2)	-2,2 (0,87)		
75 mg JZP-110 (N=31)	25	15,5 (5,72)	17,0 (1, 23)	25	-2,8 (5,52)	-1,0 (-16, 4)	-2,9 (0,88)	-0,7(-3,2, 1,7)	0,5645
150 mg JZP-110 (N=27)	26	12,2 (5,61)	14,0 (3, 23)	26	-5,3 (3,82)	-5,0 (-13, 0)	-5,3 (0,89)	-3,2 (-5,6, -0,7)	0,0124

^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,

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 aus Natriumoxybat-Studien

Die Ergebnisse zum ESS-Score aus der Studie OMC-SXB-15 sind in Tabelle 4.3-65 zusammengefasst. Die Ergebnisse zeigen, dass zu Baseline ein vergleichbarer ESS-Score in den Gruppen 6 g SXB und 9 g SXB mit 19,0 Punkten vorlag. In der Placebo-Gruppe lag der Baseline-ESS-Score etwas niedriger mit 17,5 Punkten. Zu Woche 8 (Studienende) lässt sich im ESS-Score mit SXB-Behandlung eine dosis-abhängige Abnahme um -2,0 Punkte (SD 2,36) für 6 g SXB und -5,0 Punkte (SD 6,59) für 9 g SXB feststellen, während sich in der Placebo-Gruppe eine mittlere Differenz von -0,5 Punkten ergibt. Dies resultiert im Vergleich der Gruppe SXB 6 g zu Placebo in einer statistisch signifikanten mittleren Differenz von -1,5 Punkten (95 % KI -2,37, -0,63, $p < 0,001$). Ebenso ist im Vergleich der Behandlung 9 g SXB vs. Placebo ein signifikanter Unterschied von -4,5 Punkten (95 % KI -7,1, -1,9, $p < 0,001$) festzustellen.

Die Ergebnisse der Studie OMC-SXB-22 sind vergleichbar zur Studie OMC-SXB-15. Hier wird ausgehend von einem Baseline ESS-Score von 15,0 Punkten (SD 5,0) in der Placebo-Gruppe und 14,1 Punkten (SD 5,4) in der SXB 9 g Gruppe eine mittlere Differenz von 0,8 Punkten (SD 2,15) in Placebo und -2,9 Punkten (SD 5,99) in der Behandlungsgruppe SXB 9 g ermittelt. Der Vergleich SXB vs. Placebo zeigt einen signifikanten Unterschied mit -3,70 Punkten (95 % KI -6,92, -0,48, $p = 0,011$) und bestätigt damit die Ergebnisse der Studie OMC-SXB-15 für die Dosis 9 g SXB.

Die beiden Studien zu SXB wurden für die Dosierung 9 g SXB als hinreichend vergleichbar erachtet und eine Meta-Analyse durchgeführt. Diese Analyse ergibt für SXB 9 g eine mittlere Differenz von -4,18 Punkten (95 % KI -6,21, -2,16) im ESS-Score von Baseline zu Woche 8 (siehe Abbildung 4.3-15). Die Analyse der Heterogenität zeigt einen Wert von $I^2 = 0\%$ ($\text{Chi}^2 p = 0,14$) und bestätigt die Homogenität.

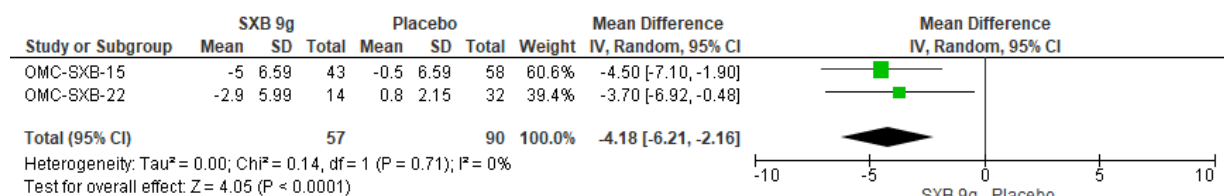


Abbildung 4.3-15: Forest Plot zur für den Endpunkt ESS-Score zu Woche 8 aus RCT; Natriumoxybat 9 g (SXB) vs. Placebo

Tabelle 4.3-65: Ergebnisse für ESS-Gesamtscore zu Woche 8 aus Studien zu SXB (ITT-Population) - RCT für indirekte Vergleiche

Behandlung	Beobachtete Werte				Veränderung zu Baseline		Analyse ^a SXB vs. Placebo	
	Baseline		Woche 8					
	n	Mittelwert (SD)	n	Mittelwert (SD)	n	Mittlere Differenz (SD ^b)	Differenz (95% KI)	p-Wert ^c
OMC-SXB-15^d								
Placebo (N=60)	58	17,5 ^d	57	17,0 ^d	58	-0,5		
6 g SXB (N=63)	58	19,0 ^d	51	15,0 ^d	55	-2,0 (2,36)	-1,5 (-2,37, -0,63)	< 0,001
9 g SXB (N=55)	47	19,0 ^d	38	12,0 ^d	43	-5,0 (6,59)	-4,5 (-7,1, -1,9)	< 0,001
OMC-SXB-22								
Placebo (N=32)	32	15,0 (5,0)		NR	32	0,8 (2,15)		
9 g SXB (N=14)	14	14,1 (5,4)		NR	14	-2,9 (5,99)	-3,70 (-6,92, -0,48)	0,011
Meta-Analyse								
<i>Vergleichswirkstoff</i>	<i>Mittlere Differenz (95% KI), Modell mit zufälligen Effekten</i>					<i>Heterogenität</i>	<i>Heterogenitäts-p-Wert</i>	
SXB 9 g	-4,18 (-6,21, -2,16)					I ² = 0 %	0,14	
<p>^a OMC-SXB-15: Varianzanalyse, Fehlende Werte zu Studienende wurden mittels LOCF ersetzt; OMC-SXB-22 Kovarianzanalyse adjustiert für die Faktoren Behandlungsgruppe, gepoolter Ort, Baseline-ESS oder Schlaflatenz; Fehlende Werte zu Studienende wurden mittels LOCF ersetzt. Das zweiseitige 95 % KI war nicht angegeben und wurde basierend auf der mittleren Differenz und der SD berechnet.</p> <p>^b bei fehlender Angabe SD-Imputation nach Anleitung der Cochrane-Collaboration. Für Placebo wurde die Standardabweichung der Behandlungsgruppe angenommen [97].</p> <p>^c p-Wert aus zweiseitigem T-Test für jede Behandlungsgruppe vs. Placebo, Fett gedruckt = signifikanter Unterschied</p> <p>^d Die beobachteten Werte waren als Median angegeben; Nach Hozo et al. 2015 ist der Median der beste Schätzer für den Mittelwert, wenn eine Gruppengröße von n ≥ 25 in jeden Studienarm erreicht ist [76].</p> <p>ESS = Epworth Sleepiness Scale; KI = Konfidenzintervall; ITT = 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, SXB = Natriumoxybat</p> <p>Quelle: Xyrem International Study Group 2005 [7], Black et al. 2016 [9]</p>								

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 dem zbAM Solriamfetol und der zVT Natriumoxybat 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.

Es wurden alle verfügbaren Daten in die Zusatznutzenbewertung eingeschlossen. Einige der zugelassenen Dosierungen der Vergleichswirkstoffe werden nicht in allen für die Zusatznutzenbewertung eingeschlossenen Studien untersucht und daher wurden die verfügbaren Ergebnisse in die Analyse integriert. Es erfolgt ein indirekter Vergleich der beiden höchsten zugelassenen Dosierungen von Solriamfetol und Natriumoxybat, (d. h. 150 mg JZP-110 vs. 9 g SXB), da beide Dosierungen die Dosis mit der höchsten Wirksamkeit bezüglich der EDS darstellen. Außerdem werden die niedrigeren Dosierungen 75 mg JZP-110 vs. 6 Aus der Studie OMC-SXB-15 waren für den Endpunkt ESS-Gesamtscore ausschließlich Angaben zum Median (min, max) angegeben. Nach Hozo et al. 2015 stellt der Median den besten Schätzer für den Mittelwert dar, wenn eine Gruppengröße von $n \geq 25$ in jeden Studienarm erreicht ist [76]. Daher wurde die berichteten Werte des Medians aus OMC-SXB-15 für den indirekten Vergleich von SXB vs. Solriamfetol verwendet.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs nach Bucher et al. sind in Tabelle 4.3-66 dargestellt. Der indirekte Vergleich JZP-110 150 mg vs. SXB 9 g (Ergebnisse aus Meta-Analyse) ergibt keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungen mit einem Schätzer für den indirekten Vergleich von 0,98 (95 % KI -2,20, 4,16). Als Sensitivitätsanalyse wurden für den indirekten Vergleich die Ergebnisse aus der Studie OMC-SXB-15 herangezogen, da die ESS-Scores zu Baseline eine höhere Vergleichbarkeit aufwiesen als die der Studie OMC-SXB-22. Im indirekten Vergleich zu JZP-110 zeigt sich kein Unterschied zu SXB 9 g mit einem Effekt von 1,3 (95 % KI -2,27, 4,87). Ebenso wird im Vergleich der Dosis 75 mg JZP-110 vs. 6 g SXB

kein Unterschied im indirekten Vergleich ermittelt mit einem indirekten Effektschätzer von 0,80 (95 % KI -1,80, 3,40). Damit zeigt sich in der Gesamtschau kein signifikanter Unterschied in der Reduktion des ESS-Scores bei Behandlung mit JZP-110 und SXB. Dieser Effekt stellt sich als unabhängig von der Dosierung dar.

Insgesamt betrachtet ergibt sich aus dem indirekten Vergleich kein Zusatznutzen für Solriamfetol gegenüber der zVT Natriumoxybat. Die Analyse zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Reduktion des ESS-Scores. Damit ist JZP-110 als mindestens gleichwertig zu SXB in der Reduktion der EDS anzunehmen.

Tabelle 4.3-66: Ergebnisse für den Endpunkte ESS-Gesamtscore zu Woche 8 - indirekter Vergleich JZP-110 vs. SXB.

Behandlungsdifferenz vs. Placebo			Indirekter Vergleich
Baseline zu Woche 8 (95 % KI)			
14-002 JZP-110	Meta-Analyse SXB SXB 9 g	OMC-SXB-15 SXB	Mittlere Differenz 95 % KI
<i>JZP-110 150 mg vs. SXB 9 g (1)</i>			
-3,2 (-5,6, -0,7)	-4,18 (-6,21, -2,16)		0,98 (-2,20, 4,16)
<i>JZP-110 150 mg vs. SXB 9 g (2)</i>			
-3,2 (-5,6, -0,7)		-4,5 (-7,1, -1,9)	1,3 (-2,27, 4,87)
<i>JZP-110 75 mg vs. SXB 6 g (1)</i>			
-0,7 (-3,2, 1,7)		-1,5 (-2,37, -0,63)	0,80 (-1,80, 3,40)
(1) Nach Bucher et al.			
(2) Als Sensitivitätsanalyse wurde der indirekte Vergleich nach Bucher et al. nur mit den Ergebnissen der Studie OMC-SXB-15 vorgenommen			

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

4.3.2.1.3.2 Schlaflatenzzeit mittels 40 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 4.3-67: 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	SXB 9 g	SXB6 g	Placebo
1	14-002	•	•			•
2	OMC-SXB-15			•	•	•
3	OMC-SXB-22					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

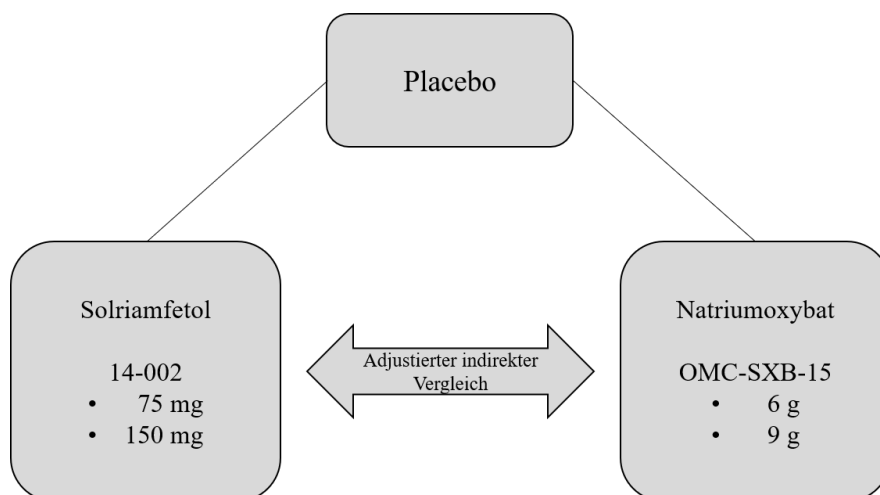


Abbildung 4.3-16: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Schlaflatenzzeit mittels 40 min MWT

Die Netzwerkstruktur in Abbildung 4.3-16 beinhaltet die Studie 14-002 mit der Intervention Solriamfetol 75 mg und 150 mg, sowie den Brückenkompator Placebo aus den Studien 14-002 und OMC-SXB-15. In der Studie OMC-SXB-22 wurde keine Ergebnisse für die Schlaflatenzzeit mittels 40 min berichtet, sondern die Schlaflatenzzeit mit dem 20 min MWT

erhoben. Dieser Endpunkt ist im nächsten Abschnitt dargestellt. Der Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Natriumoxybat erfolgt mittels der Studie OMC-SXB-15 über den Brückenkomparator Placebo. Da in den Studien zu Natriumoxybat verschiedene Dosierungen (4,5-9 g) eingesetzt werden konnte, wird ein indirekter Vergleich gegenüber Natriumoxybat (SXB) in den höchsten beiden Dosierungen 6 g und 9 g gegenüber den einzelnen Solriamfetol-Dosierungen vorgenommen, d. h. SXB 6 g vs. Solriamfetol 75 mg und SXB 9 g vs. Solriamfetol 150 mg.

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

Tabelle 4.3-68: Operationalisierung von Schlaf latenzzeit mittels 40 min MWT

Studie	Operationalisierung
14-002	Die Operationalisierung ist in Tabelle 4.3-16 einzusehen
OMC-SXB-15	<p>Das 40-Minuten-MWT wurde im Anschluss an nächtliche PSGs gemäß validierten Standards durchgeführt, jeweils an Visite 2, 5, 6 und 7. Die MWT begann um etwa 10:00 Uhr und bestand aus vier 40-minütigen Tests im Abstand von 2 Stunden. Die Patienten mussten sich in einer ruhigen schwach beleuchteten Umgebung hinlegen und wurden angewiesen, so lange wach zu bleiben wie möglich. Die Studie wurde nach dem Einschlafen oder nach 40 Minuten, wenn kein Schlaf eingetreten ist beendet. Der Beginn des Schlafs wurde aufgezeichnet unter Verwendung einer Standard-PSGs und definiert als 3 aufeinanderfolgende 30 sekündige Episoden der Schlafphase 1 oder 30 Sekunden der Schlafphase 2, 3, 4, oder REM-Schlaf.</p> <p>Statistische Analysen</p> <p>Die Analyse basierte auf der ITT-Population. Der Test auf Normalverteilung der Daten wurde mit dem Wilks-Shapiro Test vorgenommen. Die Homogenität der Variablen wurde graphisch analysiert. Für den Vergleich zwischen dem Effekt von Natriumoxybat und Placebo wurde die statistische Signifikanz angenommen, wenn in einem 2-seitigem T-Test ein p-Wert von $p < 0,05$ erreicht wurde.</p> <p>Zusätzliche Analysen für den indirekten Vergleich:</p> <p>Da die Standardabweichungen der mittleren Differenz der Veränderung zu Baseline der einzelnen Studienarme in der Publikation in den Publikationen nicht angegeben waren, wurden diese wie folgt berechnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Imputation der Standardabweichung nach Anweisung der Cochrane Collaboration [97]. Für beide Studienarme wurde die imputierte Standardabweichung einzeln berechnet und ebenso für Placebo verwendet. - Berechnung der Konfidenzintervalle basierend auf der Standardformel: $KI_{95\%} = \bar{x} \pm 1,96 * SE$ <p>\bar{x} = Mittelwertsdifferenz, SE = Standardfehler</p>

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

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

Tabelle 4.3-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schlaflatenzzeit mittels 40 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-15	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential des Endpunktes Änderung der Schlaflatenzzeit mittels 40 min 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 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 dem Umgang mit „lost-to-follow up“ und Protokollverletzern, dargestellt. Zur Analyse der Effekte von Studienabbruchern auf die Ergebnisse des primären Endpunktes wurden adäquate Verfahren zur Imputation angewendet und zusätzliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt. 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 in beiden Studien als niedrig eingestuft werden.

Das Verzerrungspotential der Studie OMC-SXB-15 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es handelt sich um eine doppel-blinde, randomisiert, Parallelgruppen- Studie der Phase 3. Das Studienpersonal, die Patienten und die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Patientenfluss ist nachvollziehbar und adäquat, hinsichtlich dem Umgang mit „lost-to-follow up“ und Protokollverletzern, dargestellt. Zur Analyse der Effekte von Studienabbruchern auf die Ergebnisse des primären Endpunktes wurden adäquate Verfahren zur Imputation angewendet (LOCF) ersetzt. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird als niedrig bewertet.

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.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden die Ergebnisse der Studien getrennt nach dem Wirkstoff Solriamfetol und Natriumoxybat in einzelnen Tabellen dargestellt.

Ergebnisse zu Solriamfetol

Die Ergebnisse zum Endpunkt Schlaflatenzzeit mittels 40 min MWT - Veränderung Baseline zu Woche 4 und 12 sind in Tabelle 4.3-70 zusammengefasst. Die Ergebnisse aus der Primäranalyse mittels MMRM zeigen, dass mit JZP-110 im Vergleich zu Placebo eine dosisabhängige Verlängerung der Schlaflatenzzeit zu verzeichnen ist.

Bereits zu Woche 4 ist eine dosisabhängige Differenz zu Baseline in den JZP-110 Dosisgruppen im Vergleich zu Placebo zu beobachten. Die LSM-Differenz zu Placebo von Baseline zu Woche 4 betrug 1,37 min (95 % KI -3,64, 6,38) für 75 mg JZP-110 und statistisch signifikante 5,18 min (95 % KI 0,05, 10,30, $p = 0,0477$) für 150 mg JZP-110.

Zu Woche 12 war dieser Effekt stabil verblieben. Die Primäranalyse ergab eine LSM Differenz zu Placebo von 1,63 min (95 % KI -3,60, 6,86) für 75 mg JZP-110 und 6,07 min (95 % KI 0,74, 11,40, $p = 0,0261$) für 150 mg JZP-110 vs. Placebo.

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

Tabelle 4.3-70: Änderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit der ersten vier MWT-Versuche aus der Studie 14-002: Primäranalyse (mITT-Population, Population Probanden mit Kataplexie).

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)	28	4,36 (5,055)	2,81 (0,3, 24,6)	25	6,03 (7,350)	3,25 (0,0, 28,8)	25	1,84 (6,393)	0,13 (-6,3, 24,7)	1,74 (1,786)		
75 mg JZP-110 (N=31)	30	6,43 (5,786)	4,75 (0,3, 21,9)	25	9,63 (9,547)	5,38 (0,6, 34,5)	24	3,48 (8,238)	1,63 (-9,9, 23,9)	3,11 (1,798)	1,37 (-3,64, 6,38)	0,5886
150 mg JZP-110 (N=27)	26	7,79 (6,164)	6,63 (0,0, 22,4)	26	4,35 (12,377)	10,44 (0,1, 40,0)	25	6,94 (10,486)	3,88 (-11,9, 26,6)	6,92 (1,825)	5,18 (0,05, 10,30)	0,0477
Woche 12												
Placebo (N=29)	28	4,36 (5,055)	2,81 (0,3, 24,6)	26	5,99 (7,735)	3,19 (0,3, 31,0)	26	1,79 (6,031)	0,19 (-3,4, 26,9)	1,78 (1,847)		
75 mg JZP-110 (N=31)	30	6,43 (5,786)	4,75 (0,3, 21,9)	24	11,00 (11,328)	6,19 (0,4, 36,9)	23	3,92 (8,656)	1,88 (-3,8, 26,7)	3,41 (1,893)	1,63 (-3,60, 6,86)	0,5383
150 mg JZP-110 (N=27)	26	7,79 (6,164)	6,63 (0,0, 22,4)	25	15,56 (13,010)	11,88 (1,4, 40,0)	24	8,06 (10,923)	3,25 (-9,6, 27,6)	7,85 (1,914)	6,07 (0,74, 11,40)	0,0261
^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.												

Ergebnisse zu Natriumoxybat

Die Ergebnisse aus der Studie OMC-SXB-15 für den Endpunkt Änderung der Schlaf-Latenzzeit eines 40-Minuten MWT sind in Tabelle 4.3-71 in der Übersicht gezeigt. Die beobachteten Werte zu Baseline und Studienende (Woche 8) waren als Median angegeben; Zu Baseline unterschied sich der Median der verschiedenen Gruppen mit 9,50 Minuten in Placebo, 9,00 Minuten in 6 g SXB und 7,63 Minuten in 9 g SXB zwischen den Gruppen. Zu Woche 8 zeigte sich in der Placebo-Gruppe keine Veränderung zu Baseline, während in der Gruppe 6 g SXB eine MD von 1,00 Minute (SD 8,12) und in 9 g SXB von 10,13 Minuten (SD 14,57) ermittelt wurde. Die Primäranalyse ergab nur mit 9 g SXB einen statistisch signifikanten Unterschied zu Placebo von 10,13 (95 % KI 4,28, 15,98, $p < 0,001$).

Tabelle 4.3-71: Änderung der Schlaf-Latenzzeit eines 40-Minuten MWT aus der Studie OMC-SXB-15: Primäranalyse (ITT-Population).

Behandlung	Beobachtete Werte				Veränderung zu Baseline		Primäranalyse ^a (SXB vs. Placebo)	
	Baseline ^d		Woche 8 ^d					
	n	Median	n	Median	n	Mittlere Differenz (SD ^b)	Differenz (95% KI)	p-Wert ^c
Placebo (N=60)	59	9,50	55	7,38	57	0,00		
6 g SXB (N=63)	57	9,00	51	6,0	53	1,00 (8,12)	1,00 (-2,04, 4,04)	0,520
9 g SXB (N=55)	47	7,63	36	15,88	41	10,13 (14,57)	10,13 (4,28, 15,98)	< 0,001

^a Varianzanalyse, Fehlende Werte zu Studienende wurden mittels LOCF ersetzt; Das zweiseitige 95 % KI war nicht angegeben und wurde basierend auf der mittleren Differenz und der SD berechnet.

^b Bei fehlender Angabe SD-Imputation nach Anleitung der Cochrane-Collaboration. Für Placebo wurde die Standardabweichung der Behandlungsgruppe angenommen [97].

^c p-Wert aus zweiseitigem T-Test für jede Behandlungsgruppe vs. Placebo

^d Die beobachteten Werte waren als Median angegeben; Nach Hozo et al. 2015 stellt der Median den besten Schätzer für den Mittelwert dar, wenn eine Gruppengröße von $n \geq 25$ in jeden Studienarm erreicht ist [76]

KI = Konfidenzintervall; ITT = 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; SD = Standardabweichung; SXB = Natriumoxybat

Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: Xyrem International Study Group 2005 [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 Natriumoxybat 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.

Aus der Studie OMC-SXB-15 waren für den Endpunkt 40 min MWT ausschließlich Angaben zum Median (min, max) gegeben. Nach Hozo et al. 2015 stellt der Median den besten Schätzer für den Mittelwert dar, wenn eine Gruppengröße von $n \geq 25$ in jeden Studienarm erreicht ist [76]. Daher wurde der Median aus der Studie OMC-SXB-15 für den indirekten Vergleich von SXB vs. Solriamfetol verwendet.

Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Der indirekte Vergleich wurde aus Gründen der Vergleichbarkeit entsprechend der Dosierung durchgeführt. Dazu wurden die Ergebnisse des MWT der Dosierung 9 g SXB mit 150 mg JZP-110 und 6 g JZP-110 mit 75 mg JZP-110 über den Brückenkomparator Placebo verglichen. 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. 9 g SXB über den Brückenkomparator Placebo zeigt sich, dass sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Wirkstoffen ergibt. JZP-110 (Veränderung zu Woche 12) ist um eine Differenz von -4,06 (95 % KI -11,97, 3,85) gegenüber SXB numerisch unterlegen. Der Vergleich der Veränderung zu Woche 4 von 150 mg JZP-110 vs. 9 g SXB ergibt ein ähnliches Ergebnis mit einer Differenz von -4,95 (95 % KI -12,73, 2,83).

Der indirekte Vergleich der 75 mg JZP-110 Dosis vs. 6 g SXB zeigt ebenso keinen statistisch signifikanten Unterschied. zwischen den Wirkstoffen auf die Schlaflatenzzeit. Der indirekte Vergleich der Veränderung zu Woche 12 von JZP-110 vs. SXB ergibt eine Differenz von 0,63 (95 KI -5,42, 6,68). Die Sensitivitätsanalyse (JZP-110 Ergebnis zu Woche 4) ergibt eine Differenz von 0,37 (95 % KI -5,49, 6,23)

Die Darstellung des betrachteten Endpunktes Schlaflatenzzeit mittels 40 min MWT zeigen die klinische Relevanz. Es ergibt sich anhand der Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Solriamfetol kein Zusatznutzen gegenüber der zVT Natriumoxybat. Der indirekte Vergleich zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Reduktion der Schlaflatenzzeit, die mittels 40 min MWT erhoben wurde. Solriamfetol kann auf Basis des indirekten Vergleichs als ebenso wirksam wie Natriumoxybat in der Verbesserung der Schlaflatenzzeit beschrieben werden.

Tabelle 4.3-72: Ergebnisse für den Endpunkte Schlaflatenzzeit mittels 40 min MWT zu Studienende - indirekter Vergleich JZP-110 vs. SXB

14-002 JZP-110	OMC-SXB-15 SXB	Indirekter Vergleich
Behandlungsdifferenz vs. Placebo	Behandlungsdifferenz vs. Placebo	Mittlere Differenz 95 % KI
Baseline zu Woche 12 (95 % KI)	Baseline zu Woche 8 (95 % KI)	
<i>Indirekter Vergleich JZP-110 150 mg vs. SXB 9 g (1)</i>		
6,07 (0,74, 11,40)	10,13 (4,28, 15,98)	-4,06 (-11,97, 3,85)
<i>Indirekter Vergleich JZP-110 150 mg vs. SXB 9 g (1,2)</i>		
5,18 (0,05, 10,3)	10,13 (4,28, 15,98)	-4,95 (-12,73, 2,83)
<i>Indirekter Vergleich JZP-110 75 mg vs. SXB 6 g (1)</i>		
1,63 (-3,60, 6,86)	1,00 (-2,04, 4,04)	0,63 (-5,42, 6,68)
<i>Indirekter Vergleich JZP-110 75 mg vs. SXB 6 g (1,2)</i>		
1,37 (-3,64, 6,38)	1,00 (-2,04, 4,04)	0,37 (-5,49, 6,23)
(1) Nach Bucher et al.		
(2) Als Sensitivitätsanalyse indirekter Vergleich Ergebnisse der Woche 4 Studie 14-002 vs. Ergebnisse der Woche 8 Studie OMC-SXB-22		

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

4.3.2.1.3.3 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 4.3-73: 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	SXB 9 g	SXB 6 g	Placebo
1	14-002	•	•			•
2	OMC-SXB-15					
3	OMC-SXB-22			•		•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

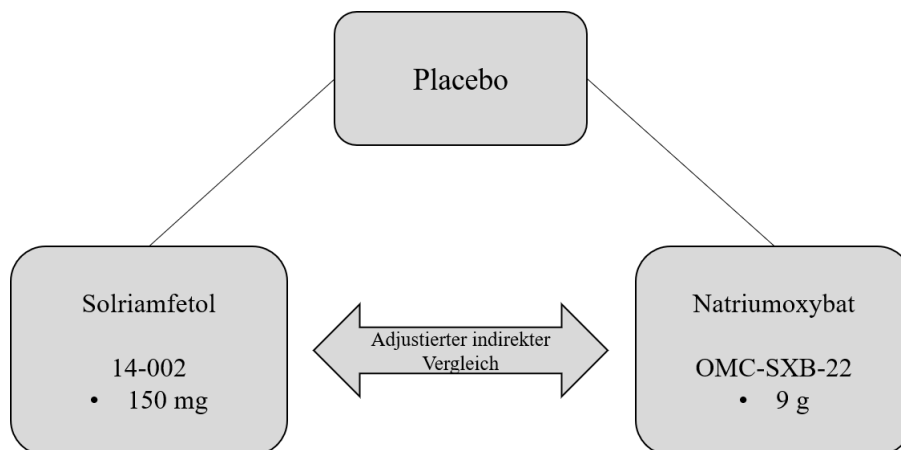


Abbildung 4.3-17: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Schlaflatenzzeit mittels 20 min MWT

Die Netzwerkstruktur beinhaltet die Studie 14-002 mit der Intervention Solriamfetol 75 mg und 150 mg, sowie den Brückenkompator Placebo aus den Studien 14-002 und OMC-SXB-22. Der Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Natriumoxybat erfolgt mittels der Studie OMC-SXB-22 über den Brückenkompator Placebo. In der Studie OMC-SXB-15 wurde der 20 min MWT nicht verwendet und ist daher nicht im Netzwerk enthalten. Da in den

Studie OMC-SXB-22 Natriumoxybat in der finalen Dosis 9 g eingesetzt werden konnte, wird ein indirekter Vergleich gegenüber Natriumoxybat (SXB) gegenüber der höchsten Solriamfetol-Dosis von 150 mg vorgenommen d. h. SXB 9 g vs. Solriamfetol 150 mg.

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

Tabelle 4.3-74: Operationalisierung von Schlaflatenzzeit mittels 20 min MWT

Studie	Operationalisierung
14-002	<p>Die Operationalisierung des 40 min MWT ist in Tabelle 4.3-40 einzusehen.</p> <p>Statistische Analysen (Post-hoc)</p> <p>Der MWT wurde wie im CSR beschrieben als 40-minütiger MWT durchgeführt und nach SAP ausgewertet.</p> <p>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.</p>
OMC-SXB-22	<p>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).</p> <p>Untersuchungszeitpunkte</p> <p>Der MWT wurde zu Baseline, Woche 4 und 8 (oder bei vorzeitigem Beenden der Studie) erhoben.</p> <p>Statistische Analysen</p> <p>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 (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.</p> <p>Zusätzliche Analysen für den indirekten Vergleich:</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Imputation der Standardabweichung nach Anweisung der Cochrane Collaboration [97]. Für beide Studienarme wurde die imputierte Standardabweichung verwendet. - Berechnung der Konfidenzintervalle basierend auf der Standardformel: $KI_{95\%} = \bar{x} \pm 1,96 * SE$ <p>\bar{x} = Mittelwertsdifferenz, SE = Standardfehler</p>

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

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

Tabelle 4.3-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schlaflatenzzeit mittels 40 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 mit 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 [9].

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

Ergebnisse zu Solriamfetol

In Tabelle 4.3-76 sind die Ergebnisse des Endpunktes Schlaf latenzzeit 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 mit 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 0,59 (0,945) Minuten in Placebo, 1,38 (0,950) Minuten in 75 mg JZP-110, und 3,85 (0,964) in der 150 mg JZP-110 Dosisgruppe. Diese Differenz ist im Vergleich zu Placebo für die 150 mg JZP-110 Gruppe mit LSM Differenz von 3,27 (95 % KI 0,55, 5,98, $p = 0,0188$) statistisch signifikant. Die Verbesserung in der Schlaf latenzzeit bleibt konstant bis zu Studienende mit einer LSM-Differenz zu Placebo mit 1,11 Minuten (95 % KI -1,80, 4,02) für 75 mg JZP-110 und 3,75 Minuten für 150 mg JZP-110 (95 % KI 0,78, 6,72, $p = 0,0138$).

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

Tabelle 4.3-76: Ergebnisse für Schlaf latenzzeit mittels 20 min MWT aus der Studie 14-002 für indirekte Vergleiche (mITT-Population, Probanden mit 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)	28	3,98 (3,999)	2,81 (0,3, 18,9)	26	4,86 (5,281)	2,75 (0,0, 20,0)	26	1,02 (4,650)	0,13 (-6,3, 15,9)	0,59 (0,945)		
75 mg JZP-110 (N=31)	30	6,00 (4,848)	4,75 (0,3, 17,3)	25	7,49 (5,923)	5,38 (0,6, 20,0)	24	1,63 (4,739)	0,88 (-4,3, 14,5)	1,38 (0,950)	0,79 (-1,86, 3,45)	0,5550
150 mg JZP-110 (N=27)	26	7,07 (4,923)	5,75 (0,0, 18,8)	26	10,35 (6,754)	9,94 (0,1, 20,0)	25	3,53 (5,428)	1,88 (-8,1, 14,3)	3,85 (0,964)	3,27 (0,55, 5,98)	0,0188
Woche 12												
Placebo (N=29)	28	3,98 (3,999)	2,81 (0,3, 18,9)	26	5,06 (5,161)	3,19 (0,3, 20,0)	26	1,08 (3,934)	0,19 (-3,4, 15,9)	0,68 (1,028)		
75 mg JZP-110 (N=31)	30	6,00 (4,848)	4,75 (0,3, 17,3)	24	8,31 (6,300)	6,19 (0,4, 20,0)	23	2,15 (4,646)	1,88 (-3,8, 12,7)	1,79 (1,053)	1,11 (-1,80, 4,02)	0,4519
150 mg JZP-110 (N=27)	26	7,07 (4,923)	5,75 (0,0, 18,8)	25	11,10 (7,153)	11,88 (1,4, 20,0)	24	4,19 (6,159)	2,19 (-9,1, 14,3)	4,42 (1,064)	3,75 (0,78, 6,72)	0,0138
^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 Veränderung 20 min MWT und Primäranalyse, Population mit Kataplexie												

Ergebnisse zu Natriumoxybat

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 4.3-77 in der Übersicht dargestellt. Die Placebo-Gruppe zeigt in der Differenz von Baseline zu Woche 8 eine Verschlechterung im 20 min MWT von -2,58 Minuten (SD 6,38), während die SXB-Gruppe eine leichte Verbesserung von 0,90 min (SD 6,38) zu Woche 8 zeigt. Die primäre Analyse von SXB vs. Placebo ergibt eine nicht signifikant unterschiedliche mittlere Differenz von 3,48 Minuten (95 % KI -0,53, 7,49; p = 0,096).

Tabelle 4.3-77: 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=32)	32	-2,58	2,05	6,38		
SXB 9 g (N=14)	14	0,90	2,05	6,38	3,48 (-0,53, 7,49)	0,096

^a LOCF, Kovarianzanalyse adjustiert für die Faktoren Behandlungsgruppe, gepoolter Ort, Baseline-ESS oder Schlaflatenz; SE- & SD-Imputation nach Anleitung der Cochrane-Collaboration;
^b Das zweiseitige 95 % KI wurde mithilfe der Standardformel berechnet
^c Der p-Wert wurde aus Black et al. 2016 entnommen. Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

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; SXB = Natriumoxybat

Quelle: Black et al. 2016 [9]

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 Brückenkompator "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 150 mg JZP-110 Gruppe vs. 9 g SXB 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 150 mg JZP-110 vs. 9 g SXB über den Brückenkompator Placebo zeigt sich, dass JZP-110 (Veränderung zu Woche 12) mit einer Differenz von 0,27 (95 % KI -4,72, 5,26) minimal besser ist als SXB. Der Vergleich der Veränderung zu Woche 4 von JZP-110 vs. SXB ergibt ein ähnliches Ergebnis mit einer Differenz von -0,21 (95 % KI -5,05, 4,63) (Tabelle 4.3-78).

Die Darstellung des betrachteten Endpunktes Schlaflatenzzeit mittels 20 min MWT zeigen die klinische Relevanz. Es ergibt sich, dass die Dosis 150 mg JZP-110 im indirekten Vergleich zu 9 g SXB gleichwertig in der Reduktion der Schlaflatenzzeit, die mittels 20 min MWT erhoben wurde, ist. Ein signifikanter Unterschied ergibt sich nicht.

Tabelle 4.3-78: Ergebnisse für den Endpunkt Schlaflatenzzeit mittels 20 min MWT zu Studienende - indirekter Vergleich 150 mg JZP-110 vs. 9 g SXB

14-002 JZP-110	OMC-SXB-22 SXB	Indirekter Vergleich
Behandlungsdifferenz vs. Placebo	Behandlungsdifferenz vs. Placebo	Mittlere Differenz 95 % KI
Baseline zu Woche 12 (95 % KI)	Baseline zu Woche 8 (95 % KI)	
<i>Indirekter Vergleich JZP-110 150 mg vs. SXB 9 g (1)</i>		
3,75 (0,78, 6,72)	3,48 (-0,53, 7,49)	0,27 (-4,72, 5,26)
<i>Indirekter Vergleich JZP-110 150 mg vs. SXB 9 g (1,2)</i>		
3,27 (0,55, 5,98)	3,48 (-0,53, 7,49)	-0,21 (-5,05, 4,63)
(1) Nach Bucher et al.		
(2) Als Sensitivitätsanalyse indirekter Vergleich Ergebnisse der Woche 4 JZP-110 150 mg Studie 14-002 vs. Ergebnisse der Woche 8 SXB 9 g Studie OMC-SXB-22		

4.3.2.1.3.4 Kataplexie-Rate – 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 4.3-79: 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	SXB 9 g	SXB 6 g	Placebo
1	14-002	•	•			•
2	OMC-SXB-15			•	•	•
3	OMC-SXB-22					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

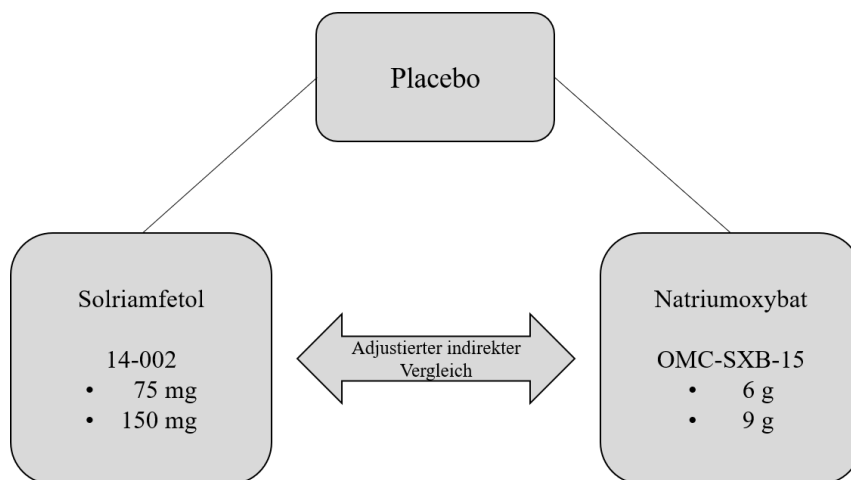


Abbildung 4.3-18: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Kataplexie-Rate

Die Netzwerkstruktur beinhaltet die Studie 14-002 mit der Intervention Solriamfetol 75 mg und 150 mg, sowie den Brückenkompator Placebo aus den Studien 14-002 und OMC-SXB-15. Der Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Natriumoxybat erfolgt mittels der Studie OMC-SXB-15 über den Brückenkompator Placebo. In der Studie OMC-SXB-22 wurde die Kataplexie-Rate nicht berichtet. Da in den Studien zu Natriumoxybat verschiedene Dosierungen (4,5-9 g) eingesetzt werden konnte, wird ein indirekter Vergleich gegenüber

Natriumoxybat (SXB) in den höchsten beiden Dosierungen 6 g und 9 g gegenüber den einzelnen Solriamfetol-Dosierungen vorgenommen, d. h. SXB 6 g vs. Solriamfetol 75 mg und SXB 9 g vs. Solriamfetol 150 mg.

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

Tabelle 4.3-80: Operationalisierung von Kataplexie-Rate

Studie	Operationalisierung
14-002	<p>Die Operationalisierung des Endpunktes ist in Tabelle 4.3-37 einzusehen.</p> <p>Statistische Analysen:</p> <p>Die statistischen Analysen beruhen auf der ITT-Population. Für den indirekten Vergleich wurden die 95 % Konfidenzintervalle basierend auf den Ergebnissen der Primäranalyse (Veränderung Woche 5-8 zu Baseline und Woche 9-12 zu Baseline) d. h. der vorliegenden mittleren Behandlungsdifferenzen und der Standardabweichung berechnet.</p> <p>Für die Veränderung der Kataplexie-Rate existiert keine MID. Daher wurde zur Beurteilung des Effekts die Effektstärke Hedge's g berechnet. Dazu wurde die Effektstärke der einzelnen Dosierungen vs. Placebo basierend auf den mittleren Differenzen der Behandlungsgruppe vs. der mittleren Differenz der Placebo-Gruppe geteilt durch deren gepoolte Standardabweichung (Hedge's g). Es wurde folgende Standardformel zur Berechnung von Hedge's g verwendet:</p> $g = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s}$ $s = \sqrt{\frac{(n_1 - 1) s_1^2 + (n_2 - 1) s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$ <p>\bar{x} = Mittelwertdifferenz, s = Standardabweichung</p>
OMX-SXB-15	<p>Es wurden Patiententagebücher verwendet, um täglich Informationen über Narkolepsie-Symptome zu sammeln. Anweisungen zur Verwendung von Tagebüchern, einschließlich Definitionen von Informationen, die gesammelt wurden, wurden mit allen Patienten während der ersten Visite besprochen. Für eine Kataplexie-Attacke musste das Ereignis plötzlich auftreten, durch Emotionen ausgelöst werden, auf eine bestimmte Muskelgruppe oder einen Teil davon lokalisierbar sein und der Patient muss klar und bei Bewusstsein geblieben sein, d.h. keine Schlafattacke oder Mikroschlaf erleben. Während der Entzugs- und Auswaschungsphase wurden Tagebücher zur Patientenschulung und Gewöhnung verwendet [8].</p> <p>Untersuchungszeitpunkte</p> <p>Die wöchentliche Kataplexie-Rate wurde zu Visite 2, 5, 6 und 7 erhoben.</p> <p>Statistische Analysen:</p> <p>Die statistische Analyse beruhte auf der ITT-Population. Die Änderung der Gesamtzahl der wöchentlichen Kataplexie-Ereignisse von der Baseline bis zum Endpunkt wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) analysiert. Die Signifikanz der mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für jede Behandlungsgruppe wurde mit einem gepaarten t-Test bestimmt. Für alle Vergleiche zwischen der Wirkung von Natriumoxybat und Placebo wurde die Dunnett-Adjustierung für drei Behandlungsgruppen verwendet. Die statistische Signifikanz wurde festgestellt, wenn der adjustierte p-Wert > 0.05 war. Da sich die Kataplexiedaten als nicht normalverteilt erwiesen, wurden die Daten log-transformiert und die ANCOVA wurde an den transformierten Daten durchgeführt [8].</p>

Zusätzliche Analysen

Die mittlere Behandlungsdifferenz der Kataplexie-Rate von Woche 8 zu Baseline war in der Publikation zur Studie nicht enthalten [8]. Die Daten zur Behandlungsdifferenz (Standardabweichung) wurde aus der Veröffentlichung von Xu et al. entnommen [6]. Für den indirekten Vergleich wurde die mittlere Behandlungsdifferenz vs. Placebo und die 95 % Konfidenzintervalle basierend auf diesen Daten berechnet.

- Berechnung der Konfidenzintervalle basierend auf der Standardformel:

$$KI_{95\%} = \bar{x} \pm 1,96 * SE$$

\bar{x} = Mittelwertdifferenz, SE = Standardfehler

Für die Veränderung der Kataplexie-Rate existiert keine MID. Daher wurde zur Beurteilung des Effekts die Effektstärke Hedge's g berechnet. Dazu wurde die Effektstärke der einzelnen Dosierungen vs. Placebo basierend auf den mittleren Differenzen der Behandlungsgruppe vs. der mittleren Differenz der Placebo-Gruppe geteilt durch deren gepoolte Standardabweichung (Hedge's g). Es wurde folgende Standardformel zur Berechnung von Hedge's g verwendet:

$$g = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s}$$

$$s = \sqrt{\frac{(n_1 - 1) s_1^2 + (n_2 - 1) s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

\bar{x} = Mittelwertdifferenz, s = Standardabweichung

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 4.3-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kataplexie-Rate 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-15	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Kataplexie-Rate wird in beiden Studien mit niedrig bewertet, da die Verblindung des Studienpersonals gewährleistet war und sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergeben.

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

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden die Ergebnisse der Studien getrennt nach dem Wirkstoff Solriamfetol und Natriumoxybat in einzelnen Tabellen dargestellt und beschrieben.

Ergebnisse zu Solriamfetol

Die Ergebnisse zum Endpunkt Kataplexie-Rate sind in Tabelle 4.3-82 zusammengestellt. Zu Baseline unterscheiden sich die Anzahl der mittleren wöchentlichen Kataplexie-Attacken in den Behandlungsgruppen deutlich, weisen aber auch hohe Schwankungen in den Minimal- und Maximalwerten auf. In der Placebo-Gruppe und der Gruppe 150 mg JZP-110 liegt die mittlere Anzahl bei 13,0 (SD 14,94) und 12,5 (14,82) vs. 18,4 (SD 27,00) in der 75 mg JZP-110 Dosisgruppe. Zu Woche 5-8 sinkt die mittlere Anzahl der Kataplexie-Attacken in den JZP-110-Gruppen leicht. Die mittlere Differenz vs. Placebo beträgt in der 150 mg JZP-110 Gruppe -2,60 (95 % KI -7,94, 2,74). Die Effektstärke (Hedge's g) von 150 mg JZP-110 vs. Placebo ist mit $g = -0,27$ als klein zu bewerten.

Zu Woche 9-12 ergibt sich für beide Dosierungen eine leichte Verbesserung in der Kataplexierate. Es besteht eine numerische Differenz von -2,2 (95 % KI -9,02, 4,62) mit 75 mg JZP-110 und -1,70 (95 % KI - 7,22, 3,82) mit 150 mg JZP-110. Die Effektstärke vs. Placebo beträgt für 75 mg JZP-110 und 150 mg JZP-110 jeweils -0,18. Der Effekt ist damit als klein zu bewerten.

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

Tabelle 4.3-82: Veränderung der mittleren Anzahl an wöchentlichen Kataplexie-Attacken zu Woche 5-8 und 9-12 aus der Studie 14-002: Primäranalyse (mITT-Population, Probanden mit Kataplexie)

Behandlung	Beobachtete Werte						Veränderung zu Baseline			
	Baseline			Woche 5-8 / Woche 9-12						JZP-110 vs. Placebo
	n	Mittelwert (SD)	Median (min, max)	n	Mittelwert (SD)	Median (min, max)	n	Mittelwert (SD)	Median (min, max)	Mittlere Differenz ^b (95 % KI)
Woche 5-8										
Placebo (N=29)	29	13,0 (14,94)	4,3 (0, 44)	27	11,3 (12,28)	4,0 (0, 32)	26	-2,8 (8,01)	-0,7 (-26, 10)	
75 mg JZP-110 (N=31)	30	18,4 (27,00)	7,4 (0, 100)	25	14,1 (34,74)	2,6 (0, 170)	24	-2,6 (20,70)	-0,9 (-53, 70)	0,20 (-8,64, 9,04)
150 mg JZP-110 (N=27)	27	12,5 (14,82)	7,0 (0, 56)	24	6,7 (13,27)	0,7 (0, 48)	24	-5,4 (10,92)	-2,6 (-29, 27)	-2,60 (-7,94, 2,74)
Woche 9-12										
Placebo (N=29)	29	13,0 (14,94)	4,3 (0, 44)	25	10,7 (14,35)	3,2 (0, 59)	25	-3,5 (9,80)	-2,2 (-29, 26)	
75 mg JZP-110 (N=31)	30	18,4 (27,00)	7,4 (0, 100)	24	11,4 (24,46)	1,6 (0, 113)	24	-5,7 (14,08)	-1,1 (-52, 15)	-2,2 (-9,02, 4,62)
150 mg JZP-110 (N=27)	27	12,5 (14,82)	7,0 (0, 56)	22	7,2 (13,30)	0,6 (0, 52)	22	-5,2 (9,48)	-1,6 (-26, 14)	-1,70 (-7,22, 3,82)
^a basierend auf der mittleren wöchentlichen Anzahl an Kataplexien = (Gesamtanzahl an Kataplexie-Attacken, die während der Phase berichtet wurden/ Anzahl an Tagen während der Phase, wo ein Tagebuch vervollständigt wurde) x7 ^b Analyse basierend auf der mittleren Differenz 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 14-002 Tabelle 14.2.12.1 und Tabelle 14.2.12.2										

Ergebnisse zu Natriumoxybat

Die Ergebnisse zum Endpunkt Kataplexie-Rate sind in Tabelle 4.3-83 zusammengestellt. Zu Baseline unterscheiden sich die Anzahl der mittleren wöchentlichen Kataplexie-Attacken in den Behandlungsgruppen leicht mit einer mittleren Kataplexie-Rate im Bereich von 32,67 – 35,01 Attacken im Mittelwert und zwischen 17,08-24,75 im Median. Zu Woche 8 sinkt die mittlere Anzahl der Kataplexie-Attacken in den SXB-Gruppen dosisabhängig. Mit 6 SXB ist eine Abnahme im Mittelwert um -20,45 (SD 27,07) Kataplexie-Attacken pro Woche zu verzeichnen. In der Gruppe 9 g SXB sinkt die Kataplexie-Rate im Mittelwert um -24,57 (SD 27,84). In der Placebo-Gruppe verändert sich die Kataplexie-Anzahl von Baseline zu Woche 8 allerdings ebenso um -14,26 (SD 45,3).

In der Studie wurden alle Analysen zum Endpunkt Kataplexie-Rate basierend auf dem Median durchgeführt, da sich die Daten als nicht-normalverteilt erwiesen. Basierend auf einer Auswertung der Veränderung des Medians ergibt sich eine Abnahme um 65 % mit 6 g SXB, eine 84,7 %-ige Abnahme mit 9 g SXB und eine 21,3 %-ige Reduktion mit Placebo. Der Vergleich der prozentualen Veränderung der SXB-Gruppen vs. Placebo zeigt mit $p = 0,002$ (6 g SXB) und $p < 0,001$ (9 g SXB) eine signifikante Verbesserung gegenüber Placebo.

Aus Sicht des pU ist es adäquat ebenso die mittlere Differenz zu betrachten, um einen Informationsverlust zu vermeiden. Der Mittelwert schließt auch die Ausreißer mit ein und erfasst damit auch die schwer erkrankten Patienten mit vielen Kataplexie-Attacken.

Die Berechnung der mittleren Differenz der Veränderung zu Baseline im Vergleich von SXB zu Placebo zeigt, dass sich die signifikanten Unterschiede im Median nicht im Mittelwert zeigen. Hier ergibt sich im Vergleich 6 g SXB vs. Placebo eine mittlere Behandlungsdifferenz von -6,19 (95 % KI -19,77, 7,39) und 9 g SXB vs. Placebo von -10,31 (95 % KI -24,47, 3,85). Die Effektstärke (Hedge's g) relativ zu Placebo beträgt für 6 g SXB -0,17 und für 9 g SXB -0,27. Die Effekte sind damit als klein zu bewerten.

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

Tabelle 4.3-83: Veränderung der mittleren Anzahl an wöchentlichen Kataplexie-Attacken zu Woche 8 aus der Studie OMC-SXB-15 (ITT-Population)

Behandlung	Beobachtete Werte ^a						Veränderung zu Baseline		Primäranalyse ^b		Mittlere Differenz (95 % KI) ^c SXB vs. Placebo
	Baseline			Woche 8			n	Mittelwert (SD)	Prozentuale Veränderung ^b	p-Wert	
	n	Mittelwert (SD)	Median	n	Mittelwert (SD)	Median					
Placebo (N=58)	58	35,01 (51,80)	17,08	55	20,75 (19,63)	17,42	58	-14,26 (45,3)	-21,3 %		
6 g SXB (N=58)	58	34,10 (31,25)	24,75	53	13,65 (15,08)	8,00	58	-20,45 (27,07)	-65,0 %	0,002	-6.19 (-19,77, 7,39)
9 g SXB (N=46)	46	32,67 (32,05)	17,79	43	8,10 (13,19)	3,00	46	-24,57 (27,84)	-84,7 %	< 0,001	-10.31 (-24,47, 3,85)

^a basierend auf der mittleren wöchentlichen Anzahl an Kataplexien

^b Analyse basierend auf ANCOVA. Für alle Vergleiche von SXB vs. Placebo wurde eine Adjustierung nach Dunnett für drei Behandlungsgruppen durchgeführt. Aufgrund nicht normal-verteilter Daten wurden alle statistischen Analysen basierend auf dem Median und auf log-transformierten Daten durchgeführt. Die p-Werte wurden mit einem T-Test basierend auf den transformierten Daten berechnet.

^c Berechnung basierend auf den Angaben der Veränderung zu Baseline

ITT = Intent-To-Treat; N = Anzahl an Probanden in der Behandlungsgruppe, n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am jeweiligen Besuch; SD = Standardabweichung; SXB = Natriumoxybat

Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: Xyrem International Study Group 2005, Xu et al. 2019 [6, 8]

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.

Homogenität der Ergebnisse

Im Vergleich der Ergebnisse aus den Einzelstudien zu Solriamfetol und Natriumoxybat zeigt sich, dass sich die Baseline-Werte der mittleren Anzahl an Kataplexie-Attacken stark unterscheidet. Daher ist aufgrund dieser Unterschiede ein Einfluss auf das Ergebnis des indirekten Vergleichs zu vermuten. Zudem wurde der Endpunkt Kataplexie-Rate in den beiden Studien unterschiedlich operationalisiert. In der Studie 14-002 wurden Veränderungen von Woche 5-8 und 9-12 zu Baseline angegeben, während in der Studie OMC-SXB-15 die wöchentliche Rate erhoben wurde. Daher wurden die Ergebnisse der Woche 5-8 und 9-12 aus der Studie 14-002 im indirekten Vergleich mit den Ergebnissen aus der Studie OMC-SXB-15 verwendet.

Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Für den indirekten Vergleich des Endpunktes Kataplexie-Rate existieren aus der Studie 14-002 Ergebnisse zu Veränderungen von Woche 5-8 und 9-12 zu Baseline, während in der Studie OMC-SXB-15 die wöchentliche Rate zu Woche 12 erhoben wurde. Daher wurden die Ergebnisse beider Zeitpunkte der Studie 14-002 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Kataplexie-Rate sind in Tabelle 4.3-84 dargestellt. Der Vergleich der MD von JZP-110 150 mg Woche 5-8 vs. SXB 9 g und

JZP-110 150 mg Woche 9-12 vs. SXB 9 g zeigt keine Unterschiede zwischen der Behandlung mit JZP-110 und SXB. Der Schätzer des indirekten Effekts zu JZP-110 150 mg Woche 5-8 vs. SXB 9 g zeigt einen nicht signifikanten Unterschied von 7,71 (95 % KI -7,42, 22,84). Für den Vergleich JZP-110 150 mg Woche 9-12 vs. SXB 9 g ist ein Effekt von 8,61 (95 % KI -6,59, 23,81) feststellbar. Ebenso ergaben sich auch keine Unterschiede für den Vergleich von JZP-110 75 mg Woche 5-8 vs. SXB 6 g und JZP-110 75 mg Woche 9-12 vs. SXB 6 g. Damit ergeben sich im indirekten Vergleich der beiden Wirkstoffe keine Unterschiede.

Folglich ergibt sich für SXB kein Vorteil hinsichtlich der Verbesserung der Kataplexie-Rate gegenüber Solriamfetol. Dies wird auch durch die Effektstärke innerhalb der einzelnen Studien widerspiegelt. Diese ist für die Dosierungen 150 mg JZP-110 und 9 g SXB in etwa vergleichbar und mit Werten von Hedge's $g \geq 0,2$ jeweils als klein bewertet.

Tabelle 4.3-84: Ergebnisse für den Endpunkte wöchentliche Kataplexie-Rate zu Woche 8 - indirekter Vergleich JZP-110 vs. SXB

14-002 JZP-110		OMC-SXB-15 SXB		Indirekter Vergleich
Behandlungsdifferenz vs. Placebo		Behandlungsdifferenz vs. Placebo		Mittlere Differenz 95 % KI
n	Baseline zu Woche 5-8 bzw. 9-12 (95 % KI)	n	Baseline zu Woche 8 (95 % KI)	
<i>Indirekter Vergleich JZP-110 150 mg Woche 5-8 vs. SXB 9 g (1)</i>				
24	-2,60 (-7,94, 2,74)	46	-10,31 (-24,47, 3,85)	7,71 (-7,42, 22,84)
<i>Indirekter Vergleich JZP-110 150 mg Woche 9-12 vs. SXB 9 g (2)</i>				
22	-1,70 (-7,22, 3,82)	46	-10,31 (-24,47, 3,85)	8,61 (-6,59, 23,81)
<i>Indirekter Vergleich JZP-110 75 mg Woche 5-8 vs. SXB 6 g (1)</i>				
24	0,20 (-8,64, 9,04)	58	-6,19 (-19,77, 7,39)	6,39 (-9,81, 22,59)
<i>Indirekter Vergleich JZP-110 75 mg Woche 9-12 vs. SXB 6 g (2)</i>				
24	-2,20 (-9,02, 4,62)	58	-6,19 (-19,77, 7,39)	3,99 (-11,21, 19,19)
(1) Nach Bucher et al.				
(2) Nach Bucher et al.; zusätzlicher Vergleich der Ergebnisse Woche 9-12 (JZP-110) vs. SXB, da in der Studie 14-002 keine Daten zu Woche 8 erhoben wurden				

4.3.2.1.3.5 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 4.3-85: 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	Natriumoxybat 9 g	Natriumoxybat 6 g	Placebo
1	14-002	•	•			•
2	OMC-SXB-15			•	•	•
3	OMC-SXB-22			•	•	•

Als Sicherheitsendpunkte wurden folgende, in den klinischen Studien erhobenen unerwünschte Ereignisse ausgewertet: Schwerwiegende UE (Serious Adverse Events; SAE), Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE, jegliche unerwünschte Ereignisse (Adverse Events; AE), sowie als einzelne UE nach PT $\geq 5\%$: Übelkeit (Nausea), Kopfschmerzen, Schwindel (Dizziness), Somnolenz (Somnolence), Nasopharyngitis, Enuresis. Wurde ein bestimmtes UE für einen bestimmten Studienarm bzw. Dosierung nicht berichtet, so ist dieser Arm/Dosierung in der entsprechenden Analyse nicht aufgeführt. Im Einzelnen sind dies:

- In der Studie 14-002 in den Dosierungen 75 mg und 150 mg JZP-110 wurde der Endpunkt „Enuresis“ nicht berichtet
- In der Studie OMC-SXB-15 wurde der Endpunkt „Jegliche UE“ nicht berichtet, Für die „UE nach PT lagen für die Einzelereignisse Kopfschmerzen, Somnolenz, Nasopharyngitis keine Daten vor. Somnolenz wurde in der Publikation von Xyrem International Study Group 2005 mit dem Auftreten von n=8 (bei einer ITT von 228) genannt, aber keine Zuordnung zu einer Dosierung angegeben [7].
- In der Studie OMC-SXB-22 die Endpunkte „Schwerwiegende UE“, „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“. In der Publikation von Black et al. 2016 wurden nur ausgewählte UE nach PT ($>5\%$) für die Population der Probanden mit Kataplexie berichtet. Die Publikation von Black et al. 2006 und der Studienregistereintrag NCT00066170 enthalten eine umfangreichere Darstellung der UE, diese sind aber nicht nach den Populationen mit oder ohne Kataplexie aufgeteilt, sondern berichten die

Ergebnisse für die Gesamtpopulation und konnten daher nicht für die Auswertung verwendet werden [23, 96].

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

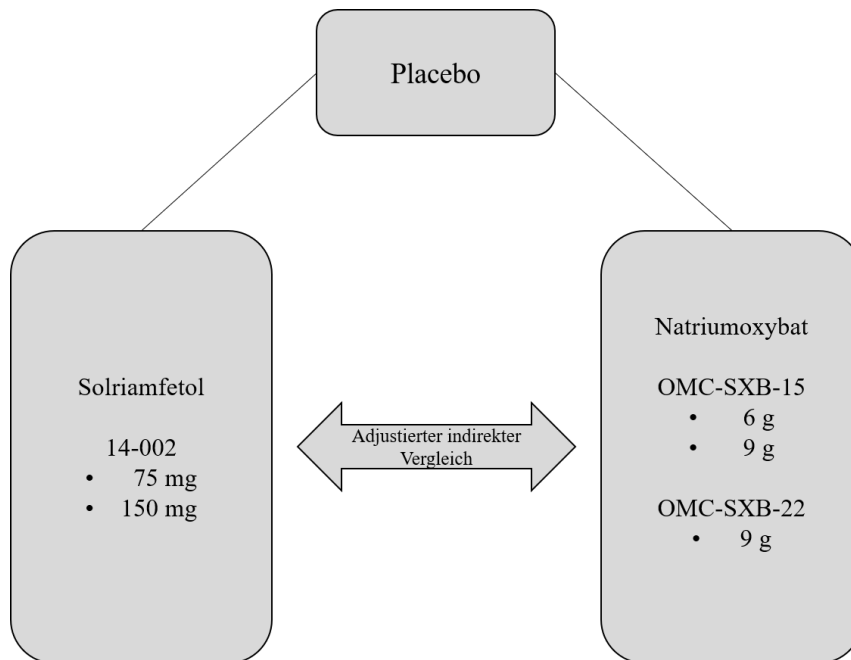


Abbildung 4.3-19: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

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, OMC-SXB-15 und OMC-SXB-22. Der Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Natriumoxybat erfolgt mittels der Studie OMC-SXB-15 und OMC-SXB-22 über den Brückenkomparator Placebo. Da in den Studien zu Natriumoxybat verschiedene Dosierungen (4,5-9 g) eingesetzt wurden, wird ein indirekter Vergleich gegenüber Natriumoxybat (SXB) in den höchsten beiden Dosierungen 6 g und 9 g gegenüber den einzelnen Solriamfetol-Dosierungen vorgenommen, d. h. SXB 6 g vs. Solriamfetol 75 mg und SXB 9 g vs. Solriamfetol 150 mg. Falls sinnvoll wurde eine Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien zu Natriumoxybat vorgenommen.

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

Tabelle 4.3-86: Operationalisierung von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
14-002	<p>Die Operationalisierung des Endpunktes ist Tabelle 4.3-40 zu entnehmen. Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird wie folgt gegliedert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE • Schwerwiegende UE (Serious Adverse Events; SAE) • Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE • Einzelne UE: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kopfschmerzen ○ Schwindel (Dizziness) ○ Somnolenz (Somnolence) ○ Übelkeit (Nausea) ○ Nasopharyngitis <p>Alle Kategorien wurden durch die Anzahl sowie den Anteil an Patienten mit mindestens 1 Ereignis während der Behandlungsphase operationalisiert. Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation (Safety Set), d. h. alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.</p>
OMC-SXB-15	<p>Die Sicherheitsbewertungen bei den Besuchen 1 und 7 umfassten eine körperliche Untersuchung, Messung der Vitalparameter, einschließlich Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Temperatur, Größe und Gewicht.</p> <p>Jeder Prüfarzt berichtete alle während der Studie gemeldeten UEs und bis zu 10 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikamentes oder Placebo oder bis zur Auflösung des Ereignisses. 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 so lange beobachtet, bis eine zufriedenstellende Lösung oder endgültige Auflösung des Ereignisses erzielt wurde.</p> <p>Untersuchungszeitpunkte</p> <p>Sicherheitsbewertungen wurden zu Visite 1 und 7 (oder bei vorzeitigem Beenden der Studie) durchgeführt.</p> <p>Statistische Analysen</p> <p>Die Analyse der UEs basierte auf der Safety-Population.</p> <p>Statistische Analysen für den indirekten Vergleich:</p> <p>Für die Berechnung des relativen Risikos wurden die Informationen der Inzidenz der auftretenden UEs aus den Publikationen von US Xyrem 2005 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.</p>
OMC-SXB-22	<p>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.</p>

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 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 4.3-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt 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-15	niedrig	ja	ja	nein	nein	hoch
OMC-SXB-22	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse der Daten zur Sicherheit/Verträglichkeit der Studie 14-002 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.

Das Verzerrungspotential der Studie OMC-SXB-15 auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Es handelt sich um eine doppel-blinde, randomisierte Phase 3 Studie. Das Studienpersonal, die Patienten und die Endpunkterheber waren verblindet. Bei der Analyse der Daten zur Sicherheit/Verträglichkeit der Studie 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. Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde in den Publikationen der Xyrem International Study Group 2005 nur ausgewählte UEs für jeden Studienarm dargestellt. Eine Darstellung aller UEs und der UEs < 5 % ist weniger ausführlich erfolgt, da auf eine Zuteilung zu den Studienarmen verzichtet wurde. Es ist unklar, ob die erlaubte Medikation mit Stimulantien zu einer relevanten Verzerrung führt, da die Patienten zuvor auf das Medikament eingestellt waren und der Anteil an Patienten mit Einnahme von Stimulantien nicht bekannt war. Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird als hoch bewertet.

Das Verzerrungspotential der Studie OMC-SXB-22 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es handelt sich um eine doppel-blinde, randomisierte Phase 3 Studie. Das

Studienpersonal, die Endpunkterheber und die Patienten waren verblindet. Bei der Analyse der Daten zur Sicherheit/Verträglichkeit der Studie 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. Es wird angenommen, dass für diesen Endpunkt der Studie OMC-SXB-22 ein hohes Verzerrungspotential besteht. Die eingeschlossenen Patienten, die mit Placebo oder Natriumoxybat behandelt wurden, waren vor Studienstart auf einer stabilen Dosis Modafinil eingestellt (mind. 1 Monat, insgesamt 3-monatige Einnahme vor Studienstart). Es handelt sich faktisch um ein Entzugsdesign, indem die Modafinil-Einnahme durch Placebo oder Natriumoxybat ersetzt wurde, ohne echte wash-out Phase. Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird insgesamt als hoch bewertet.

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.

In den Studien OMC-SXB-15 und OMC-SXB-22 wurden ausgewählte UEs berichtet, für die ein indirekter Vergleich zu Solriamfetol über den Brückenkomparator Placebo vorgenommen wird. Diese UEs sind:

- Jegliche UE (nur OMC-SXB-22)
- SUE (nur OMC-SXB-15)
- Abbruch wegen UE (nur OMC-SXB-15)
- UEs ≥ 5 % nach PT

Da in den Studien zu Natriumoxybat verschiedene Dosierungen (4,5-9 g) eingesetzt wurden, wird ein indirekter Vergleich gegenüber Natriumoxybat (SXB) in den höchsten beiden Dosierungen 6 g und 9 g gegenüber den einzelnen Solriamfetol-Dosierungen vorgenommen, d. h. SXB 6 g vs. JZP-110 75 mg und SXB 9 g vs. JZP-110 150 mg. Damit werden aus der Studie OMC-SXB-15 die Ergebnisse der relevanten Dosierungen 6 g SXB und 9 g SXB dargestellt. Falls sinnvoll wurde eine Meta-Analyse der Ergebnisse aus den Studien zu Natriumoxybat vorgenommen. Die UEs für die ein indirekter Vergleich erfolgt, werden aus Gründen der Übersichtlichkeit zuerst getrennt nach Wirkstoff berichtet.

Ergebnisse zu Solriamfetol

In Tabelle 4.3-88 ist eine Übersicht der UEs aus der Studie 14-002 dargestellt, die für den indirekten Vergleich herangezogen werden. In der Studie 14-002 berichten 44,8 % der Placebo-Gruppe, 61,3 % der 75 mg JZP-110 Gruppe und 73,3 % der 150 mg JZP-110 Gruppe über das Auftreten eines jeglichen UE. Damit ergibt sich ein dosisabhängiger Anstieg in der Inzidenz der jeglichen UEs. Ausschließlich für die 150 mg JZP-110 Dosis ist das relative Risiko mit 0,61

(95 % KI 0,39, 0,97, $p = 0,04$) gegenüber Placebo statistisch signifikant zuungunsten der Verumgruppe verschoben. Hierbei handelt es sich allerdings fast ausschließlich um UEs vom Grad 1 oder 2. Es gab lediglich 2 UE von Grad 3 und kein SUEs in der betrachteten Zielpopulation. Insgesamt treten somit mehr UEs unter Solriamfetol als unter Placebo auf, die aber jeweils nur eine leichte Symptomatik darstellen. In der Studie brachen lediglich 2 Probanden der 150 mg JZP-110 Gruppe die Studie ab, sowie ein Proband in der Placebo Gruppe. Damit ergibt sich im Vergleich zu Placebo für die JZP-110 Dosierungen kein signifikanter Unterschied im relativen Risiko.

Für die weiteren einbezogenen UEs nach PT Übelkeit, Nasopharyngitis und Schwindel liegt kein signifikanter Behandlungseffekt einer der JZP-110 Dosierungen gegenüber Placebo vor. Für das UE Kopfschmerzen wurden 9 TEAEs (30 %) aus der Dosisgruppe 150 mg JZP-110 berichtet. In der Placebo-Gruppe wurden 2 TEAEs (6,9 %) und in 75 mg JZP-110 3 TEAEs (9,7 %) gemeldet. Das relative Risiko ist damit im Vergleich zu Placebo für 150 mg JZP-110 zuungunsten der Verumgruppe verschoben mit $RR = 0,23$ (95 % KI 0,05, 0,97, $p = 0,04$). Dabei handelte es sich allerdings überwiegend um milde oder moderate TEAEs.

Tabelle 4.3-88: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus 14-002 (Safety Population, Population Probanden mit Kataplexie) – Relatives Risiko für Auftreten von UE - RCT für indirekte Vergleiche

TEAE	Placebo (N = 29)	75 mg JZP-110 (N = 31)		150 mg JZP-110 (N = 30)	
	n (%)	n (%)	RR [95% KI] p-Wert	n (%)	RR [95% KI] p-Wert
Jegliches UE	13 (44,8)	19 (61,3)	0,73 (0,45, 1,20) 0,300	22 (73,3)	0,61 (0,39, 0,97) 0,04
Abbruch wegen UE	1 (3,4)	0	3,21 (0,14, 75,58) 0,48	2 (6,7)	0,52 (0,05, 5,40) 1,00
SUEs	0	0	NE	0	NE
UE nach PT					
Übelkeit	0	1 (3,2)	0,36 (0,02, 8,40) 1,00	3 (10,0)	0,15 (0,01, 2,74) 0,24
Nasopharyngitis	1 (3,4)	4 (12,9)	0,27 (0,03, 2,25) 0,35	5 (16,7)	0,21 (0,03, 1,67) 0,19
Kopfschmerzen	2 (6,9)	3 (9,7)	0,71 (0,13, 3,96) 1,00	9 (30,0)	0,23 (0,05, 0,97) 0,04
Schwindel	0	1 (3,2)	0,36 (0,02, 8,40) 1,00	0	NE
<p>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.</p> <p>N = Anzahl der Probanden, NE = Nicht ermittelbar; TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event), PT = Preferred Term</p> <p>p-Wert basierend auf Fishers Exakt Test; Fett gedruckt = signifikanter Unterschied</p> <p>Quelle: CSR 14-002 Tabelle 14.3.1.2.1.1</p>					

Ergebnisse zu Natriumoxybat

In Tabelle 4.3-89 und Tabelle 4.3-90 sind die Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus den Studien OMC-SXB-22 und OMC-SXB-15 dargestellt.

In der Studie OMC-SXB-22 wurde die Gesamtrate an UE und alle UEs mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ berichtet. Es berichteten 62,5 % in der Placebo-Gruppe und 57,1 % in der SXB 9 g Gruppe von einem jeglichen UE. Das relative Risiko war somit zuungunsten der Placebogruppe mit einem RR von 1,09 (95 % KI 0,65, 1,85) verschoben. Die UEs, die in einer Inzidenz von mehr als 5 % in einem Studienarm auftraten, umfassten Kopfschmerzen, Nasopharyngitis, Übelkeit, Schwindel und Somnolenz. Das relative Risiko der genannten UEs war im Vergleich zu Placebo jeweils nicht signifikant.

Tabelle 4.3-89: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus OMC-SXB-22 (Safety Population, Population Probanden mit Kataplexie) – Relatives Risiko für Auftreten von UE - RCT für indirekte Vergleiche

Unerwünschtes Ereignis	Placebo		SXB 9 g		Behandlungseffekt SXB vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	RR (95 % KI)	p-Wert ^a
Jegliches UE	32	20 (62,5)	14	8 (57,1)	1,09 (0,65, 1,85)	0,75
UEs $\geq 5\%$ nach PT						
Kopfschmerzen	32	7 (21,9)	14	2 (14,3)	1,53 (0,36, 6,47)	0,70
Nasopharyngitis	32	3 (9,4)	14	4 (28,6)	0,33 (0,08, 1,28)	0,18
Übelkeit	32	1 (3,1)	14	3 (21,4)	0,15 (0,02, 1,28)	0,08
Schwindel	32	2 (6,3)	14	1 (7,1)	0,88 (0,09, 8,88)	1,00
Somnolenz	32	4 (12,5)	14	1 (7,1)	1,75 (0,21, 14,28)	1,00
Unerwünschte Ereignisse wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert. Die Prozentsätze basieren auf N, der Anzahl der Probanden innerhalb jeder Behandlungsgruppe						
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 [9]						

In der Studie OMC-SXB-15 wurden ausgewählte UEs berichtet. Eine Gesamtrate wurde nicht berichtet. Die ausgewählten UEs umfasste die SUEs, UEs die zum Abbruch führten und UEs, die in $\geq 5\%$ in einem Studienarm auftraten. In der Studie wurden insgesamt von 2 SUEs berichtet, davon jeweils ein SUE in der Gruppe 9 g SXB und 6 g SXB. Die Abbruchrate der UEs war in den Natriumoxybat-Studienarmen dosisabhängig im Vergleich zu Placebo erhöht. In der Gruppe 9 g SXB traten insgesamt 15 UEs auf (27,3 %), welche zum Abbruch führten. In

der Dosisgruppe 6 g SXB wurden 4 TEAEs berichtet und in der Placebo-Gruppe 1 TEAE, welche zum Abbruch führten. Das relative Risiko ist mit 9 g SXB im Vergleich zu Placebo signifikant zuungunsten der Verumgruppe mit $RR = 0,06$ (95 % KI 0,01, 0,45) und $p = 0,0001$ verschoben. Weiterhin zu berichten ist eine dosisabhängige Rate an UEs mit dem PT Übelkeit mit 15 TEAEs (27,3 %) in 9 g SXB und 10 TEAEs (15,9 %) in 6 g SXB. Im Vergleich zu Placebo ergibt sich signifikant höheres RR für das Auftreten von Übelkeit von 0,12 (95 % KI 0,03, 0,51, $p = 0,0004$) mit 9 g SXB und 0,21 (95 % KI 0,05, 0,92, $p = 0,03$) mit 6 g SXB. Zudem wird das UE Schwindel von einem hohen Anteil der Probanden in den SXB-Gruppen berichtet. Es werden von Probanden der 9 g SXB Gruppe 13 TEAEs (23,6 %) und der 6 g SXB-Gruppe 10 TEAEs berichtet. Das Relative Risiko ist wiederum zuungunsten der Verumgruppe verschoben und beträgt für 9 g SXB 0,07 (95 % KI 0,01, 0,52, $p = 0,0003$) und für 6 g SXB 0,11 (95 % KI 0,01, 0,80, $p = 0,01$). Weiterhin wird das UE Enuresis mit 9 TEAEs (14,3 %) in der Gruppe 9 g SXB und 8 TEAEs (14,5 %) in der Gruppe 6 g SXB dosisunabhängig berichtet. Im Vergleich zu Placebo (4 TEAEs, 6,7 %) ergibt sich kein signifikanter Unterschied im relativen Risiko.

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

Tabelle 4.3-90: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus OMC-SXB-15 (Safety Population) – Relatives Risiko für Auftreten von UE - RCT für indirekte Vergleiche

Unerwünschtes Ereignis	Placebo		SXB 9 g		Behandlungseffekt SXB 9 g vs. Placebo		SXB 6 g		Behandlungseffekt SXB 6 g vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	RR (95 % KI)	p-Wert ^a	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	RR (95 % KI)	p-Wert ^a
SUEs	60	0	55	1 (1,8 %)	0,31 (0,01, 7,35)	0,48	63	1 (1,6 %)	0,35 (0,01, 8,43)	1,00
UE Abbruch	60	1 (1,7 %)	55	15 (27,3 %)	0,06 (0,01, 0,45)	0,0001	63	4 (6,4 %)	0,26 (0,03, 2,28)	0,37
UEs ≥ 5 %										
Übelkeit	60	2 (3,3 %)	55	15 (27,3 %)	0,12 (0,03, 0,51)	0,0004	63	10 (15,9 %)	0,21 (0,05, 0,92)	0,03
Schwindel	60	1 (1,7 %)	55	13 (23,6 %)	0,07 (0,01, 0,52)	0,0003	63	10 (15,9 %)	0,11 (0,01, 0,80)	0,01
Enuresis	60	4 (6,7 %)	55	8 (14,5 %)	0,46 (0,15, 1,44)	0,23	63	9 (14,3 %)	0,47 (0,15, 1,44)	0,24
KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Patienten in der Safety-Population, RR = Relatives Risiko, SUE = Schwerwiegendes UE, UE = Unerwünschtes Ereignis ^a Zweiseitige p-Werte mittels Fisher's Exact Test; Fett gedruckt = signifikanter Unterschied										
Quelle: Xyrem Int. Study Group 2005 [8]										

Meta-Analyse aus SXB-Studien

In den Studien OMC-SXB-15 und OMC-SXB-22 wurden jeweils die UEs Übelkeit und Schwindel für die Dosis 9 g SXB mit einer Inzidenz von mehr als 5 % berichtet. Da die Operationalisierung des Endpunktes ausreichend vergleichbar war und die Effekte in die gleiche Richtung zeigen, wurden die Ergebnisse in einer Meta-Analyse zusammengefasst.

In Tabelle 4.3-91 ist eine Übersicht der Ergebnisse der Meta-Analysen dargestellt. Für das UE Übelkeit beträgt das RR nach Zusammenfassung über ein Modell mit zufälligen Effekten 0,13 (95 % KI 0,04, 0,43). Die Heterogenität beträgt $I^2 = 0 \%$ mit einem p-Wert (Chi²-Test) von $p = 0,02$. Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind grafisch im Forest-Plot in Abbildung 4.3-20 dargestellt.

Für das UE Schwindel zeigt die Meta-Analyse ein RR von 0,23 (95 % KI 0,02, 2,73). Die Heterogenität der Meta-Analyse ist als mittelstark zu bewerten mit $I^2 = 62 \%$ und $p = 2,61$ (siehe auch Abbildung 4.3-21).

Tabelle 4.3-91: Meta-Analyse der UEs aus RCTs zu indirekten Vergleichen – Wirkstoff Natriumoxybat

Unerwünschtes Ereignis	Meta-Analyse			
	Vergleichs-wirkstoff	RR (95% KI), Modell mit zufälligen Effekten	Heterogenität	Heterogenitäts-p-Wert ^a
Übelkeit	SXB 9 g	0,13 (0,04, 0,43)	$I^2 = 0 \%$	0,02
Schwindel	SXB 9 g	0,23 (0,02, 2,73)	$I^2 = 62 \%$	2,61

RR = Relatives Risiko
^a Chi²-Test

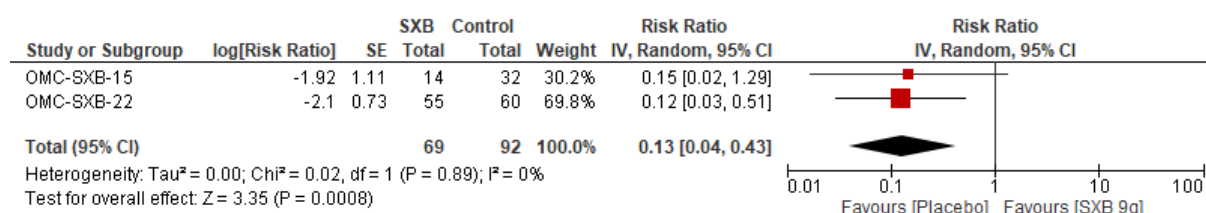


Abbildung 4.3-20: Forest Plot für den Endpunkt UE Übelkeit aus RCT; Natriumoxybat 9 g (SXB) vs. Placebo

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

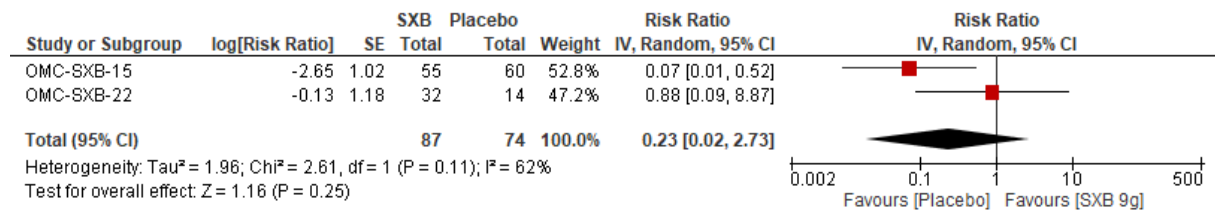


Abbildung 4.3-21 Forest Plot für den Endpunkt UE Schwindel aus RCT; Natriumoxybat 9 g (SXB) vs. Placebo

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.

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien zwischen Solriamfetol und dem Vergleichswirkstoff Natriumoxybat 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

Für den indirekten Vergleich von Solriamfetol zu SXB über den Brückenkomparator Placebo wurden die in den Studien berichteten beiden höchsten Dosierungen herangezogen und jeweils miteinander verglichen.

Vergleich JZP-110 150 mg vs. SXB 9 g

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von JZP-110 150 mg vs. SXB 9 g zeigen, dass sich bei dem UE „jegliches UE“ kein signifikanter Unterschied zwischen den Wirkstoffen ergibt mit einem RR von 0,56 (95 % KI 0,28, 1,12). Dies gilt ebenso für die UE „Abbruch wegen UE“ und die UEs ≥ 5 % nach PT. Bei dem UE Abbruch wegen UE ist das RR zuungunsten von SXB

verschoben mit einem RR von 8,51 (95 % KI 0,39, 183,89). Für die SUEs wurde kein indirekter Vergleich berechnet, da keine SUEs unter Solriamfetol auftraten und ein RR nicht ermittelbar ist. Der Vergleich wird deskriptiv vorgenommen. In der Studie OMC-SXB-15 trat unter Einnahme von SXB 9 g insgesamt ein erhöhtes RR von 0,31 (95 % KI 0,01, 7,35) auf, während in der Studie 14-002 in der Gruppe JZP-110 150 mg oder Placebo keine SUEs auftraten. Das Risiko für ein SUEs ist unter SXB 9 g damit höher. In einem theoretischen indirekten Vergleich von JZP-110 150 mg und SXB 9 g mit Einsetzen von 0,5 für die Nullzellen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede im RR zu SXB 9 g.

Für das UE Schwindel liegt für die Dosis 150 mg JZP-110 kein RR vor, da dieses UE in der Dosisgruppe 150 mg und unter Placebo nicht auftraten. Der Vergleich wird daher ebenfalls deskriptiv vorgenommen. Hinsichtlich der Ergebnisse zu SXB werden für diesen Vergleich nicht die Ergebnisse der Meta-Analyse herangezogen, da die Heterogenität mit $I^2 = 62\%$ als zu hoch eingeschätzt wurde, sondern die Einzelergebnisse verwendet. Im Vergleich der Einzelergebnisse ergeben sich starke Unterschiede. Die Ergebnisse aus OMC-SXB-15 zeigen ein RR von 0,07 (95 % KI 0,01, 0,52), während in der Studie OMC-SXB-22 ein RR von 0,88 (95 % KI 0,09, 8,88) zu verzeichnen ist. Unter Solriamfetol ergibt sich kein erhöhtes Risiko, da für 150 mg JZP-110 und Placebo keine UEs unter diesem PT aufgetreten sind.

Der Unterschied in der Inzidenz dieses UEs in den SXB-Studien zeigte sich auch schon in der Meta-Analyse mit $I^2 = 62\%$. Da die Studie OMC-SXB-22 mit der Vorbehandlung der Patienten mit Modafinil und dem Absetzen vor der Einnahme von Natriumoxybat bzw. Placebo faktisch ein Entzugsdesign darstellt, könnte dies das Ergebnis verzerren. Dies ist zu vermuten, da in der Placebo-Gruppe eine höhere Rate an UEs auftritt als in der Modafinil-Gruppe (62,5 % vs. 38,5 %). Zudem wurde in den Zulassungsstudien zu Natriumoxybat die UEs Übelkeit und Schwindel in höherer Anzahl unter SXB-Einnahme gemeldet, zeigen aber in der Studie von Black et al. 2016 eine geringe Inzidenz [98]. Daher sind die Ergebnisse des indirekten Vergleiches gegenüber den Ergebnissen von Black et al. 2016 (Jegliches UE, UE Kopfschmerzen, UE Übelkeit, UE Schwindel) mit Vorsicht zu bewerten und den Ergebnissen aus den indirekten Vergleichen OMC-SXB-15 und 14-002 eine höhere Relevanz zuzusprechen. Basierend auf dieser Annahme kann unter SXB 9 g ein erhöhtes Risiko für das Auftreten vom UE Schwindel angenommen werden mit einem RR von 0,07 (95 % KI 0,01, 0,52), während mit 150 mg JZP-110 das Risiko im Vergleich zu Placebo nicht erhöht ist.

Als Sensitivitätsanalyse wurden die UEs, für die eine Meta-Analyse vorlag (UE Übelkeit) auch ein indirekter Vergleich von JZP-110 gegenüber den Einzelergebnissen der SXB-Studien vorgenommen. Für das UE Übelkeit ergaben sich im indirekten Vergleich jeweils ähnliche Ergebnisse.

Insgesamt ergibt sich unter SXB-Einnahme ein erhöhtes RR für die UEs Abbruch wegen UE und das UE Übelkeit. Das RR im Vergleich zu JZP-110 erweist sich allerdings als nicht signifikant.

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

Tabelle 4.3-92: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse - indirekter Vergleich JZP-110 150 mg vs. SXB 9 g

	14-002 JZP-110	Meta-Analyse SXB	OMC-SXB-15 SXB	OMC-SXB-22 SXB	Indirekter Vergleich
Unerwünschtes Ereignis	Behandlungseffekt JZP-110 150 mg vs. Placebo	Behandlungseffekt SXB 9 g vs. Placebo	Behandlungseffekt SXB 9 g vs. Placebo	Behandlungseffekt SXB 9 g vs. Placebo	JZP-110 150 mg vs. SXB 9 g
	RR (95 % KI)	RR (95 % KI)	RR (95 % KI)	RR (95 % KI)	RR (95 % KI)
<i>Indirekter Vergleich JZP-110 150 mg vs. 9 g SXB (1)</i>					
Jegliches UE	0,61 (0,39, 0,97)			1,09 (0,65, 1,85)	0,56 (0,28, 1,12)
Abbruch wegen UE	0,52 (0,05, 5,40)		0,06 (0,01, 0,45)		8,51 (0,39, 183,89)
SUEs	NE		0,31 (0,01, 7,35)		NE
UEs > 5 % nach PT					
Übelkeit	0,15 (0,01, 2,74)	0,13 (0,04, 0,43)			1,14 (0,05, 26,56)
Kopfschmerzen	0,23 (0,05, 0,97)			1,53 (0,36, 6,47)	0,15 (0,02, 1,15)
Schwindel	NE		0,07 (0,01, 0,52)		NE
	NE			0,88 (0,09, 8,88)	NE
<i>Indirekter Vergleich JZP-110 150 mg vs. 9 g SXB (1,2)</i>					
UEs > 5 % nach PT					
Übelkeit	0,15 (0,01, 2,74)		0,12 (0,03, 0,51)		1,21 (0,05, 31,19)
	0,15 (0,01, 2,74)			0,15 (0,02, 1,28)	1,01 (0,03, 38,59)
<i>(1) nach Bucher et al. 1997</i>					
<i>(2) Sensitivitätsanalyse mit den Einzelergebnissen der Studie OMC-SXB-15 und OMC-SXB-22</i>					
NE = Nicht ermittelbar, RR = Relatives Risiko, SXB = Natriumoxybat, UE = Unerwünschtes Ereignis					

Vergleich JZP-110 75 mg vs. SXB 6 g

Ein indirekter Vergleich für JZP-110 75 mg vs. SXB 6 g wurde für die aus der Studie OMC-SXB-15 vorliegenden UEs (SUEs, Abbruch wegen UEs, UEs ≥ 5 % nach PT) vorgenommen. Für den indirekten Vergleich der SUEs aus der Studie 14-002 liegt kein RR vor, da keine SUEs in der Studie auftraten, das Risiko ist damit unter JZP-110 nicht erhöht. Der deskriptive Vergleich zeigt, dass unter SXB 1 SUE auftritt und das RR mit 0,35 (95 % KI 0,01, 8,43) mehr als doppelt so hoch ist wie unter Placebo.

Unter SXB ist im indirekten Vergleich zu 75 mg JZP-110 das relative Risiko für die UEs Abbruch wegen UE (RR = 12,22, 95 % KI 0,27, 562,33) Übelkeit (RR = 1,70, 95 % KI 0,05, 55,53) und Schwindel (RR = 3,39, 95 % KI 0,08, 144,80) erhöht. Ein signifikanter Unterschied ergibt sich nicht.

Tabelle 4.3-93: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse - indirekter Vergleich JZP-110 75 mg vs. SXB 6 g

UE	14-002 JZP-110	OMC-SXB-15 SXB	Indirekter Vergleich
	Behandlungseffekt JZP-110 75 mg vs. Placebo	Behandlungseffekt SXB 6 g vs. Placebo	JZP-110 75 mg vs. SXB 6 g
	RR (95 % KI)	RR (95 % KI)	RR (95 % KI)
<i>Indirekter Vergleich JZP-110 150 mg vs. 9 g SXB (1)</i>			
SUEs	NE	0,35 (0,01, 8,43)	NE
Abbruch wegen UE	3,21 (0,14, 75,58)	0,26 (0,03, 2,28)	12,22 (0,27, 562,33)
UEs > 5 % nach PT			
Übelkeit	0,36 (0,02, 8,40)	0,21 (0,05, 0,92)	1,70 (0,05, 55,53)
Schwindel	0,36 (0,02, 8,40)	0,11 (0,01, 0,80)	3,39 (0,08, 144,80)
<i>(1) nach Bucher et al. 1997</i>			

Zusammenfassend ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den auftretenden UEs im indirekten Vergleich der jeweiligen Dosierungen von Solriamfetol und Natriumoxybat. Damit zeigt sich, dass es keinen Hinweis auf einen Schaden von Solriamfetol gegenüber Natriumoxybat gibt.

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

4.3.2.1.3.6 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 [77, 78, 81-85]
	Studienpublikation [79, 80]

Studienbericht zu 14-002:

1.) 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: 30.11.2019]. 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., 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
- 6.) 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
- 7.) 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

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 Natriumoxybat

Studie	Datenquellen
OMC-SXB-15	Studienregistereinträge [89, 93, 94, 99]
	Studienpublikation [6-8, 91, 92]
OMC-SXB-22	Studienregistereinträge [90, 95, 96]
	Studienpublikation [6, 9, 23]

Studienregistereinträge zu OMC-SXB-15

1.) Orphan Medical, clinicaltrials.gov. Studienregistereintrag NCT00049803: Safety and Efficacy of Xyrem Oral Solution (Sodium Oxybate) Compared With Placebo in Narcoleptic Patients. URL:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00049803?term=NCT00049803&draw=2&rank=1>,
[Aufgerufen am: 18.02.2020]. 2002

2.) Orphan Medical, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Studienregistereintrag NCT00049803: Safety and Efficacy of Xyrem Oral Solution (Sodium Oxybate) Compared With Placebo in Narcoleptic Patients. URL:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00049803>, [Aufgerufen am: 18.02.2020]. 2002

3.) Orphan Medical, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). clinicaltrials.gov. NCT00049803 Safety and Efficacy of Xyrem Oral Solution (Sodium Oxybate) Compared With Placebo in Narcoleptic Patients. URL:
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02013003/full>, [Aufgerufen am: 23.04.2020]. 2002

Studienpublikation zu OMC-SXB-15

1.) Xyrem International Study, G. A double-blind, placebo-controlled study demonstrates sodium oxybate is effective for the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *J Clin Sleep Med* 2005; 1(4): 391-7.

2.) Xyrem International Study, G. Further evidence supporting the use of sodium oxybate for the treatment of cataplexy: a double-blind, placebo-controlled study in 228 patients. *Sleep Med* 2005; 6(5): 415-21.

3.) Bogan, R., Swick, T., Mamelak, M., Kovacevic-Ristanovic, R., Lai, C. et al. Evaluation of Quality of Life in Patients With Narcolepsy Treated With Sodium Oxybate: Use of the 36-Item Short-Form Health Survey in a Clinical Trial. *Neurol Ther* 2016; 5(2): 203-213.

- 4.) Weaver, T. E., Cuellar, N. A randomized trial evaluating the effectiveness of sodium oxybate therapy on quality of life in narcolepsy. *Sleep* 2006; 29(9): 1189-94.
- 5.) Xu, X. M., Wei, Y. D., Liu, Y., Li, Z. X. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for narcolepsy in adults: an updated systematic review and meta-analysis. *Sleep Med* 2019; 64: 62-70.

Studienregistereinträge zu OMC-SXB-22

- 1.) 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: 18.02.2020]. 2017
- 2.) 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: 18.02.2020]. 2011
- 3.) 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: 23.04.2020]. 2003

Studienpublikationen zu OMC-SXB-22

- 1.) Black, J., Houghton, W. C. Sodium oxybate improves excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Sleep* 2006; 29(7): 939-46.
- 2.) 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.
- 3.) Xu, X. M., Wei, Y. D., Liu, Y., Li, Z. X. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for narcolepsy in adults: an updated systematic review and meta-analysis. *Sleep Med* 2019; 64: 62-70.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4.3-94: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4.3-95: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4.3-96: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

<< 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 >>

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.2.4 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).

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4.3-97: 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: 52 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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4.3-97 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 Tabelle 4.3-97 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

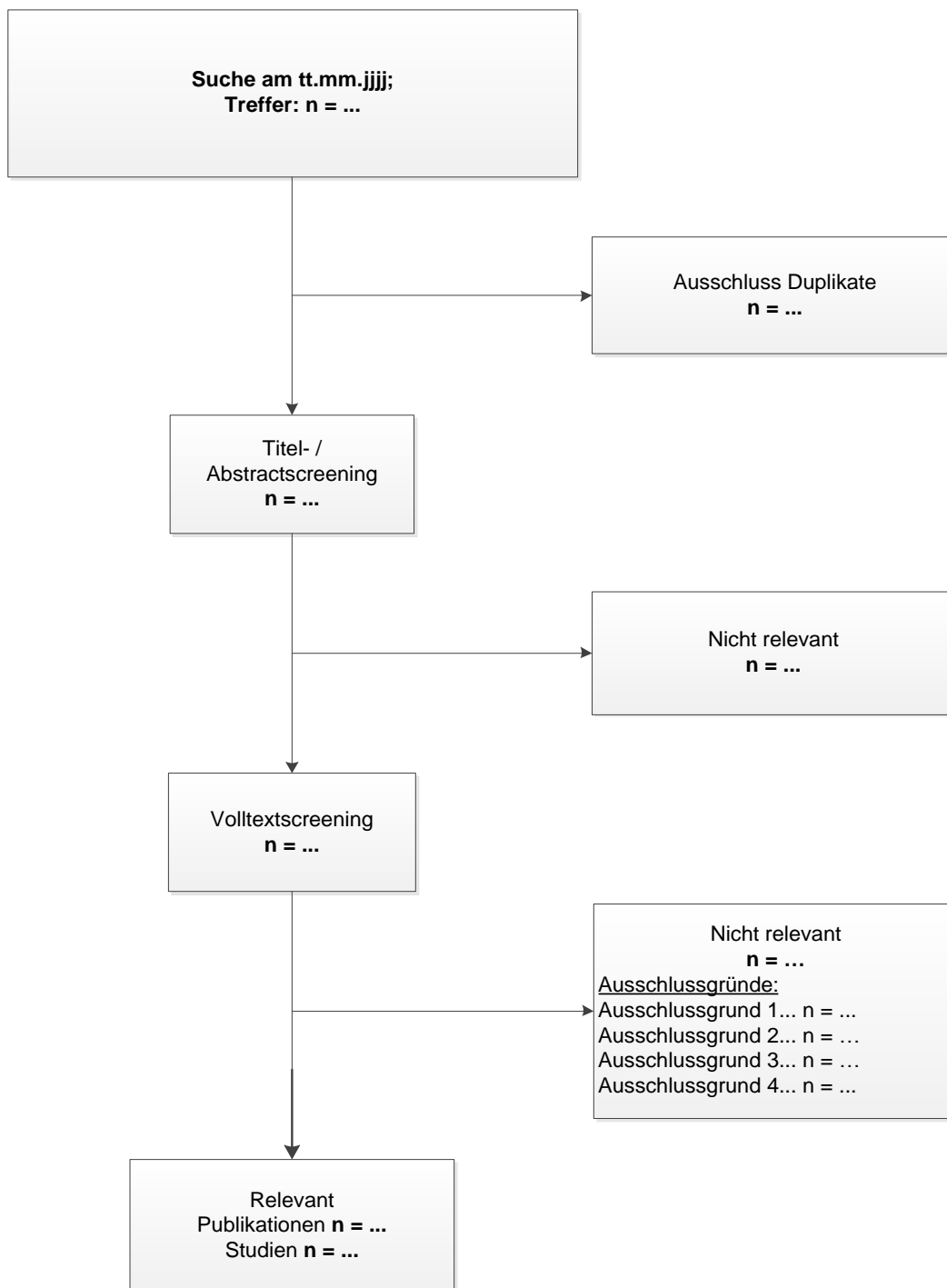
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Abbildung 4.3-22: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Tabelle 4.3-98: Relevante Studien aus Studienregistern 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] [100] WHO ICTRP [NCT02348632] [101] EU-CTR [2014-005489-31] [102] PharmNet.Bund [2014-005489-31] [103]	Ja	Nicht zutreffend	abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>EU-CTR: EU Clinical Trials Register, WHO-ICTRP: World Health Organization-International Clinical Trials Registry Platform</p>				

Der Stand der Informationen in Tabelle 4.3-98 ist der 19.02.2020.

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

Tabelle 4.3-99: 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				

4.3.2.3.1.5 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 4.3.2.3.1.3 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 4.3-100: Studienpool – weitere Untersuchungen

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])
offene Studie						
14-005 (Teil 1)	Ja	Ja	Nein	Ja [3]	Ja [100-103]	Ja [104]
placebo-kontrolliert						
14-005 (Teil 2)	Ja	Ja	Nein	Ja [3]	Ja [100-103]	Ja [104]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Tabelle 4.3-101: 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, Parallelgruppenstudie, 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: Doseinstellung 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 in der RW Placebo erhalten hatten, wieder auf ihre	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

	<p>ursprüngliche Dosis titriert wurden</p> <p><u>Gruppe B</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Woche 1 + 2: Dosiseinstellung auf 75, 150 oder 300 mg <ul style="list-style-type: none"> o alle 3 Tage konnte eine höhere Dosis verabreicht werden - Woche 2 – 52: Erhaltungsphase <ul style="list-style-type: none"> o Woche 2 – 14: max. 3x Anpassung der Dosis o Woche 15 – 25: konstante Dosis o 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 <ul style="list-style-type: none"> • ursprünglich 75 mg: Einstieg mit 75 mg • ursprünglich 150 mg: Tag 	<p>jedem Zeitpunkt während des Open-Label-Zeitraums bewertet wurden.</p> <p><u>Endpunkte Funktionales und Lebensqualität:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <ul style="list-style-type: none"> o Gruppe A: Veränderungen über die Zeit von Baseline der Vorläuferstudie; Veränderungen über die Zeit von der letzten Bewertung der Vorläuferstudie o Gruppe B: Veränderungen über die Zeit von der letzten Baseline der Studie 14-005 o 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 o EQ-5D-5L Index. o EQ VAS: Veränderungen im VAS score Mittelwert. <p><u>Einhaltung der primären OSA-Therapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Prozentsatzes der Nächte, in denen die Primärtherapie
--	--	---

	<p>1-3 75 mg, danach 150 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> • ursprünglich 300 mg: Tag 1-3 150 mg, danach 300 mg <p>- Woche 52 – 54: Nachbeobachtung</p>	<p>verwendet wurde zwischen dem Screening der Vorläuferstudie zu jedem Zeitpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <ul style="list-style-type: none"> ○ 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, Durchschnitt der Anzahl an Nutzungsstunden/Nacht an jedem Besuch • Für Probanden ohne elektronisch auswertbare Daten: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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

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

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

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführu ng	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<ul style="list-style-type: none"> • 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	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p><u>Primäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Epworth Sleepiness Scale (ESS) Scores vom Beginn bis zum Ende der 2-wöchigen randomisierten Entzugsphase <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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

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

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<p>Ende der 2-wöchigen randomisierten Entzugsphase.</p> <p><u>Weitere Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • FOSQ-10: Veränderung im Gesamtscore und den 5 Subskalen von Anfang bis zum Ende der randomisierten Entzugsphase <p>Einhaltung der primären OSA-Therapie (Probanden der Studien 14-003, 14-004, 15-004):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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, Durchschnitt der Anzahl an Nutzungsstunden/Nacht an jedem Besuch • Für Probanden ohne elektronisch auswertbare Daten:

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

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführu ng	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<ul style="list-style-type: none"> • 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
<p>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</p>						

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

Tabelle 4.3-102: Charakterisierung der Studienpopulationen (Safety Population bzw. mITT-Population: Population der Probanden mit 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	6	30	20	1	6
Mittleres Alter (SD) in Jahren	34,50 (12,74)	39,73 (12,66)	41,30 (11,05)	34,00 (NE)	35,83 (15,64)
Geschlecht, n (%)					
Männlich	2 (33,3)	10 (33,3)	7 (35,0)	0	2 (33,3)
Weiblich	4 (66,7)	20 (66,7)	13 (65,0)	1 (100,0)	4 (66,7)
Abstammung, n (%)					
Indianer/Alaska Ureinwohner	0	0	0	0	0
Asiatisch	0	1 (3,3)	1 (5,0)	0	1 (16,7)
Afroamerikanisch	1 (16,7)	4 (13,3)	2 (10,0)	1 (100,0)	0
Pazifikinsulaner	0	0	0	0	0
Weiß	5 (83,3)	25 (83,3)	15 (75,0)	0	5 (83,3)
Mehrere	0	0	2 (10,0)	0	0
Ethnische Herkunft, n (%)					
Hispanisch oder Latino	0	1 (3,3)	1 (5,0)	0	0
Nicht hispanisch oder Latino	6 (100,0)	29 (96,7)	19 (95,0)	1 (100,0)	6 (100,0)
Region, n (%)					
Nordamerika	4 (66,7)	20 (66,7)	14 (70,0)	1 (100,0)	3 (50,0)
Europa	2 (33,3)	10 (33,3)	6 (30,0)	0	3 (50,0)
Mittlerer BMI in kg/m ² (SD)	24,37 (3,28)	29,68 (6,52)	28,17 (5,728)	29,76 (NE)	28,09 (10,386)
ESS-Gesamtscore ^a , n	4	27	18	0	6
Mittelwert (SD)	8,50 (2,517)	13,15 (5,634)	14,17 (5,670)		11,17 (4,916)
Median	8,00	13,00	13,50		13,00
Spanne (min, max)	6,0, 12,0	4,0, 23,0	3,0, 23,0		5,0, 16,0
ESS-Gesamtscore ^b , n	4	27	18	0	6
Mittelwert (SD)	15,00 (3,742)	17,89 (3,412)	18,28 (3,691)		19,17 (2,639)
Median	14,50	18,00	18,00		20,00
Spanne (min, max)	11,0, 20,0	10,0, 23,0	11,0, 23,0		14,0, 21,0
ESS-Gesamtscore ^c , n	2	3	2	1	0
Mittelwert (SD)	13,00 (2,828)	17,33 (4,726)	19,50 (0,707)	15,00 (NE)	

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

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	13,00	19,00	19,50	15,00	
Spanne (min, max)	11,0, 15,0	12,0, 21,0	19,0, 20,0	15,0, 15,0	
Baseline CGIs ^d , n (%)	6	30	20	1	6
1=Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
2=Borderline ill	0	0	0	0	0
3=Mildly ill	0	2 (6,7)	1 (5,0)	0	0
4=Moderately ill	3 (50,0)	2 (6,7)	3 (15,0)	0	1 (16,7)
5=Markedly ill	2 (33,3)	11 (36,7)	9 (45,0)	1 (100,0)	0
6=Severely ill	1 (16,7)	12 (40,0)	7 (35,0)	0	5 (83,3)
7=Among the most extremely ill patients	0	3 (10,0)	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)

^d Die Daten des Baseline CGIs für Gruppe A stammen aus der Vorläuferstudie

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; NE = Nicht ermittelbar

Quelle: 14-005 zusätzliche Analysen Tabellen 14.1.5.1a,b und Tabellen 14.1.6.1a,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/m² 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 Vorgänger 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 4.3-23 ist das Design der Studie 14-005 dargestellt. Die Studie startete sowohl für Probanden der Gruppe A als auch 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 282 Patienten (203 mit OSA und 79 with Narkolepsie). 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.

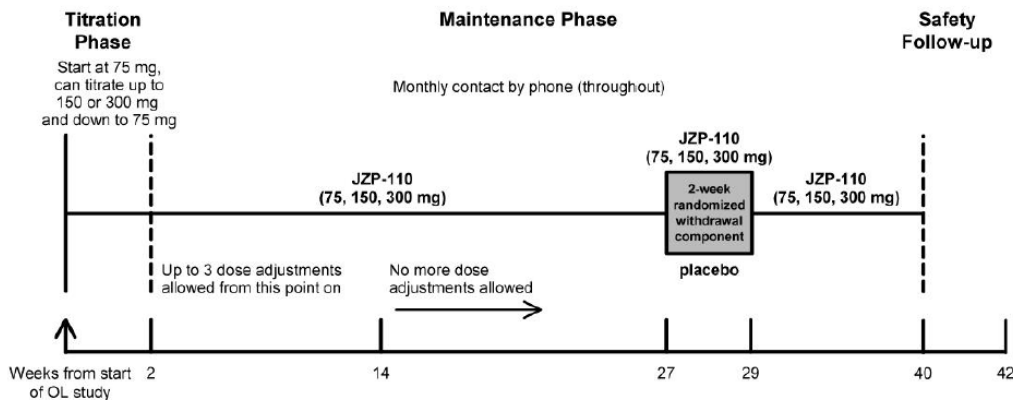
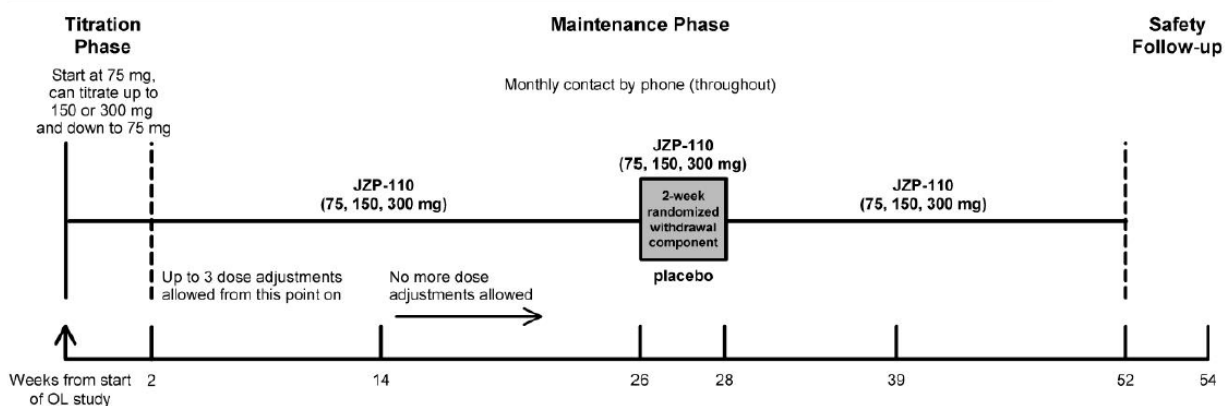
For subjects who completed study 14-002 or 14-003 (Group A)**For subjects who completed study 14-004, 15-004, 15-005, ADX-N05 201, or ADX-N05 202 (Group B)**

Abbildung 4.3-23: 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 festgelegt:

- Veränderung des ESS Score über die Zeit
 - o Im Vergleich zu Baseline der Vorläuferstudie (Gruppe A)
 - o Im Vergleich zu letzter Messung der Vorläuferstudie (Gruppe A)
 - o 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 Vorläuferstudie (Gruppe A)
 - zu letzter Messung der Vorläuferstudie (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 Werte wurden mittels der LOCF Methode imputiert (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.

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 mit Kataplexie (Studienarme Placebo, 75 mg JZP-110 und 150 mg JZP-110) ergab, dass insgesamt 39 Patienten die Safety-Population abbildeten und 27 Patienten in dem Entzugsdesign randomisiert wurden. Diese 27 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 4.3-102 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 35 und 40 Jahre alt, waren. Das Geschlechterverhältnis war in den beiden Gruppen zugunsten des weiblichen Geschlechts verschoben. Bei einem mittleren BMI (SD) von $24,37 \pm 3,28$ (75 mg JZP-110) und $29,68 \pm 6,52$ (150 mg JZP-110) 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: 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 8,50 (SD 2,52) im Studienarm 75 mg JZP-110 und 13,15 (SD 5,63) im Studienarm 150 mg JZP-110. Die Probanden der Gruppe B (insgesamt 5 Patienten) zeigten Baseline-ESS-Werte zu Beginn der Studie 14-005 von 13,0 (SD 2,83) in 75 mg JZP-110 und 17,33 (SD 4,73) 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. Dies ist auch anhand des CGIs ersichtlich, welche eine Bewertung der Krankheitsschwere zu Baseline durch den Prüfarzt darstellt. Die meisten Probanden in der 150 mg JZP-110 Dosisgruppe wurden mit „severly ill“ (40,0 %) und „markedly ill“ (36,7 %) bewertet, während in der 75 mg JZP-110 Gruppe mehr Probanden als „markedly ill“ (33,3 %) oder „moderately ill“ (50 %) bewertet wurden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie 14-005 fand in Nordamerika und Europa statt. Der Hauptanteil der Population Narkolepsie mit Kataplexie (Safety-Population) kam aus Nordamerika (66,7 % in 75 mg JZP-110 bzw. 69,7% 150 mg JZP-110). 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 4.3.1.3, sondern an entsprechender Stelle unter 4.3.2.2 ergänzend zur Studie 14-005 aufgeführt.

Studiendesign

Bei diesem Teil der Studie handelt es sich um ein zwei-wöchiges, randomisiert kontrolliertes, doppelblindes Studiendesign 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 4.3-23). 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 der Entzugsphase. 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 der Entzugsphase

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 CIC-C) 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 mit obstruktiver Schlafapnoe nach compliant und non-compliant use der Primärtherapie in der Vorläuferstudie (Probanden der Gruppe A) bzw. zu Baseline dieser Studie (Gruppe B)
- Probanden nach Region (Nordamerika und Europa)

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 Studie randomisiert und bildeten die Safety Population dieser Studienphase ab. 280 Patienten wurden in die mITT Population und 267 Probanden in die PP (per protocol) Population eingeschlossen.

Eine Analyse der Studienpopulation der Patienten mit Kataplexie (Studienarme Placebo, 75 mg JZP-110 und 150 mg JZP-110) ergab, dass insgesamt 27 Patienten in dem Entzugsdesign

randomisiert wurden. Diese 27 Patienten bildeten die mITT-Population ab und 24 Probanden wurden in die PP-Population eingeschlossen.

Demographische Daten und Patientencharakteristika

Die demographischen Charakteristika und Patientencharakteristika der Population der Narkolepsie Patienten mit Kataplexie, welche in die Entzugsphase randomisiert wurden, sind in Tabelle 4.3-102 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 ein 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 aufgrund der geringen Patientenzahl in den JZP-110 Behandlungsgruppen von JZP-110 vs. Placebo 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 34 und 41 Jahre alt, waren. Das Geschlechterverhältnis war in allen Gruppen zugunsten des weiblichen Geschlechts verschoben. Bei einem mittleren BMI (SD) zwischen 28-29 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 mittleren Baseline-ESS-Wert (letzte Messung Vorläuferstudie 14-002) von 14,17 (SD 5,67) im Studienarm Placebo und 11,17 (SD 4,91) im Studienarm 150 mg JZP-110 aufwiesen. Die Probanden der Gruppe B (insgesamt 3 Patienten) zeigten Baseline-ESS-Werte zu Beginn der Studie 14-005 von 19,50 (SD 0,71) in Placebo und 15,00 (SD NE) in 75 mg JZP-110. Damit war in beiden Gruppen der ESS-Baseline Wert zu Beginn der Studie 14-005 in Placebo höher als in den JZP-110 Behandlungsgruppen. Da für Auswertung des Wirksamkeitsendpunktes ESS-Score ein Vergleich der Baseline zu Beginn der randomisierten Entzugsphase vs. Ende der Entzugsphase vorgenommen wurde, spielt diese ungleiche Verteilung keine Rolle für den Endpunkt ESS.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie 14-005 fand in Nordamerika und Europa statt. Der Hauptanteil der Population Narkolepsie mit Kataplexie (mITT-Population) kam aus Nordamerika. 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.

4.3.2.3.2 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 4.3-103: Verzerrungspotential auf Studienebene – weitere Untersuchungen

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	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 Teil 2 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 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. 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.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 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 4.3-104: Operationalisierung von ESS-Gesamtscore – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
14-005 Teil 1 Open Label Phase	<p>Der ESS-Fragebogen wurde, wie für Studie 14-002 beschrieben, eingesetzt.</p> <p>Definitionen</p> <p>Der Begriff „Baseline“ bezieht sich für Patienten der Gruppe A auf Baseline-Werte der Vorläuferstudie, da diese Patienten ohne eine „wash-out“ Phase direkt in die Studie 14-005 übergelaufen sind. Baseline [1] ist der letzte gemessene Wert der Vorläuferstudie, während Baseline [2] der Baseline-Wert der Vorläuferstudie repräsentiert. Für Patienten der Gruppe B bezieht sich der Begriff „Baseline“ auf die Baseline-Werte der Studie 14-005, da einige Patienten in dieser Gruppe eine Unterbrechung in der Einnahme des Studienmedikaments zwischen der Vorläuferstudie und der Langzeitstudie aufwiesen.</p> <p>Untersuchungszeitpunkte</p> <p>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</p> <p>Statistische Analyse</p> <p>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, PG1c 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. Gegebenenfalls wurden die Veränderungen des ESS Scores gegenüber dem Ausgangswert der vorherigen Studie und gegenüber dem Ende der vorherigen Studie untersucht.</p>
14-005 Entzugs- design	<p>Definitionen:</p> <p>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).</p> <p>Untersuchungszeitpunkte</p> <p>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.</p> <p>Statistische Analyse</p> <p>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</p>

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 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 mit 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 4.3-105: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt ESS 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: Teil 2 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 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 mit Kataplexie
- Veränderung des ESS Gesamtscores des 2-wöchigen Entzugsdesigns, Population Narkolepsie Probanden mit 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 Probanden mit 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 dargestellt (siehe Tabelle 4.3-106). Die Baseline [1] bezieht sich auf die letzten gemessenen Werte der Vorläuferstudie, die Baseline [2] auf die Baseline-Werte der Vorläuferstudie, die Baseline [3] auf den Baseline-Wert der Studie 14-005. Die Gruppe A umfasst Narkolepsie-Patienten aus der Vorläuferstudie 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 15,0 Punkten (SD 3,74) und 17,9 Punkten (SD 3,41) 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 8,5 Punkte (SD 2,52) in der 75 mg Gruppe und 13,1 Punkte (SD 5,63) 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 -1,3 Punkte (SD 2,06) bzw. um -7,8 Punkte (SD 4,65) im Vergleich zu Baseline [2] auf 7,3 Punkte (SD 4,35) zu Woche 2. Damit verbesserten sich die Patienten im ESS im Vergleich zu ihrem Ausgangswert sehr deutlich mit einer Reduktion um fast 50 %. Diese Veränderung war zu den nachfolgenden

Zeitpunkten bis Woche 40 nahezu konstant zu beobachten mit einem abschließenden ESS-Wert von 9,0 Punkten (SD 3,16) und einer Veränderung zu Baseline [1] um 0,5 Punkte (SD 3,32) bzw. einer Veränderung zu Baseline [2] um -6,0 (SD 4,24) zu Woche 40. Demnach erreichten die Probanden einen ESS-Wert im Normalbereich (ESS < 10 Punkte)

Für die Behandlungsgruppe mit 150 mg JZP-110 sanken die Werte ausgehend von 13,1 Punkten (SD 5,63) zu Baseline [1] um -2,7 Punkte (SD 4,45) bzw. ausgehend von 17,9 Punkten (SD 3,41) Baseline [2] um -7,4 Punkte (SD 5,89) bzw. zu Woche 40 auf 12,1 Punkte (SD 6,00) Gesamtscore. Die Reduktion im ESS-Score war in der 150 mg Dosisgruppe konstant vorhanden. Die Einzelwerte sind Tabelle 4.3-106 zu entnehmen.

Die Probanden der Gruppe B starteten die Studie 14-005 ausgehend von einem Baseline Wert von 13,0 Punkten (SD 2,83) in der 75 mg JZP-110 Gruppe und 17,3 Punkte (SD 4,73) in der 150 mg JZP-110 Dosisgruppe. Bereits zu Woche 2 war in der 75 mg Gruppe eine Reduktion um -5,0 Punkte (SD 5,66) und in der 150 mg Gruppe um -11,3 Punkte (SD 4,93) zu verzeichnen. Damit verbesserten sich die Probanden der 150 mg JZP-110 Gruppe auf einen ESS-Score von 6,0 Punkten (SD 3,46) und Probanden der 75 mg JZP-110 Gruppe auf einen ESS Score von 8,0 Punkten (SD 8,49). Beide Dosierungsgruppen erreichen nach Woche 2 den Normbereich eines Gesunden. Probanden der 75 mg Gruppe bleiben mit ihren ESS Werten konstant unter dem Grenzwert von 10 und weisen zu Woche 52 einen ESS Wert von 9,00 Punkten (SD 9,90) mit einer Veränderung zu Baseline [3] von -4,0 Punkten (SD 7,07). Patienten der 150 mg Gruppe verschlechtern sich in ihren ESS Werten zu Woche 26 und Woche 39 und weisen einen ESS Score von 13,3 Punkten (SD 6,43) bzw. 14,3 Punkten (SD 7,64) auf. Zu Woche 52 erreichen sie einen Wert von 10 Punkten (SD 5,20) und liegen wieder im Normbereich der Tagesschläfrigkeit eines Gesunden.

Tabelle 4.3-106: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung des ESS-Gesamtscore von Baseline zu unterschiedlichen Zeitpunkten aus der Langzeitstudie 14-005 für Narkolepsie Patienten mit Kataplexie (Safety-Population, Population Narkolepsie Patienten mit 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=6)	4	8,5 (2,52)	8,0 (6, 12)						
150 mg JZP-110 (N=30)	27	13,1 (5,63)	13,0 (4, 23)						
Baseline [2]									
75 mg	4	15,0	14,5						

JZP-110 (N=6)		(3,74)	(11, 20)						
150 mg JZP-110 (N=30)	27	17,9 (3,41)	18,0 (10, 23)						
Woche 2									
75 mg JZP- 110 (N=6)	4	7,3 (4,35)	6,5 (3, 13)	4	-1,3 (2,06)	-1,5 (-3, 1)	4	-7,8 (4,65)	-8,5 (-12, -2)
150 mg JZP-110 (N=30)	27	10,5 (6,52)	11,0 (0, 22)	27	-2,7 (4,45)	-2,0 (-15, 4)	27	-7,4 (5,89)	-6,0 (-20, 1)
Woche 14									
75 mg JZP- 110 (N=6)	4	7,8 (3,10)	7,0 (5, 12)	4	-0,8 (1,50)	0,0 (-3, 0)		-7,3 (3,77)	-7,0 (-12, -3)
150 mg JZP-110 (N=30)	27	11,1 (5,83)	11,0 (2, 22)	27	-2,0 (3,61)	-2,0 (-9, 3)		-6,8 (5,23)	-6,0 (-15, 2)
Woche 27									
75 mg JZP- 110 (N=6)	4	8,8 (3,77)	8,0 (5, 14)	4	0,3 (2,36)	1,0 (-3, 2)		8,8 (3,77)	8,0 (5, 14)
150 mg JZP-110 (N=30)	27	12,1 (6,07)	13,0 (2, 22)	27	-1,0 (3,43)	0,0 (-9, 5)		-5,7 (5,47)	-4,0 (-17, 2)
Woche 40									
75 mg JZP- 110 (N=6)	4	9,0 (3,16)	9,5 (5, 12)	4	0,5 (3,32)	0,0 (-3, 5)		-6,0 (4,24)	-4,5 (-12, -3)
150 mg JZP-110 (N=30)	27	12,1 (6,00)	13,0 (2, 22)	27	-1,1 (3,33)	0,0 (-9, 5)		-5,8 (5,34)	-4,0 (-17, 2)
Gruppe B									
	Beobachtete Werte						Veränderung zu Baseline [3]		
	n	Mittel- wert (SD)	Median (min, max)				n	Mittelwert (SD)	Median (min, max)
Baseline [3]									
75 mg JZP- 110 (N=9)	2	13,0 (2,83)	13,0 (11, 15)						
150 mg JZP-110 (N=33)	3	17,3 (4,73)	19,0 (12, 21)						
Woche 2									
75 mg JZP- 110 (N=9)	2	8,0 (8,49)	8,0 (2, 14)				2	-5,0 (5,66)	-5,0 (-9, -1)

150 mg JZP-110 (N=33)	3	6,0 (3,46)	4,0 (4, 10)				3	-11,3 (4,93)	-9,0 (-17, -8)
Woche 14									
75 mg JZP-110 (N=9)	2	8,0 (8,49)	8,0 (2, 14)				2	-5,0 (5,66)	-5,0 (-9, -1)
150 mg JZP-110 (N=33)	3	9,7 (5,69)	8,0 (5, 16)				3	-7,7 (5,03)	-7,0 (-13, -3)
Woche 26									
75 mg JZP-110 (N=9)	2	9,5 (10,61)	9,5 (2, 17)				2	-3,5 (7,78)	-3,5 (-9, 2)
150 mg JZP-110 (N=33)	3	13,3 (6,43)	16,0 (6, 18)				3	-4,0 (1,73)	-3,0 (-6, -3)
Woche 39									
75 mg JZP-110 (N=9)	2	8,5 (9,19)	8,5 (2, 15)				2	-4,5 (6,36)	-4,5 (-9, 0)
150 mg JZP-110 (N=33)	3	14,3 (7,64)	16,0 (6, 21)				3	-3,0 (3,00)	-3,0 (-6, 0)
Woche 52									
75 mg JZP-110 (N=9)	2	9,0 (9,90)	9,0 (2, 16)				2	-4,0 (7,07)	-4,0 (-9, 1)
150 mg JZP-110 (N=33)	3	10,0 (5,20)	7,0 (7, 16)				3	-7,3 (5,86)	-5,0 (-14, -3)
<p>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;</p> <p>[1] Baseline-Wert: Letzte Messung in der Vorläuferstudie [2] Baseline-Wert: Baseline-Wert der Vorläuferstudie [3] Baseline-Wert der Studie 14-005</p> <p>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.</p> <p>Quelle: CSR 14-005 Tabelle 14.2.1.1a</p>									

Veränderung des ESS Gesamtscores von Anfang zu Ende des 2-wöchigen Entzugsdesigns, Population Probanden mit Kataplexie (mITT-Population, Population Patienten mit Narkolepsie mit 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. Daher ergibt sich, dass lediglich ein Proband der Population mit Kataplexie zur Beibehaltung der 75 mg Dosierung randomisiert wurde.

Die Ergebnisse der randomisierten Entzugsphase sind in Tabelle 4.3-107 dargestellt. Die Patienten, welche der Placebo Gruppe zugeteilt waren, starteten die Phase mit einem Baseline-Wert von 12,6 Punkten (SD 5,24). Sie verschlechterten sich um 4,0 Punkte (SD 4,66) im ESS-Gesamtscore im Vergleich zu Beginn der Entzugsphase und weisen am Ende der Phase einen ESS-Score von 16,6 Punkten (SD 4,77) auf. Ein Proband, welcher durchgängig 75 mg JZP-110 erhielt, verbesserte sich um -2,0 Punkte im ESS Score und erreichte einen ESS Gesamtscore von 15,0 Punkten am Ende der Entzugsphase. Keiner der Probanden, welche kontinuierlich 150 mg vor und während der 2-Wochen Phase erhielten, verzeichneten eine nennenswerte Änderung des ESS-Scores (siehe Tabelle 4.3-107).

Damit zeigen die Ergebnisse der Entzugsphase, dass schon nach dieser kurzen Absetzphase sich die EDS, gemessen anhand des ESS in der Placebo-Gruppe wieder um -4,0 Punkte (SD 4,66) verschlechtert.

Tabelle 4.3-107: Analyse des Endpunkts ESS während des 2-wöchigen Entzugsdesigns der Studie 14-005 (mITT Population)

Behandlungsgruppe	Baseline-Wert 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	12,6 (5,24)	14,0 (5, 22)	20	16,6 (4,77)	17,5 (6, 23)	20	4,0 (4,66)	4,0 (-4, 17)
75 mg JZP-110 (N=1)	1	17,0 (NE)	17,0 (17, 17)	1	15,0 (NE)	15,0 (15, 15)	1	-2,0 (NE)	-2,0 (-2, -2)
150 mg JZP-110 (N=6)	6	12,7 (6,92)	15,5 (4, 19)	6	12,0 (5,02)	13,0 (6, 18)	6	-0,7 (2,34)	-1,0 (-4, 2)

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; NE = nicht ermittelbar; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler

Quelle: CSR 14-005 Tabelle 14.2.1.2b

Zusammenfassung

Die Ergebnisse des Endpunktes ESS-Score zeigen sowohl in Gruppe A als auch in Gruppe B leicht variierende Ergebnisse zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten. In beiden Gruppen jedoch erfolgte von Studienstart zu Studienende eine konstante Reduktion der ESS Werte und somit wird die Langzeitwirksamkeit von Solriamfetol auf die Reduktion der Tagesschläfrigkeit gezeigt.

Die Probanden der Gruppe A (Vorläuferstudie 14-002) starten mit niedrigeren Baseline [1]-Werten (Werte der letzten Messung der Vorläuferstudie) als die 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 und die Patienten, die in die JZP-110 Gruppen randomisiert wurden eine starke Verbesserung im ESS-Score erreichten. 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 9,0 Punkten (SD 3,16) und 12,1 Punkten (SD 6,00) in 75 mg JZP-110 respektive 150 mg JZP-110. Es ergibt sich im Vergleich zu Baseline [2] der Vorläuferstudie eine Differenz von -6,0 Punkten (SD 4,24) bzw. -5,8 Punkten (SD 5,34).

Die Probanden der Gruppe B starten mit höheren Baseline-Werten zu Beginn der Studie 14-005 im Vergleich zur Baseline [2] Werten der Gruppe A. Die Baseline-Werte lagen in der 75 mg JZP-110 Gruppe mit 13,0 Punkten (SD 2,83) deutlich unter den Werten von 17,3 Punkten (SD 4,73). Dies hängt vermutlich damit zusammen, dass die Probanden auf die höchste wirksamste Dosis JZP-110 eingestellt wurden und für solche Probanden mit höheren Ausgangswerten die höhere Dosis JZP-110 zur adäquaten Reduktion der EDS eingesetzt wurde. Die Probanden der Gruppe verbessern sich im ESS-Score von Baseline zum finalen Besuch an Woche 52 um eine Differenz von -4,0 Punkten (SD 7,07) mit 75 mg JZP-110 und -7,3 Punkten (SD 5,86) mit 150 mg JZP-110. Die finalen ESS-Scores liegen unter bzw. bei 10 Punkten und erreichen damit Werte, welche im Normbereich eines Gesunden liegen.

Damit wurde für die gesamte Studienpopulation aus den Vorläuferstudien zu Solriamfetol die Langzeitwirksamkeit von Solriamfetol zur Reduktion der übermäßigen Tagesschläfrigkeit für Probanden mit 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.

4.3.2.3.3.2 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 4.3-108: Operationalisierung von PGIc – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
14-005 Teil 1 Open Label Phase	<p>Entspricht der Operationalisierung in der Studie 14-002.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
14-005 Entzugs- design	<p>Entspricht der Operationalisierung in der Studie 14-002.</p> <p>Untersuchungszeitpunkte Der PGIc wurde zu Woche 29 (für Gruppe A) und zu Woche 28 (für Gruppe B) erhoben.</p> <p>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 mit Kataplexie wurde analog hierzu durchgeführt.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4.3-109: 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: Teil 2 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 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 Probanden mit Narkolepsie mit Kataplexie
- Veränderung des PGIC nach 2-wöchigem Entzugsdesigns, Population Probanden mit Narkolepsie mit Kataplexie

Analyse des PGIC über die Zeit in den Gruppen A und B in der Open Label Phase

In Tabelle 4.3-110 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. Die meisten Patienten in Gruppe A berichten über die gesamte Studiendauer über eine starke Verbesserung bis hin zu keiner Veränderung, wobei zu Woche 40 75 % der Patienten angeben, eine starke Verbesserung erfahren zu haben. In der Dosisgruppe 150 mg JZP-110 ist kaum eine Veränderung über die Zeit zu verzeichnen. Nach Woche 2 berichtet die Mehrheit der Patienten über eine Verbesserung (von sehr stark bis minimal verbessert). Die Mehrheit der Probanden berichtet zu allen Untersuchungszeitpunkten eine starke Verbesserung.

In Gruppe B wurden in der Gruppe 75 mg JZP-110 Daten von zwei Patienten berichtet, in der 150 mg Gruppe von 3 Patienten. Da die Stichprobe sehr klein ausfällt ist eine valide Aussage nicht möglich. Von den zwei Patienten in der 75 mg Gruppe wird zu fast allen Untersuchungszeitpunkten über eine starke und eine leichte Verbesserung berichtet. Drei Patienten, aus der 150 mg JZP-110 Dosisgruppe, berichten zumeist über starke oder sehr starke Verbesserungen. Zu Woche 52 berichtet ein Patient über eine starke Verbesserung, ein Patient über eine leichte Verbesserung und ein Patient über eine leichte Verschlechterung.

Tabelle 4.3-110: PGIC – Analyse der Open-Label Phase der Studie 14-005 (Safety-Population, Population Narkolepsie Patienten mit Kataplexie)

Zeitpunkt / Behandlung	PGIC							
	Beobachtete Werte, n (%)							
	n	1	2	3	4	5	6	7
Gruppe A								
Woche 2								
75 mg JZP-110 (N=6)	4	0	2 (50,0)	1 (25,0)	1 (25,0)	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=30)	27	5 (18,5)	15 (55,6)	6 (22,2)	1 (3,7)	0	0	0
Woche 14								
75 mg JZP-110 (N=1)	4	0	3 (75,0)	0	1 (25,0)	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=9)	27	3 (11,1)	12 (44,4)	9 (33,3)	2 (7,4)	0	1 (3,7)	0
Woche 27								
75 mg JZP-110 (N=1)	4	0	2 (50,0)	1 (25,0)	1 (25,0)	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=9)	27	3 (11,1)	13 (48,1)	6 (22,2)	4 (14,8)	0	1 (3,7)	0
Woche 40								

75 mg JZP-110 (N=1)	4	0	3 (75,0)	0	1 (25,0)	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=9)	27	3 (11,1)	13 (48,1)	6 (22,2)	4 (14,8)	0	1 (3,7)	0
Gruppe B								
Woche 2								
75 mg JZP-110 (N=6)	2	0	1 (50,0)	1 (50,0)	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=30)	3	1 (33,3)	2 (66,7)	0	0	0	0	0
Woche 14								
75 mg JZP-110 (N=6)	2	0	1 (50,0)	0	0	1 (50,0)	0	0
150 mg JZP-110 (N=30)	3	1 (33,3)	1 (33,3)	0	1 (33,3)	0	0	0
Woche 26								
75 mg JZP-110 (N=6)	2	0	1 (50,0)	1 (50,0)	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=30)	3	0	2 (66,7)	0	0	1 (33,3)	0	0
Woche 39								
75 mg JZP-110 (N=6)	2	0	1 (50,0)	1 (50,0)	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=30)	3	1 (33,3)	1 (33,3)	0	0	1 (33,3)	0	0
Woche 52								
75 mg JZP-110 (N=6)	2	0	1 (50,0)	1 (50,0)	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=30)	3	1 (33,3)	0	1 (33,3)	0	1 (33,3)	0	0
<p>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.</p> <p>¹Der 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.</p>								
Quelle: CSR 14-005 Tabelle 14.2.2.2a								

Veränderung des PCI-C nach 2-wöchigem Entzugsdesign

In Tabelle 4.3-111 sind die Werte des PGIC nach 2 Wochen Entzugsdesign dargestellt. Die Mehrheit der Probanden, welche Placebo erhielten, berichteten nach 2 eine sehr starke Verschlechterung (42,1 %). Ein Patient, welcher konstant 75 mg JZP-110 erhielt, berichtet über eine starke Verbesserung. Die Mehrheit der Patienten (50 %) aus der 150 mg JZP-110 Dosisgruppe verzeichnet keine Veränderung.

Tabelle 4.3-111: PGIC: Zusammenfassung der Werte zum Ende des 2-wöchigen Entzugsdesigns der Studie 14-005 (mITT-Population, Population Narkolepsie Patienten mit Kataplexie)

Behandlungsgruppen	PGIC							
	Beobachtete Werte, n (%)							
	n	1	2	3	4	5	6	7
Placebo (N=20)	19	0	0	1 (5,3)	4 (21,1)	6 (31,6)	8 (42,1)	0
75 mg JZP-110 (N=1)	1	0	1 (100,0)	0	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=6)	6	0	2 (33,3)	1 (16,7)	3 (50,0)	0	0	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 in Gruppe A im Vergleich zu Baseline bereits an Woche 2 nach Studienstart der Studie 14-005 besser fühlen. Dieser Effekt ist in beiden Dosierungsgruppen zu verzeichnen. 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. Die Langzeitdaten belegen die langfristige Wirksamkeit von Solriamfetol für Patienten mit Narkolepsie mit Kataplexie basierend auf Daten der gesamten Studienpopulation, die in den Vorläuferstudien mit Solriamfetol oder Placebo behandelt wurden.

4.3.2.3.3 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 4.3-112: Operationalisierung von CGIc

Studie	Operationalisierung
14-005 Teil 1 Open Label Phase	<p>Entspricht der Operationalisierung in der Studie 14-002.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
14-005: Entzugs- design	<p>Entspricht der Operationalisierung in der Studie 14-002.</p> <p>Untersuchungszeitpunkte Der CGIc wurde zu Woche 27 und 29 (für Gruppe A) und zu Woche 26 und 28 (für Gruppe B) erhoben.</p> <p>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 mit Kataplexie wurde analog hierzu durchgeführt.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4.3-113: 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: Teil 2 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 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 Narkolepsie Probanden mit Kataplexie
- Veränderung des CGIc nach 2-wöchigem Entzugsdesigns, Population Narkolepsie Probanden mit Kataplexie

Analyse des CGIc über die Zeit in den Gruppen A und B in der Open Label Phase, Population Narkolepsie Patienten mit Kataplexie

In Gruppe A erfahren die meisten Patienten der 75 mg Dosierungsgruppe nach Bewertung des Prüfarztes mittels CGIc zu Woche 40 eine starke Verbesserung (75 %). In der 150 mg Dosierungsgruppe wird bei der Mehrheit der Patienten zu allen Untersuchungszeitpunkten über eine starke Verbesserung berichtet. In Gruppe B ist die Stichprobe mit 2 Probanden in der 75 mg Gruppe und 3 Probanden in der 150 mg Gruppe zu klein, um valide Aussagen zu treffen. Die 2 Probanden der 75 mg Gruppe werden zwischen stark verbessert und minimal verbessert eingeschätzt und an Woche 52 werden beide Patienten als stark verbessert eingestuft. Patienten der 150 mg Dosis wurden zu allen Untersuchungszeitpunkten in die Kategorien sehr stark und stark verbessert und der Kategorie nicht verändert zugeordnet. Zu Woche 52 wird jeweils ein Patient (33,3 %) in diese drei Kategorien eingeteilt (siehe Tabelle 4.3-114).

Tabelle 4.3-114: CGIc – Zusammenfassung der Werte zu den Untersuchungszeitpunkten der Open-label Phase der Studie 14-005 (Safety Population; Population Probanden mit Narkolepsie mit Kataplexie)

Zeitpunkt / Behandlung	CCI-C							
	Beobachtete Werte, n (%)							
	n	1	2	3	4	5	6	7
Gruppe A								
Woche 2								
75 mg JZP-110 (N=6)	4	0	2 (50,0)	1 (25,0)	1 (25,0)	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=30)	27	5 (18,5)	16 (59,3)	6 (22,2)	0	0	0	0
Woche 14								
75 mg JZP-110 (N=6)	4	0	3 (75,0)	0	1 (25,0)	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=30)	27	5 (18,5)	16 (59,3)	5 (18,5)	1 (3,7)	0	0	0
Woche 27								
75 mg JZP-110 (N=6)	4	0	2 (50,0)	1 (25,0)	1 (25,0)	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=30)	27	4 (14,8)	18 (66,7)	4 (14,8)	1 (3,7)	0	0	0
Woche 40								
75 mg JZP-110 (N=6)	4	0	3 (75,0)	0	1 (25,0)	0	0	0
150 mg JZP-	27	4 (14,8)	17 (63,0)	5 (18,5)	1 (3,7)	0	0	0

110 (N=30)								
Gruppe B								
Woche 2								
75 mg JZP-110 (N=6)	2	0	1 (50,0)	1 (50,0)	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=30)	3	0	3 (100,0)	0	0	0	0	0
Woche 14								
75 mg JZP-110 (N=6)	2	0	1 (50,0)	1 (50,0)	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=30)	3	0	2 (66,7)	0	1 (33,3)	0	0	0
Woche 26								
75 mg JZP-110 (N=6)	2	0	1 (50,0)	1 (50,0)	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=30)	3	1 (33,3)	1 (33,3)	0	1 (33,3)	0	0	0
Woche 39								
75 mg JZP-110 (N=6)	2	0	1 (50,0)	1 (50,0)	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=30)	3	0	2 (66,7)	0	1 (33,3)	0	0	0
Woche 52								
75 mg JZP-110 (N=6)	2	0	2 (100,0)	0	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=30)	3	1 (33,3)	1 (33,3)	0	1 (33,3)	0	0	0
<p>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.</p> <p>¹Der 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.</p>								
Quelle: CSR 14-005 Tabelle 14.2.3.2a								

Veränderung des CGIc nach 2-wöchigem Entzugsdesign, Population Narkolepsie Patienten mit Kataplexie

Die Mehrheit der Placebo Patienten wurden nach 2 Wochen Entzugsphase den Kategorien keine Veränderung bis sehr starke Verschlechterung zugeordnet. Die Mehrheit (35 %) der Patienten wurden in die Kategorien keine Veränderung und stark verschlechtert eingeordnet. Ein Patient, welcher 75 mg JZP-110 erhielt, wurde als stark verbessert eingestuft. Die Mehrheit der Patienten (50 %), welche kontinuierlich 150 mg JZP-110 erhielten, wurden der Kategorie keine Veränderung zugeteilt. 33,3 % wurde der Kategorie stark verbessert zugewiesen (siehe Tabelle 4.3-115).

Tabelle 4.3-115:CGIc: Zusammenfassung der Analyse der Werte des 2-wöchigen Entzugsphase (mITT Population; Population Probanden mit Narkolepsie mit Kataplexie)

Behandlungsgruppen	CGIc							
	Beobachtete Werte, n (%)							
	n	1	2	3	4	5	6	7
Placebo (N=20)	20	0	0	3 (15,0)	7 (35,0)	3 (15,0)	7 (35,0)	0
75 mg JZP-110 (N=1)	1	0	1 (100,0)	0	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=6)	6	0	2 (33,3)	1 (16,7)	3 (50,0)	0	0	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); 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.

4.3.2.3.3.4 FOSQ-10 – 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 4.3-116: Operationalisierung von FOSQ-10 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
14-005: Teil 1 Open Label	<p>Entspricht der Operationalisierung in der Studie 14-002.</p> <p>Untersuchungszeitpunkte</p> <p>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.</p> <p>Statistische Analyse</p> <p>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, PG1c 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.</p>
14-005: Entzugs- design	<p>Entspricht der Operationalisierung in der Studie 14-002.</p> <p>Untersuchungszeitpunkte</p> <p>Der FOSQ-10 wurde zu Woche 27 und 29 (für Gruppe A) und zu Woche 26 und 28 (für Gruppe B) erhoben.</p> <p>Statistische Analyse</p> <p>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.</p> <p>Die Analyse der Population mit Kataplexie wurde analog hierzu durchgeführt.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4.3-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt FOSQ-10 – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung 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: Teil 2 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 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, Subpopulation Narkolepsie Patienten mit Kataplexie
 - o 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
 - o 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 mit Kataplexie)

Gesamtpunktzahl des FOSQ-10 zu verschiedenen Zeitpunkten in Gruppe A und Gruppe B in der Open Label Phase, Population Narkolepsie Patienten mit Kataplexie

In Tabelle 4.3-118 ist die Gesamtpunktzahl des FOSQ-10 in der Open Label Phase dargestellt. Zwei Patienten, welche mit 75 mg JZP-110 behandelt wurden, weisen kaum eine Veränderung gegenüber Baseline [1] auf. Lediglich zu Woche 40 verzeichnen sie eine Verschlechterung um 1,67 Punkte im Vergleich zu Baseline [1]. Im Vergleich zu Baseline [2] erfahren Patienten eine Verbesserung um 0,67 bis 2,33 Punkte zu den unterschiedlichen Zeitpunkten. Die Verbesserung in der 75 mg JZP-110 Gruppe ist nicht konstant über alle Untersuchungszeitpunkte, jedoch liegt ein Trend zu einer Verbesserung vor.

Für Probanden, welche eine Dosis von 150 mg JZP-110 erhielten, wurden nur sehr geringe Veränderungen nach Woche 14, 27 und 40 im Vergleich zu Baseline [1] beobachtet. Im Vergleich zu Baseline [2] wurde eine stetige Verbesserung zwischen 4,13 und 4,33 zu den Untersuchungszeitpunkten ermittelt.

In Gruppe B war 1 Probanden in der Dosisgruppe 75 mg JZP-110 zu Woche 14, 26, 39 und 52. Zu Woche 26 wird eine Verbesserung um 1 Punkt, zu Woche 39 eine Verschlechterung um 3,67 und zu Woche 52 eine Verschlechterung um 0,67 Punkte beobachtet. Ausgehend von einem Patienten lassen sich keine validen Aussagen über die Ergebnisse treffen. Patienten, welche 150 mg JZP-110 erhielten, verzeichneten zu allen Untersuchungszeitpunkten eine Verbesserung gegenüber Baseline [3]. Nach Woche 52 betrug die Verbesserung 4,76 Punkte gegenüber Baseline [3].

Tabelle 4.3-118: 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 mit 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=6)	4	16,68 (1,503)	16,60 (15,0, 18,5)						
150 mg JZP-110 (N=30)	27	14,65 (3,793)	15,00 (6,3, 20,0)						
Baseline [2]									
75 mg JZP-110 (N=6)	4	13,92 (1,680)	14,42 (11,5,						

			15,3)						
150 mg JZP-110 (N=30)	27	10,84 (3,425)	10,83 (5,0, 18,0)						
Woche 14									
75 mg JZP-110 (N=6)	2	16,75 (0,589)	16,75 (16,3, 17,2)	2	0,00 (1,886)	0,00 (-1,3, 1,3)	2	2,33 (0,236)	2,33 (2,2, 2,5)
150 mg JZP-110 (N=30)	23	15,04 (3,487)	16,00 (7,7, 20,0)	23	0,23 (3,009)	0,67 (-5,8, 6,8)	23	4,13 (3,614)	3,75 (-4,8, 11,2)
Woche 27									
75 mg JZP-110 (N=6)	2	16,58 (1,296)	16,58 (15,7, 17,5)	2	-0,17 (1,179)	-0,17 (-1,0, 0,7)	2	2,17 (0,943)	2,17 (1,5, 2,8)
150 mg JZP-110 (N=30)	16	14,73 (3,463)	14,58 (8,0, 19,7)	16	-0,11 (2,034)	-0,50 (-2,9, 4,4)	16	4,14 (3,436)	3,50 (-1,4, 10,0)
Woche 40									
75 mg JZP-110 (N=6)	2	15,08 (3,418)	15,08 (12,7, 17,5)	2	-1,67 (5,893)	-1,67 (-5,8, 2,5)	2	0,67 (3,771)	0,67 (-2,0, 3,3)
150 mg JZP-110 (N=30)	15	14,70 (3,674)	14,83 (9,0, 19,3)	15	-0,06 (2,366)	-0,17 (-5,0, 5,5)	15	4,33 (3,181)	3,00 (0,9, 11,3)
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=6)	2	14,25 (1,532)	14,25 (13,2, 15,3)						
150 mg JZP-110 (N=30)	3	9,03 (6,039)	5,67 (5,4, 16,0)						
Woche 14									
75 mg JZP-110 (N=6)	1	15,50 (NE)	15,50 (15,5, 15,5)				1	0,17 (NE)	0,17 (0,2, 0,2)
150 mg JZP-110 (N=30)	3	12,39 (6,316)	9,17 (8,3, 19,7)				3	3,36 (0,394)	3,50 (2,9, 3,7)
Woche 26									
75 mg JZP-110 (N=6)	1	16,33 (NE)	16,33 (16,3, 16,3)				1	1,00 (NE)	1,00 (1,0, 1,0)

150 mg JZP-110 (N=30)	2	17,06 (3,211)	17,06 (14,8, 19,3)				2	6,35 (4,272)	6,35 (3,3, 9,4)
Woche 39									
75 mg JZP-110 (N=6)	1	11,67 (NE)	11,67 (11,7, 11,7)				1	-3,67 (NE)	-3,67 (-3,7, -3,7)
150 mg JZP-110 (N=30)	2	14,88 (6,305)	14,88 (10,4, 19,3)				2	4,17 (1,179)	4,17 (3,3, 5,0)
Woche 52									
75 mg JZP-110 (N=6)	1	14,67 (NE)	14,67 (14,7, 14,7)				1	-0,67 (NE)	-0,67 (-0,7, -0,7)
150 mg JZP-110 (N=30)	2	15,47 (3,811)	15,47 (12,8, 18,2)				2	4,76 (3,673)	4,76 (2,2, 7,4)
<p>[1] Baseline-Wert: Letzte Messung in der Vorläuferstudie [2] Baseline-Wert: Baseline-Wert der Vorläuferstudie [3] Baseline-Wert der Studie 14-005</p> <p>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; NE = nicht bestimmbar; SD = Standardabweichung</p> <p>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.</p> <p>Quelle: CSR 14-005 Tabelle 14.2.4.1a</p>									

Gesamtpunktzahl des FOSQ-10 zu Beginn und Ende des 2-wöchigen Entzugsdesigns und die entsprechende Veränderung

Patienten in der Placebo Gruppe und der 75 mg JZP-110 Dosisgruppe erfahren nach 2 Wochen mit -2,38 bzw. -2,17 eine starke Reduktion der FOSQ-10-Gesamtscores im Vergleich zu Beginn der RW-Phase. Patienten, welche in der RW Phase die 150 mg JZP-110 Dosis beibehielten, zeigten eine Verbesserung um 0,38 Punkte (SD 1,224) im FOSQ-10 Gesamtscore (siehe Tabelle 4.3-119).

Tabelle 4.3-119: FOSQ-10 Gesamtpunktzahl zu Beginn und Ende des 2-wöchigen Entzugsdesigns und die entsprechende Veränderung in der Studie 14-005 (mITT-Population, Population Narkolepsie Patienten mit 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	14,25 (2,431)	14,56 (9,3, 17,7)	20	11,87 (3,312)	11,25 (6,8, 16,7)	20	-2,38 (3,057)	-1,92 (-9,8, 1,0)
75 mg JZP-110 (N=1)	1	16,33 (NE)	16,33 (16,3, 16,3)	1	14,17 (NE)	14,17 (14,2, 14,2)	1	-2,17 (NE)	-2,17 (-2,2, -2,2)
150 mg JZP-110 (N=6)	6	14,87 (4,057)	15,92 (8,0, 18,7)	6	15,24 (3,551)	15,58 (10,3, 19,2)	6	0,38 (1,224)	0,08 (-1,0, 2,3)

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; NE = Nicht ermittelbar; 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 Vorläuferstudie 14-002 eine konstante Verbesserung um bis zu 4,33 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.

4.3.2.3.3.5 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 4.3-120: Operationalisierung von EQ-5D-5L – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
14-005 Teil 1 Open Label Phase	<p>Entspricht der Operationalisierung in der Studie 14-002.</p> <p>Untersuchungszeitpunkte</p> <p>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.</p> <p>Statistische Analyse</p> <p>Im CSR wurde die Anzahl und der Prozentsatz der Probanden in den 5 Levels 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.</p> <p>Zusätzlich wurde der EQ-5D-5L Index zu Baseline, Woche 1, Woche 4, Woche 8 und Woche 12 ermittelt.</p> <p>Für die Population der Probanden mit Kataplexie wurden die gleichen Analysen durchgeführt. Diese Analysen werden im Dossier dargestellt.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4.3-121: 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 mit 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 Probanden mit 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 Probanden mit Kataplexie).

EQ-5D Dimensionen und Anzahl und Prozentsatz der Patienten in den unterschiedlichen Leveln und jeglichen Leveln (2-5) (Safety Population, Population Probanden mit Kataplexie

Die meisten Probanden gaben in den verschiedenen Kategorien keine oder leichte Probleme sowohl zu Baseline als auch zu Woche 40 bzw. 52 an. In den Kategorien Mobilität und Schmerzen/Körperliche Beschwerden wies jeweils ein Patient aus der 150 mg JZP-110 Behandlungsgruppe zu Baseline [1] extreme Probleme und in der Kategorie Körperliche Beschwerden wies ein Patient extreme Probleme zu Baseline [2] auf. Kein Patient der unterschiedlichen Dosierungsgruppen weist in den verschiedenen Kategorien zu Woche 40 große oder extreme Probleme auf, die meisten Patienten verzeichnen keine oder leichte Probleme.

In Gruppe B wies kein Proband der unterschiedlichen Dosierungsgruppen 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 4.3-122).

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

Tabelle 4.3-122: EQ-5D-5L 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 mit Kataplexie)

Gruppe A													
Dimension/Behandlung													
Behandlung	Level der Dimensionen¹, Baseline [1]; n (%)²						Level der Dimensionen¹, Woche 40; n (%)²; p-Wert						
	Level der Dimensionen Baseline [2]; n (%)						n	1	2	3	4	5	2-5
	n	1	2	3	4	5							
Angst/Depression													
75 mg JZP-110 (N=6)	4	3 (75,0)	1 (25,0)	0	0	0	2	2 (100,0)	0	0	0	0	0
	/	/	/	/	/	/							
150 mg JZP-110 (N=30)	27	17 (63,0)	7 (25,9)	3 (11,1)	0	0	15	9 (60,0)	5 (33,3)	1 (6,7)	0	0	6 (40,0)
	/	/	/	/	/	/							
	27	13 (48,1)	10 (37,0)	4 (14,8)	0	0							
Mobilität													
75 mg JZP-110 (N=6)	4	4 (100,0)	0	0	0	0	2	2 (100,0)	0	0	0	0	0
	/	/	/	/	/	/							
150 mg JZP-110 (N=30)	27	19 (70,4)	6 (22,2)	0	1 (3,7)	1 (3,7)	15	11 (73,3)	2 (13,3)	2 (13,3)	0	0	4 (26,7)
	/	/	/	/	/	/							
	27	16 (59,3)	6 (22,2)	3 (11,1)	2 (7,4)	0							
Schmerzen/Körperliche Beschwerden													
75 mg JZP-110 (N=6)	4	1 (25,0)	3 (75,0)	0	0	0	2	0	2 (100,0)	0	0	0	2 (100,0)
	/	/	/	/	/	/							
150 mg JZP-110 (N=30)	27	12 (44,4)	6 (22,2)	7 (25,9)	1 (3,7)	1 (3,7)	15	9 (60,0)	3 (20,0)	3 (20,0)	0	0	6 (40,0)
	/	/	/	/	/	/							
	27	10 (37,0)	8 (29,6)	7 (25,9)	1 (3,7)	1 (3,7)							
Selbstversorgung													
75 mg JZP-110 (N=6)	4	3 (75,0)	1 (25,0)	0	0	0	2	2 (100,0)	0	0	0	0	0
	/	/	/	/	/	/							
	4	4 (100,0)	0	0	0	0							

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

150 mg JZP-110 (N=30)	27 / 27	23 (85,2) / 23 (85,2)	3 (11,1) / 3 (11,1)	1 (3,7) / 1 (3,7)	0 / 0	0 / 0	15	12 (80,0)	3 (20,0)	0	0	0	3 (20,0)
Alltägliche Tätigkeiten													
75 mg JZP-110 (N=6)	4 / 4	2 (50,0) / 3 (75,0)	2 (50,0) / 0	0 / 1 (25,0)	0 / 0	0 / 0	2	0	1 (50,0)	1 (50,0)	0	0	2 (100,0)
150 mg JZP-110 (N=30)	27 / 27	13 (48,1) / 8 (30,8)	7 (25,9) / 6 (23,1)	2 (7,4) / 6 (23,1)	5 (18,5) / 6 (23,1)	0 / 0	15	7 (46,7)	4 (26,7)	4 (26,7)	0	0	8 (53,3)
Gruppe B													
Dimension/Behandlung													
Behandlung	Level der Dimensionen¹, Baseline [3]; n (%)²						Level der Dimensionen¹, 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=6)	2	1 (50,0)	0	1 (50,0)	0	0	1	1 (100,0)	0	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=30)	3	1 (33,3)	2 (66,7)	0	0	0	2	1 (50,0)	1 (50,0)	0	0	0	1 (50,0)
Mobilität													
75 mg JZP-110 (N=6)	2	1 (50,0)	0	1 (50,0)	0	0	1	1 (100,0)	0	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=30)	3	3 (100,0)	0	0	0	0	2	2 (100,0)	0	0	0	0	0
Schmerzen/Körperliche Beschwerden													
75 mg JZP-110 (N=6)	2	1 (50,0)	1 (50,0)	0	0	0	1	0	1 (100,0)	0	0	0	1 (100,0)
150 mg JZP-110 (N=30)	3	2 (66,7)	1 (33,3)	0	0	0	2	1 (50,0)	1 (50,0)	0	0	0	1 (50,0)
Selbstversorgung													
75 mg JZP-110 (N=6)	2	2 (100,0)	0	0	0	0	1	1 (100,0)	0	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=30)	3	3 (100,0)	0	0	0	0	2	2 (100,0)	0	0	0	0	0
Alltägliche Tätigkeiten													

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

75 mg JZP-110 (N=6)	2	2 (100,0)	0	0	0	0	1	0	1 (100,0)	0	0	0	1 (100,0)
150 mg JZP-110 (N=30)	3	1 (33,3)	0	2 (66,7)	0	0	2	2 (100,0)	0	0	0	0	0

¹Level 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.

²Prozentangaben 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 mit Kataplexie)

Patienten der Gruppe A, welche mit 75 mg JZP-110 behandelt wurden erfahren eine Verbesserung um 2,5 Punkte im Vergleich zu Baseline [2] nach 40 Wochen. Im Vergleich zu Baseline [2] erfahren Patienten der Dosisgruppe 150 mg JZP-110 eine Verbesserung um 5,3 Punkte nach 40 Wochen.

In Gruppe B waren zu wenig Patienten eingeschlossen, um eine valide Aussage zu treffen (75 mg JZP-110 n=1, 150 mg JZP-110 n=2). Ein Patient der Dosierungsgruppe 75 mg JZP-110 der Gruppe B verzeichnet nach 52 Wochen im Vergleich zu Baseline [3] eine Verbesserung um 5 Punkte. Patienten, welche mit 150 mg JZP-110 behandelt wurden, verzeichneten eine deutliche Verbesserung nach 52 Wochen zu Baseline [3] um 20 Punkte (siehe Tabelle 4.3-123).

Tabelle 4.3-123: 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 mit Kataplexie)

Gruppe A		
Zeitpunkt / Parameter	75 mg JZP-110 (N=6)	150 mg JZP-110 (N=30)
Baseline [1]		
n	4	26
Mittelwert (SD)	80,0 (14,72)	71,7 (22,05)
25stes Perzentil	67,5	55,0
Median (min, max)	80,0 (65, 95)	79,5 (20, 100)
75stes Perzentil	92,5	90,0
Baseline [2]		
n	4	27
Mittelwert (SD)	76,3 (9,46)	66,2 (21,10)
25stes Perzentil	70,0	50,0
Median (min, max)	72,5 (70, 90)	65,0 (15, 99)
75stes Perzentil	82,5	85,0
Woche 40		
n	2	15
Mittelwert (SD)	82,5 (10,61)	74,3 (18,31)
25stes Perzentil	75,0	58,0
Median (min, max)	82,5 (75, 90)	75,0 (40, 97)
75stes Perzentil	90,0	90,0
Veränderung zu Baseline [1]		
n	2	14
Mittelwert (SD)	-10,0 (7,07)	1,0 (10,85)
25stes Perzentil	-15,0	-5,0

Median (min, max)	-10,0 (-15, -5)	-0,5 (-15, 30)
75stes Perzentil	-5,0	5,0
Veränderung zu Baseline [2]		
n	2	15
Mittelwert (SD)	2,5 (3,54)	5,3 (13,33)
25stes Perzentil	0,0	0,0
Median (min, max)	2,5 (0, 5)	0,0 (-17, 30)
75stes Perzentil	5,0	20,0
Gruppe B		
Zeitpunkt / Parameter	75 mg JZP-110 (N=6)	150 mg JZP-110 (N=30)
Baseline [3]		
n	2	3
Mittelwert (SD)	70,0 (28,28)	70,0 (30,00)
25stes Perzentil	50,0	40,0
Median (min, max)	70,0 (50, 90)	70,0 (40, 100)
75stes Perzentil	90,0	100,0
Woche 52		
n	1	2
Mittelwert (SD)	55,0 (NE)	90,0 (7,07)
25stes Perzentil	55,0	85,0
Median (min, max)	55,0 (55, 55)	90,0 (85, 95)
75stes Perzentil	55,0	95,0
Veränderung zu Baseline [3]		
n	1	2
Mittelwert (SD)	5,0 (NE)	20,0 (49,50)
25stes Perzentil	5,0	-15,0
Median (min, max)	5,0 (5, 5)	20,0 (-15, 55)
75stes Perzentil	5,0	55,0
<p>[1] Letzter Messwert der Vorläuferstudie [2] Baseline-Wert der Vorläuferstudie [3] Baseline-Wert 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.</p> <p>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.</p> <p>Quelle: CSR 14-005, Tabelle 14.2.8.1a</p>		

Werte des EQ-5D-5L Index und Veränderung zu Baseline in Gruppe A und B (Safety Population, Population Narkolepsie Patienten mit Kataplexie)

Es konnte 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 4.3-124).

Tabelle 4.3-124: 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 mit Kataplexie).

Gruppe A		
Zeitpunkt / Parameter	75 mg JZP-110 (N=6)	150 mg JZP-110 (N=30)
Baseline [1]		
n	4	27
Mittelwert (SD)	0,85 (0,149)	0,79 (0,230)
25stes Perzentil	0,76	0,73
Median (min, max)	0,89 (0,6, 1,0)	0,86 (0,0, 1,0)
75stes Perzentil	0,95	0,91
Baseline [2]		
n	4	26
Mittelwert (SD)	0,92 (0,057)	0,78 (0,192)
25stes Perzentil	0,88	0,74
Median (min, max)	0,90 (0,9, 1,0)	0,79 (0,2, 1,0)
75stes Perzentil	0,96	0,88
Woche 40		
n	2	15
Mittelwert (SD)	0,87 (0,054)	0,84 (0,210)
25stes Perzentil	0,83	0,65
Median (min, max)	0,87 (0,8, 0,9)	1,00 (0,4, 1,0)
75stes Perzentil	0,91	1,00
Veränderung zu Baseline [1]		
n	2	15
Mittelwert (SD)	-0,01 (0,021)	0,05 (0,171)
25stes Perzentil	-0,03	0,00
Median (min, max)	-0,01 (0,0, 0,0)	0,00 (-0,2, 0,6)
75stes Perzentil	0,00	0,09
Veränderung zu Baseline [2]		
n	2	14
Mittelwert (SD)	-0,02 (0,030)	0,06 (0,121)
25stes Perzentil	-0,04	0,00
Median (min, max)	-0,02 (0,0, 0,0)	0,01 (-0,2, 0,3)

75stes Perzentil	0,00	0,15
Gruppe B		
Zeitpunkt / Parameter	75 mg JZP-110 (N=6)	150 mg JZP-110 (N=30)
Baseline [3]		
n	2	3
Mittelwert (SD)	0,89 (0,160)	0,83 (0,039)
25stes Perzentil	0,77	0,80
Median (min, max)	0,89 (0,8, 1,0)	0,83 (0,8, 0,9)
75stes Perzentil	1,00	0,88
Woche 52		
n	1	2
Mittelwert (SD)	0,83 (NE)	0,87 (0,011)
25stes Perzentil	0,83	0,86
Median (min, max)	0,83 (0,8, 0,8)	0,87 (0,9, 0,9)
75stes Perzentil	0,83	0,88
Veränderung zu Baseline [3]		
n	1	2
Mittelwert (SD)	0,06 (NE)	0,02 (0,025)
25stes Perzentil	0,06	0,00
Median (min, max)	0,06 (0,1, 0,19)	0,02 (0,0, 0,0)
75stes Perzentil	0,06	0,04
<p>[1] Letzter Messwert der Vorläuferstudie [2] Baseline-Wert der Vorläuferstudie [3] Baseline-Wert 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.</p> <p>Quelle: CSR 14-005, Tabelle 14.2.9.1a</p>		

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 positiv um 2,5 Punkte (75 mg JZP-110) und 5,3 Punkte (150 mg JZP-110). In Gruppe B waren zu wenig Patienten eingeschlossen, um eine valide Aussage zu treffen. Im EQ-5D-5L Index ergeben sich keine Veränderungen über die Studiendauer.

4.3.2.3.3.6 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 4.3-125: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
14-005	<p>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.</p> <p>Untersuchungszeitpunkte</p> <p>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.</p> <p>Statistische Analyse</p> <p>Für diese Analysen wurden keine formalen statistischen Tests durchgeführt. Es wurden Zusammenfassungen der TEAEs wie folgt im SAP prädefiniert:</p> <p>Ein Überblick über alle AE, die Häufigkeit von TEAEs und die Häufigkeit schwerer TEAEs wurde über die Studienphasen bzw. den Zeitraum zusammengefasst</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>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).</p> <p>Mehrfachvorkommen eines AE wurden je Proband nur einmal pro Systemorganklasse (SOK) und Preferred Term (PT) in den Übersichtstabellen gezählt.</p> <p>Für die Population der Probanden mit Kataplexie wurden folgenden Analysen im SAP prädefiniert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Übersicht über AEs • Inzidenz aller TEAEs • Inzidenz von TEAEs, die mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehen/vermutet werden, wie von den Prüfern 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 4.3-126: 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 Prüfarzte 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, Population Narkolepsie Patienten mit Kataplexie)
- TEAEs nach SOK und PTs nach Dosis (mind. 10 % oder bei mind. 10 Patienten und 1 %) (Safety Population, Population Narkolepsie Patienten mit Kataplexie)
- TEAs die zum Studienabbruch führten (Safety Population, Population Narkolepsie Patienten mit Kataplexie)
- TEAEs von besonderem Interesse (Safety Population, Population Narkolepsie Patienten mit Kataplexie)
- TEAEs in der randomisierten Entzugsphase (Safety Population, Narkolepsie-Patienten mit Kataplexie)

Überblick über die Anzahl der UEs und TEAEs nach Dosis (Safety Population, Population Narkolepsie Patienten mit Kataplexie)

In Tabelle 4.3-127 ist 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 keins in Verbindung zur Studienmedikation stand. Unter der Gabe von 75 mg JZP-110 traten insgesamt 13 TEAEs (11,4 %) auf, wobei 7 (6,1 %) in Verbindung zum Studienmedikament standen. 1 auftretendes TEAE (0,9 %) führte zu einer Studienunterbrechung und zu einem Studienabbruch. In der Dosierungsgruppe 150 mg JZP-110 wurden 37 TEAEs (32,7 %) verzeichnet, wovon 19 (16,8 %) in Verbindung zur Studienmedikation standen. 1 TEAE (0,9 %) führte zu einer Unterbrechung der Studie und 4 TEAEs (3,5 %) führten zu einem Studienabbruch.

TEAEs nach Schweregrad

Ein Überblick über den maximalen Schweregrad der in der Studie auftretenden TEAEs ist in Tabelle 4.3-127 einzusehen.

In der Placebo Gruppe wurden von insgesamt 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 5 TEAEs (4,4 %) als mild, 6 TEAEs (5,3 %) als moderat und 2 TEAEs (1,8 %) als schwer eingestuft. Bei einer Dosierung von 150 mg JZP-110 wurden 18 TEAEs (15,9 %) als mild, 16 TEAEs (14,2 %) als moderat und 3 TEAEs (2,7 %) als schwer eingestuft.

Tabelle 4.3-127: Überblick über die TEAEs in den 3 Behandlungsarmen der Studie 14-005 (Safety Population; Population Narkolepsie Patienten mit Kataplexie)

Zusammenfassung	Behandlungsarm		
	Placebo (N = 20)	75 mg JZP-110 (N = 114)	150 mg JZP-110 (N = 113)
Gesamtrate	2 (10,0)	13 (11,4)	37 (32,7)
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	0	7 (6,1)	19 (16,8)
(vermutete) Verbindung zu Therapie	0	0	0
Max. Schweregrad	2 (10,0)	13 (11,4)	37 (32,7)
Mild	1 (5,0)	5 (4,4)	18 (15,9)
Moderat	1 (5,0)	6 (5,3)	16 (14,2)
Schwer	0	2 (1,8)	3 (2,7)
TEAEs die zu einer Dosisreduktion führten	0	0	6 (5,3)
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	0	0	6 (5,3)
(vermutete) Verbindung zu Studienverfahren	0	0	0
TEAEs die zu einer Dosiserhöhung führten	0	0	1 (0,9)
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	0	0	1 (0,9)
(vermutete) Verbindung zu Studienverfahren	0	0	0
TEAEs die zu einer Unterbrechung führten	0	1 (0,9)	1 (0,9)
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	0	0	0
(vermutete) Verbindung zu Studienverfahren	0	0	0
TEAEs, die zu einem Studienabbruch führten	0	1 (0,9)	4 (3,5)
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	0	1 (0,9)	3 (2,7)
(vermutete) Verbindung zu	0	0	0

Studienverfahren			
Schwerwiegende TEAEs	0	0	1 (0,9)
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	0	0	0
(vermutete) Verbindung zu Studienverfahren	0	0	0
<p>N = Anzahl der Probanden, die jemals diese Dosis erhalten haben; Prozentangaben basieren auf N; TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)</p> <p>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.</p> <p>Quelle: CSR 14-005 Tabelle 14.3.1.1.2</p>			

TEAEs nach SOK und PT nach Dosis (mind. 10 % oder bei mind. 10 Patienten und 1 %) (Safety Population, Population Narkolepsie Patienten mit Kataplexie)

Lediglich in der Dosierungsgruppe 150 mg JZP-110 wurden die SOKs Infektionen und parasitärer Befall, Erkrankungen des Nervensystems und Psychische Erkrankungen bei mind. 10 % bzw. bei mind. 10 Patienten und 1 % TEAEs, die in einem Studienarm auftraten, identifiziert. Am häufigsten trat das SOK Infektionen und parasitärer Befall mit keinem Fall in Placebo, 2 Fällen (1,8 %) bei 75 mg JZP-110 und 11 Fällen (9,7 %) bei 150 mg JZP-110 auf. Am zweit häufigsten traten Erkrankungen des Nervensystems mit keinem Fall bei Placebo, 5 Fällen (4,4 %) bei 75 mg JZP-110 und 10 Fällen (8,8 %) bei 150 mg JZP-110 auf. In dem SOK psychische Erkrankungen wurden keine Fälle in Placebo oder 75 mg JZP-110 und 10 Fälle (8,8 %) in der 150 mg ZP-110 Gruppe berichtet (Tabelle 4.3-128).

In keiner der Behandlungsgruppen wurden PTs identifiziert, die in mind. 10 % bzw. bei mind. 10 Patienten und 1 % aufgetreten sind.

Tabelle 4.3-128: UEs getrennt nach SOKs (mind. 10 % der Patienten in einem Studienarm oder mind. 10 Patienten und 1 %) der Studie 14-005 (Safety Population, Population der Probanden mit Kataplexie)

SOK	Behandlungsarm		
	Placebo (N = 20)	75 mg JZP-110 (N = 114)	150 mg JZP-110 (N = 113)
Infektionen und parasitärer Befall	0	2 (1,8)	11 (9,7)
Erkrankungen des Nervensystems	0	5 (4,4)	10 (8,8)
Psychische Erkrankungen	0	0	10 (8,8)

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 4.3-129 sind alle TEAEs aufgelistet, die zu einem Studienabbruch führten. 2 Probanden der Dosis Gruppe 75 mg JZP-110 und 3 Probanden der Dosisgruppe 150 mg JZP-110 hatten mind. 1 TEAE, weshalb sie die Studie abbrechen mussten. In der 150 mg Dosierungsgruppe mussten 3 Patienten auf Grund von TEAEs die Studie abbrechen, hierzu zählten unscharfes Sehen, Unruhe, auditive Halluzinationen, Insomnien und eine lichtempfindliche Haut.

Tabelle 4.3-129: TEAEs, die zum Abbruch der Studie und der Studienmedikation führten nach SOK und PT (Safety Population, Population der Probanden mit Kataplexie)

Medra SOK PT	75 mg JZP-110 (N = 6)	150 mg JZP-110 (N = 30)
Probanden mit mind. 1 TEAE	2 (33,3)	3 (10,0)
Augenerkrankungen	0	1 (3,3)
Unschärfes Sehen	0	1 (3,3)
Erkrankungen des Muskel-Skelett- und Bindegewebes	1 (16,7)	0
Muskelverspannung	1 (16,7)	0
Erkrankung des Nervensystems	1 (16,7)	0
Kopfschmerzen	1 (16,7)	0
Psychiatrische Erkrankungen	0	2 (6,7)
Unruhe	0	1 (3,3)
Halluzinationen, auditiv	0	1 (3,3)
Insomnia	0	1 (3,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0	1 (3,3)
Lichtempfindlich	0	1 (3,3)
<p>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).</p> <p>N = Anzahl der Probanden, TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event), SOK = Systemorganklasse, PT = Preferred Term, UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: CSR 14-005 Tabelle 14.3.1.11.1a</p>		

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 Entzugsereignisse und Schwangerschaft

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 4.3-130 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.

Unter diesem Clustered Term traten zwei TEAEs auf. Herzrasen trat mit einem milden 1 Fall in der 150 mg JZP-110 Gruppe, und erhöhter Blutdruck trat mit einem moderaten Fall in der 75 mg JZP-110 Gruppe auf.

Psychiatrische Ereignisse

Die TEAEs Angst, Nervosität, Reizbarkeit, Unruhe, Erregung, Ungeduld und Nervosität wurden unter dem Begriff Angst/Reizbarkeit zusammengefasst. Es traten 3 Fälle (2 mild, 1 moderat, gesamt 2,7 %) unter dem PT Angst in der 150 mg JZP-110 Dosis auf. Ungeduld wurde mit einem TEAE (0,9 %, moderat) in der 150 mg JZP-110 berichtet.

Die bei der Behandlung auftretenden AEs der Insomnie, der anfänglichen Insomnie, der mittleren Insomnie, der Schlafstörung und der terminalen Insomnie wurden unter dem Begriff Insomnie zusammengefasst. Es traten 3 Fälle (2,7 %) der Insomnie in der 150 mg JZP-110 Dosierungsgruppe auf, wovon 1 Fall als mild, und 2 Fälle als moderat eingestuft wurden.

Die TEAEs von Depression, depressiven Symptomen, depressiver Stimmung, unangebrachtem Affekt und Selbstmordversuch wurden unter dem Begriff Depression und Suizidalität zusammengefasst. In diesem Clustered Term traten keine UEs auf.

Die TEAEs Hypervigilanz, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, bipolare Störung, Depersonalisierung, Derealisation, emotionale Verarmung, Manie, Stimmungsschwankungen, psychomotorische Hyperaktivität, Stereotypie und Tachyphrenie wurden unter dem Begriff Andere psychiatrische Ereignisse zusammengefasst.

Es wurden TEAEs ausgewählt, die als potenzielle Überempfindlichkeitsreaktionen betrachtet werden können. In dem SOK Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes trat 1 milder Fall (0,9 %) von LippenSchwellung in der 150 mg JZP Gruppe auf. In dem SOK Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes wurden 4 Fälle von UEs aufgezeichnet. Es trat 1 milder Fall (0,9 %) von Pruritus in der 75 mg JZP-110 Gruppe auf, und jeweils 1 milder Fall (0,9 %) von photosensitiven Reaktionen, allgemeiner Pruritus und Ausschlag in der 150 mg JZP-110 Gruppe auf. In dem SOK Erkrankungen des Immunsystems wurde 1 TEAE mit mildem Schweregrad gemeldet (0,9 %).

Tabelle 4.3-130: UEs von besonderem Interesse nach Clustered Term, SOK und PT in der Studie 14-005 (Population Probanden mit Kataplexie)

<i>Clustered Term</i> SOK PT	Placebo (N = 20)	75 mg JZP-110 (N = 114)	150 mg JZP-110 (N = 113)
	n (%),	n (%)	n (%)
<i>Kardiovaskuläre oder potenziell kardiovaskuläre Ereignisse</i>			
Kardiovaskuläre Erkrankungen			
Herzrasen (Palpitations)	0	0	1 (0,9) Mild
Untersuchungen			
Blutdruck erhöht	0	1 (0,9) Moderat	0
Psychiatrische Ereignisse			
<i>Angstzustände/Reizbarkeit</i>			
Angst	0	0	3 (2,7) 2 Mild, 1 Moderat)
Ungeduld (Agitation)	0	0	1 (0,9) Moderat
<i>Insomnie</i>			
Insomnie	0	0	3 (2,7) 1 Mild, 2 Moderat)
<i>Hypersensitivitätseignisse</i>			
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes			
Lippenschwellung	0	0	1 (0,9) Mild
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Pruritus	0	1 (0,9) Mild	0
Photosensitive Reaktion	0	0	1 (0,9) Mild
Pruritus, allgemeiner	0	0	1 (0,9) Mild
Ausschlag	0	0	1 (0,9) Mild
Erkrankungen des Immunsystems			
Medikamenten Überempfindlichkeit	0	0	1 (0,9) Mild
<p>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> <p>UE = Unerwünschtes Ereignis; SOK = System Organ Klasse; TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)</p> <p>Quelle: CSR 14-005 Tabelle 14.3.1.3.2</p>			

Mögliche Missbrauchs- und Entzugerscheinungen

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.

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 Entzugerscheinungen hindeuten könnten, waren Insomnie/ mittlere Insomnie, Müdigkeit, Somnolenz und Asthenie.

In Tabelle 4.3-131 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. Als einziges häufig auftretende UEs (mehr als 10 % in einem Studienarm) wurde unter der SOK Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und dem PT Influenza-ähnliche Erkrankung ein TEAE (16,7 %) gemeldet. Es traten keine weiteren TEAEs auf, die indikativ für Entzugerscheinungen sein könnten.

Tabelle 4.3-131: UEs, die während der 2-wöchigen, randomisierten Entzugsphase auftraten, Gesamtrate und UEs nach SOK, PT (mind. 10 % in einem Studienarm) nach SOK und PT

SOK PT	Placebo (N = 20)	75 mg JZP-110 (N = 1)	150 mg JZP-110 (N = 6)
	n (%),	n (%)	n (%)
Gesamtrate TEAE	2 (10,0)	0	1 (16,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	0	1 (16,7)
Influenza-ähnliche Erkrankung	0	0	1 (16,7)

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.

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 (11,4 % in 75 mg JZP-110, 32,7 % in 150 mg JZP-110). Die meisten UEs waren von mildem oder moderatem Schweregrad. Insgesamt wurden 5 schwerwiegende TEAEs gezählt und lediglich 5 TEAEs führten zu einem Studienabbruch. Am häufigsten traten TEAEs im SOK Infektionen und parasitärer Befall, Erkrankungen 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 das gute Sicherheit- und Verträglichkeitsprofil 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.

4.3.2.3.3.7 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.

4.3.2.3.4 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).

Studie	Datenquellen
14-005	Studienbericht [3]
	Studienregistereinträge [100-103]
	Studienpublikation [104]

Studienbericht:

1.) Jazz Pharmaceuticals, 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: 30.11.2019]. 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: 19.02.2020]. 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.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Das Studienprogramm zu Solriamfetol im Anwendungsgebiet Narkolepsie mit Kataplexie umfasst RCTs mit dem Komparator Placebo. Da keine direkt vergleichenden Studien mit der zVT Natriumoxybat 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 und ohne Kataplexie. Interaktionstests konnten zeigen, dass die An- oder Abwesenheit von Kataplexien keinen Effektmodifikator für die Wirksamkeit von Solriamfetol darstellen. Um der Trennung der Teilpopulation durch den G.BA zu entsprechen werden folgend ausschließlich die Ergebnisse der Population mit Kataplexie dargestellt. Die Darstellung der Gesamtpopulation ist Modul 4A zu entnehmen. Zur Darstellung der Langzeitwirksamkeit und Sicherheit werden auch die Ergebnisse der Population Narkolepsie mit Kataplexie aus der Open-Label Langzeitstudie 14-005 dargestellt. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs werden folgend zusammenfassend dargestellt.

Ergebnisse aus RCT 14-002 zu Solriamfetol

Morbidität

Ergebnisse aus Endpunkt ESS-Gesamtscore

Insgesamt zeigt sich für die Dosierung 150 mg Solriamfetol für die Population der Probanden mit Kataplexie eine statistisch signifikante Verbesserung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit gemessen anhand des patientenrelevanten Endpunktes ESS.

Das Ergebnis der primären Analyse zeigt, dass der ESS-Score von Baseline zu Woche 12 in der JZP-110 Behandlungsgruppe mit 150 mg signifikant geringer ist im Vergleich zu Placebo. Die LSM-Differenz zu Placebo beträgt mit 150 mg JZP-110 -3,7 Punkte (95 % KI, -6,4, -1,1; $p = 0,0057$). Mit 75 mg JZP-110 zeigte sich eine numerische Differenz von -1,3 (95 % KI -3,9, 1,3). Damit wird in der Population der Patienten ohne Narkolepsie mit beiden Solriamfetol-Dosierungen eine Verbesserung der EDS erreicht. Die MID von 3 Punkten wird mit der Dosis 150 mg JZP-110 erreicht [47, 86].

Anhand der Analyse der Veränderung des ESS-Scores über die Zeit ist erkennbar, dass die Wirkung von Solriamfetol bereits nach einer Woche eintritt (mit 150 mg Dosis JZP-110 LSM Differenz zu Placebo -2,5 Punkte (95 % KI -5,0, 0,0, $p = 0,0475$).

Zudem zeigt die ESS-Responderanalyse mit dem Zielkriterium ESS-Score ≤ 10 , dass ein Anteil von 20 % in der 75 mg JZP-110 Gruppe und 38,5 % in der 150 mg JZP-110 einen ESS-Score ≤ 10 zu Woche 12 erreichen. Im Vergleich zu Placebo (19,2 % ESS-Responder) war kein statistisch signifikanter Unterschied vorhanden. Der relative niedrige Anteil an ESS-Respondern in dieser Population ist zum einen damit zu erklären, dass die Population zu klein ist, um eine statistische Signifikanz zu erreichen und zum anderen damit, dass die Baseline-Werte der Probanden im Mittel zwischen 17,4-18,2 Punkten lagen. Damit wäre eine Verbesserung zwischen 7-8 Punkten nötig, die auch ein Teil der Probanden erreichte. Trotz dessen, dass nicht der Normalwert im ESS bei einem Großteil der Probanden erreicht wurde, zeigte ein signifikanter Anteil die Patienten unter JZP-110 Behandlung im Endpunkt PGIC eine spürbare Verbesserung.

Die Langzeitstudie 14-005, in der die Patienten auf die maximal tolerierbare Dosis eingestellt worden sind, zeigt hingegen weitere Verbesserungen im ESS, so dass bei einer patientenindividuellen Einstellung in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung ein zusätzlicher Nutzen für die Patienten resultiert.

Ergebnisse aus Endpunkt Schlaflatenzzeit mittels 40 min MWT

In der Gesamtschau der Ergebnisse aus der Population der Probanden mit Kataplexie führt die Behandlung mit Solriamfetol vs. Placebo zu einer verlängerten Schlaflatenzzeit an Woche 12.

Die Primäranalyse zeigt an Woche 12 eine dosisabhängige Verbesserung der Schlaflatenzzeit mit LSM Differenz vs. Placebo von 1,63 Minuten (95 % KI -3,60, 6,86) in der JZP-110 75 mg Gruppe und statistisch signifikanten 6,07 Minuten (95 % KI 0,74, 11,40, $p = 0,0261$) in der 150 mg JZP-110 Dosisgruppe. Bereits an Woche 4 ist in der 150 mg Gruppe eine signifikante Verbesserung der Schlaflatenzzeit festzustellen ($p = 0,0477$).

Ergebnisse aus Endpunkt PGIC

Die Analysen der Population der Probanden mit Kataplexie zeigen anhand der Primäranalyse, dass die Behandlung mit beiden JZP-110 Dosen zu einem 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 unter Behandlung mit 150 mg JZP-110.

Die Anteile der Probanden mit einer mindestens minimalen Verbesserung zu Woche 12 betragen 44,8 % in Placebo, 54,8 % in der 75 mg JZP 110 Gruppe und 77,8 % in der 150 mg JZP-110 Behandlungsgruppe. Der Vergleich zu Placebo ergibt einen signifikanten Effekt für die Behandlung mit 150 mg JZP-110 ($p = 0,0116$). Die post-hoc Responderanalyse zeigt einen höheren Anteil an Probanden mit einer starken oder sehr starken Verbesserung im Vergleich zu Placebo mit einer Differenz von 18,2 % (95 % KI -3,50, 39,98) in der 75 mg JZP-110 Gruppe und statistisch signifikanten 34,6 % (95 % KI 11,28, 57,94, $p = 0,0063$) in der 150 mg JZP-110 Behandlungsgruppe.

Ergebnisse aus Endpunkt CGIc

Die Ergebnisse korrelieren für die Population mit Kataplexie mit den Ergebnissen des PGIC. Die Behandlung mit beiden JZP-110 Dosierungen resultieren in einem signifikant höheren Anteil an Patienten, die eine Verbesserung des Gesundheitszustandes meldeten ($p = 0,0011$ in der Gruppe 150 mg JZP-110). Damit wird das Ergebnis des PGIC über die Beurteilung des Prüfarztes bestätigt.

Ergebnisse aus Endpunkt Kataplexie-Rate

Die Primäranalyse der Veränderung der mittleren und medianen Anzahl an wöchentlichen Kataplexie Attacken zeigt eine dosisabhängige Reduktion der medianen Anzahl an Kataplexie Attacken, was auf einen Trend zu einer Verbesserung der Kataplexie-Rate unter Solriamfetol hinweist. Solriamfetol ist zugelassen zur Verbesserung der Wachsamkeit und Reduktion der EDS. Zur Behandlung der Kataplexien selbst ist es nicht zugelassen. Dennoch zeigt sich ein

Trend zu einer Verbesserung der Anzahl der Kataplexie-Attacken unter Solriamfetol. Damit könnten auch Narkolepsie-Patienten mit Kataplexie zusätzlich zur Reduktion der EDS eine leichte Verbesserung der Kataplexie erfahren.

Lebensqualität

Ergebnisse aus Endpunkt SF36v2

Die Veränderung der Komponenten Physiologische Rollenfunktionen und Vitalität des SF-36v2 erweisen sich in der 150 mg JZP-110 Gruppe als klinisch relevant, da die beobachtete Veränderung die MCID von 5 Punkten überschreiten [88]. Die Veränderung in der 150 mg JZP-110 Gruppe erwies sich in der Komponenten Vitalität statistisch signifikant besser als Placebo ($p = 0,0432$). Minimale Verbesserungen oder ein gleichbeliebender Status waren in den Einzelitems physische Gesundheit, mentale Gesundheit, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion oder körperliche Schmerzen oder dem MCS-Score in den Solriamfetol Dosisgruppen relativ zu Placebo zu verzeichnen.

Ergebnisse aus Endpunkt FOSQ-10

In der Gesamtschau zeigen sich kleine numerische Differenzen im Gesamtscore des FOSQ-10 für die JZP-110 Behandlungsgruppen in der Population der Narkolepsie Patienten mit Kataplexie. Diese betragen im Vergleich zu Placebo zwischen 0,79 Punkte (75 mg JZP-110) und 1,35 Punkte (150 mg JZP-110) und zeigen damit einen Trend zu einer Verbesserung der schlafbezogenen Lebensqualität.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Für Solriamfetol kann anhand der Ergebnisse dieses Endpunktes in der Zielpopulation der Probanden mit Kataplexie eine gute Verträglichkeit und Sicherheit konstatiert werden.

Die TEAEs, die auftraten, waren von mildem oder moderatem Schweregrad. Es trat lediglich 1 SUE in der 150 mg JZP-110 Gruppe und 1 SUE in der Placebo Gruppe auf. Nur wenige Probanden mussten die Studie abbrechen (2 Probanden der 150 mg JZP-110 Gruppe und 1 Proband der Placebo Gruppe)). Die am häufigsten auftretenden UEs ($\geq 10\%$) umfassten Übelkeit, einen trockenen Mund, Nasopharyngitis, verminderten Appetit und Kopfschmerzen. Diese UEs traten dosisabhängig vermehrt auf, wobei lediglich der PT „Kopfschmerzen“ im Vergleich zu Placebo im RR signifikant schlechter war. Risiken hinsichtlich einer erhöhten

Inzidenz der definierten TEAEs von besonderem Interesse (kardiovaskulärer, psychiatrischer Ereignisse oder Hypersensitivitätsreaktionen) konnten nicht ausgemacht werden.

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 Vorläuferstudie 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 Vorläuferstudien 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 9,0 Punkten (SD 3,16) und 12,1 Punkten (SD 6,00) 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 -4,0 Punkten (SD 7,07) mit 75 mg JZP-110 und -7,3 Punkten (SD 5,86) mit 150 mg JZP-110. Die finalen ESS-Scores lagen unter bzw. bei 10 Punkten und erreichten damit ähnlich gute Werte wie die Gruppe A.

Damit wurde für die gesamte Studienpopulation aus den Vorläuferstudien zu Solriamfetol die Langzeitwirksamkeit von Solriamfetol zur Reduktion der übermäßigen Tagesschläfrigkeit für Probanden mit Kataplexie gezeigt. Zudem bestätigt die randomisierte Placebo-kontrollierte Entzugsphase die Ergebnisse der Wirksamkeit.

Ergebnisse aus Endpunkt PGIC und CGIc

Anhand der Ergebnisse des patientenberichteten Endpunktes PGIC ist zu erkennen, dass sich die meisten Patienten in Gruppe A im Vergleich zu Baseline bereits an Woche 2 nach Studienstart der Studie 14-005 besser fühlen. Dieser Effekt ist in beiden Dosierungsgruppen zu verzeichnen. 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. Die Langzeitdaten belegen die langfristige Wirksamkeit von Solriamfetol für Patienten mit Narkolepsie mit Kataplexie basierend auf Daten der gesamten Studienpopulation, die in den Vorläuferstudien mit Solriamfetol oder Placebo behandelt wurden.

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 Vorläuferstudie 14-002 eine konstante Verbesserung um bis zu 4,33 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 positiv um 2,5 Punkte (75 mg JZP-110) und 5,3 Punkte (150 mg JZP-110). In Gruppe B waren zu wenig Patienten eingeschlossen, um eine valide Aussage zu treffen. Im EQ-5D-5L Index ergeben sich keine Veränderungen über die Studiendauer.

Sicherheit

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. Natriumoxybat

Morbidität

Ergebnisse aus Endpunkt ESS-Score

In der Gesamtschau ergibt sich kein signifikanter Unterschied in der Reduktion des ESS-Scores bei Behandlung mit JZP-110 und SXB. Dieser Effekt stellt sich als unabhängig von der Dosierung dar. Der indirekte Vergleich JZP-110 150 mg vs. SXB 9 g (Ergebnisse aus Meta-Analyse) ergibt keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungen mit einem Schätzer für den indirekten Vergleich von 0,98 (95 % KI -2,20, 4,16). Ebenso wird im Vergleich der Dosis 75 mg JZP-110 vs. 6 g SXB kein Unterschied im indirekten Vergleich ermittelt mit einem indirekten Effekt von 0,80 (95 % KI -1,80, 3,40). Damit zeigt Solriamfetol im indirekten Vergleich keinen Zusatznutzen im Vergleich zu einer Behandlung mit SXB in der Reduktion der EDS.

Ergebnisse aus Endpunkt Schlaflatenzzeit mittels MWT

Für diesen Endpunkt lagen aus den Studien zu Natriumoxybat und Solriamfetol unterschiedliche Operationalisierungen vor. In den Studien 14-002 und OMC-SXB-15 wurde der 40 min MWT verwendet, in der Studie OMC-SXB-22 der 20 min MWT. Um die Ergebnisse beider Studien in den indirekten Vergleich einzubeziehen wurden die indirekten Vergleiche gegenüber Solriamfetol einzeln vorgenommen und die Operationalisierung der Studie 14-002 der Studie OMC-SXB-22 angepasst. Zusätzlich ergeben sich Differenzen in den Beobachtungszeitpunkten. Aus den Studien OMC-SXB-15 und OMC-SXB-22 liegen Daten zu Woche 8 vor, während aus der Studie 14-002 Daten zu Woche 4 und 12 erhoben wurden. Daher wurde sowohl ein indirekter Vergleich der Ergebnisse zu Woche 12 als auch zu Woche 4 vorgenommen.

40 min MWT

Im indirekten Vergleich 150 mg JZP-110 vs. 9 g SXB über den Brückenkomparator Placebo zeigt sich, dass sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Wirkstoffen ergibt. JZP-110 (Veränderung zu Woche 12) ist um eine Differenz von -4,06 (95 % KI -11,97, 3,85) gegenüber SXB numerisch unterlegen. Der Vergleich der Veränderung zu Woche 4 von 150 mg JZP-110 vs. 9 g SXB ergibt ein ähnliches Ergebnis mit einer Differenz von -4,95 (95 % KI -12,73, 2,83).

Der indirekte Vergleich der 75 mg JZP-110 Dosis vs. 6 g SXB zeigt ebenso keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Wirkstoffen auf die Schlaflatenzzeit. Der indirekte Vergleich der Veränderung zu Woche 12 von JZP-110 vs. SXB ergibt eine Differenz von 0,63 (95 % KI -5,42, 6,68). Die Sensitivitätsanalyse (JZP-110 Ergebnis zu Woche 4) ergibt eine Differenz von 0,37 (95 % KI -5,49, 6,23)

20 min MWT

Im indirekten Vergleich 150 mg JZP-110 vs. 9 g SXB über den Brückenkomparator Placebo zeigt sich, dass JZP-110 (Veränderung zu Woche 12) mit einer Differenz von 0,27 (95 % KI -4,72, 5,26) minimal besser ist als SXB. Der Vergleich der Veränderung zu Woche 4 von JZP-110 vs. SXB ergibt ein ähnliches Ergebnis mit einer Differenz von -0,21 (95 % KI (-5,05, 4,63)).

Damit ist Solriamfetol in beiden Dosierungen im indirekten Vergleich zu 6 g SXB bzw. 9 g SXB gleichwertig in der Reduktion der Schlafatenzzeit, die mittels 20 min MWT oder 40 min MWT erhoben wurde. Ein signifikanter Unterschied ergibt sich nicht. Damit ergibt sich kein Zusatznutzen von Solriamfetol gegenüber der zVT Natriumoxybat.

Ergebnisse aus Endpunkt Kataplexie-Rate

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Kataplexie-Rate zeigen insgesamt eine vergleichbare Wirksamkeit von Solriamfetol und Natriumoxybat in der Reduktion der Kataplexie-Raten. Der Vergleich der MD von JZP-110 150 mg Woche 5-8 vs. SXB 9 g und JZP-110 150 mg Woche 9-12 vs. SXB 9 g zeigt keine Unterschiede zwischen der Behandlung mit JZP-110 und SXB. Der Schätzer des indirekten Effekts zu JZP-110 150 mg Woche 5-8 vs. SXB 9 g zeigt einen nicht signifikanten Unterschied von 7,71 (95 % KI -7,42, 22,84). Für den Vergleich JZP-110 150 mg Woche 9-12 vs. SXB 9 g ist ein Effekt von 8,61 (95 % KI -6,59, 23,81) feststellbar. Ebenso ergaben sich auch keine Unterschiede für den Vergleich von JZP-110 75 mg Woche 5-8 vs. SXB 6 g und JZP-110 75 mg Woche 9-12 vs. SXB 6 g. Damit ergeben sich im indirekten Vergleich der beiden Wirkstoffe keine Unterschiede. Die Gleichwertigkeit ist auch anhand der berechneten Effektstärke nach Hedges's g innerhalb der einzelnen Studien zu erkennen. Diese ist für die Dosierungen 150 mg JZP-110 und 9 g SXB in etwa vergleichbar und mit Werten von $g \geq 0,2$ jeweils als klein zu bewerten. Daher ergibt sich für Solriamfetol hinsichtlich der Verbesserung der Kataplexie-Rate weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden gegenüber SXB.

Sicherheit

Ergebnisse aus Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Insgesamt ergibt sich unter SXB-Einnahme ein erhöhtes RR für die UEs Abbruch wegen UE und das UE Übelkeit. Das RR im indirekten Vergleich zu JZP-110 erweist sich allerdings als nicht signifikant. Damit zeigt sich, dass das Verträglichkeitsprofil von Solriamfetol im indirekten Vergleich keinen Schaden oder Zusatznutzen gegenüber Natriumoxybat ausweist.

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 mit Kataplexie gegenüber der zVT Natriumoxybat dargestellt.

Da für den Vergleich von Solriamfetol gegenüber der zVT Natriumoxybat 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 drei Phase 3 RCTs 14-002, OMC-SXB-15 und OMC-SXB-22. Der pU ist Sponsor der Studien 14-002 und OMC-SXB-22. Die Studien OMC-SXB-15 und OMC-SXB-22 wurde durch die systematische Literaturrecherche identifiziert. Das Verzerrungspotential der eingeschlossenen 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/ Natriumoxybat ersetzt worden ist [9]. 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 in der Placebo-Gruppe keine Entzugseffekte im patientenrelevanten Endpunkt ESS auftraten. Bezüglich des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse ist eine Effektmodifikation zu vermuten, da im Placebo-Arm der Studie mehr UEs auftraten als im Behandlungsarm mit Modafinil [9]. Die Evidenz aus der Studie OMC-SXB-15 und weiteren SXB-Studien zeigt, dass die Therapie häufig von Nebenwirkungen wie Übelkeit und Schwindel begleitet ist und mit einer erhöhten Abbruchrate einhergeht [6].

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 Natriumoxybat-Gruppe eine Placebo-Medikament für Modafinil ein [9]. Dies führt aus Sicht des pU zu keinem relevanten Effekt, da beide Gruppen in der Studie das Placebo-Präparat einnahmen.

In den drei Studien wurden 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 antikataleptischer Medikation außer Natriumoxybat, Präsenz von SOREMPs in einem Übernachts-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. 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 %.

Unterschiede in den Populationen der Studien OMC-SXB-22, OMC-SXB-15 und 14-002 zeigten sich in den Baseline Krankheitscharakteristika. Der MWT (20 min MWT) betrug in der Placebo-Gruppe in OMC-SXB-22 im Mittel 9,57 Minuten (SD 6,75) und mit Natriumoxybat im Mittel 9,47 Minuten (SD 7,85). Probanden der Studie 14-002 zeigten etwas niedrigere Baseline-Werte im MWT (40 min MWT) zwischen 4,36-7,79 Minuten. Der ESS-Score betrug in der Studie OMC-SXB-22 im Mittel 15,0 Punkte (SD 5,0 Placebo) und 14,1 Punkte (SD 5,4, Natriumoxybat). In der Studie OMC-SXB-22 wurde der MWT mittels eines 20 min MWT erhoben, während in 14-002 ein 40-minütiger Test erfolgte. Daher sind die hier dargestellten Ausgangswerte des MWT nicht direkt vergleichbar. Um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden die Ergebnisse aus der Studie 14-002 basierend auf den patientenindividuellen Daten auf 20 min zensiert. Die Baseline-MWT Werte (20 min MWT) in der Studie 14-002 liegen in den Behandlungsgruppen mit im Mittel 3,98 Minuten (SD 4,0) mit Placebo, 6,00 Minuten (SD 4,85) mit 75 mg JZP-110 und 7,07 Minuten (SD 4,92) mit 150 mg JZP-110 deutlich niedriger als in der Studie OMC-SXB-22. Die Unterschiede im MWT und ESS zwischen den Studien OMC-SXB-22 und 14-002 könnten damit zusammenhängen, dass in die Studie OMC-SXB-22 vorbehandelte Patienten ohne echte wash out Phase eingeschlossen worden sind. Von der Studie OMC-SXB-15 liegen ausschließlich der Median zum MWT und ESS vor. Median-Werte können bei einer Größe der Studienpopulation von mind. 25 Probanden mit dem Mittelwert als vergleichbar angesehen werden [76]. In dieser Studie liegt der mediane MWT Wert, erhoben mittels 40 min MWT, in den verschiedenen Behandlungsgruppen zwischen 7,63 und 9,50 Minuten und der mediane Baseline-ESS Wert in den verschiedenen Behandlungsgruppen zwischen 17,5-19 Punkten. Damit liegen die Baseline-Werte im ESS im Vergleich zur Studie 14-002 etwa vergleichbar und im Vergleich zur Studie OMC-SXB-22 deutlich höher. Die MWT-Werte in OMC-SXB-15 liegen etwas höher als in der Studie 14-002. Diese Unterschiede könnten damit zusammenhängen, dass in der Studie OMC-SXB-15 die Einnahme von Stimulanzien (wie z. B. Modafinil) gestattet war. Dies könnte zu einer verlängerten Schlaf latenzzeit führen, jedoch ist nicht bekannt, wie hoch der Anteil der Patienten war, die Stimulanzien einnahmen. Trotz der erlaubten Medikation haben die Patienten noch hohe ESS-Werte. Eine weitere Erklärung könnte sein, dass ein höherer Anteil an schwer erkrankten Patienten in dieser Studie eingeschlossen war. Dies ist anhand des CGIs zu

erkennen. Der Anteil an Patienten mit dem Status „moderately ill“ und „markedly ill“ liegt mit durchschnittlich mit 37,3 % bzw. 44,7 % etwas höher als in der Studie 14-002 mit 12,9-25,9 % und 37,0-38,7 %. Allerdings wurde der CGIs in der Studie OMC-SXB-15 mit 6 Kategorien anders operationalisiert als in der Studie 14-002 mit 7 Kategorien. Daher kommt es in der Studie OMC-SXB-15 vermutlich zu einer Verschiebung d. h. zu einem höheren Anteil an Patienten in der Kategorie „Markedly ill“ und „Among the most extremely ill patients“. Dennoch waren die Patienten vermutlich schwerer erkrankt, da ein Einschlusskriterium der Studie eine Mindestanzahl an Kataplexie-Attacken voraussetzte, was in der Studie 14-002 kein Kriterium war und sich auch in der höheren Anzahl an Kataplexie-Attacken der Probanden der Studie OMC-SXB-15 widerspiegelt. Über die Einschätzung des Krankheitsstatus mittels CGIs liegen für die Population mit Kataplexie in OMC-SXB-22 keine Daten vor.

Bei der Studienplanung wurden die drei RCTs als multizentrische, internationale Studien angelegt. In den drei Studien waren Zentren aus Deutschland und oder/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.

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 den Studien mit vergleichbarer Operationalisierung erhoben. Der klinisch relevante Endpunkt Schlaflatenzzeit war in den Studien 14-002 und OMC-SXB-22 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 basierend auf den verfügbaren Dosierungen der Wirkstoffe durchgeführt. Es wurde die Dosierung 150 mg JZP-110 vs. 9 g SXB und 75 mg JZP-110 vs. 6 g SXB durchgeführt, um einen fairen Vergleich zu ermöglichen.

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. Dieser Tatsache wurde begegnet, indem der mögliche Einfluss in die Bewertung des Verzerrungspotentials aufgenommen wurde. Außerdem wurden für die indirekten Vergleiche, wenn möglich und sinnvoll, Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Aufgrund der adäquaten Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches über einen vergleichbaren Brückenkomparator nach Bucher et al wird hinsichtlich der Beleglage ein Anhaltspunkt abgeleitet.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Solriamfetol in der Population der erwachsenen Patienten mit übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei Narkolepsie mit Kataplexie. Für diese Population wurde vom G-BA die zVTs Natriumoxybat oder Pitolisant bestimmt. Als zVT für diese Population wurde Natriumoxybat 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), OMC-SXB-22 und OMC-SXB-15 (beide Natriumoxybat 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 wird eine Übersicht der Ergebnisse der Endpunkte aus dem indirekten Vergleich dargestellt.

Morbidität

In der Kategorie Morbidität ergeben sich im patientenrelevanten Endpunkt ESS keine signifikanten Unterschiede im indirekten Vergleich zwischen Solriamfetol und Natriumoxybat. Es kann damit kein Zusatznutzen für Solriamfetol abgeleitet werden. Der indirekte Vergleich JZP-110 150 mg vs. SXB 9 g (Ergebnisse aus Meta-Analyse) ergibt keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungen mit einem Schätzer für den indirekten Vergleich von 0,98 (95 % KI -2,20, 4,16). Ebenso wird im Vergleich der Dosis 75 mg JZP-110 vs. 6 g SXB ein vergleichbarer Effekt der Behandlung im indirekten Vergleich ermittelt mit einem Effektschätzer von 0,80 (95 % KI -1,80, 3,40).

Der klinisch relevante Endpunkt Schlaflatenzzeit mittels 40 min MWT bzw. 20 min MWT zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Wirkstoffen. Im indirekten Vergleich von 150 mg vs. SXB 9 g ergibt sich eine Differenz von -4,06 (95 % KI - 11,97, 3,85) und mit JZP-110 75 mg vs. SXB 6 g eine Differenz von 0,63 (95 % KI -5,42, 6,68). Im Endpunkt 20 min MWT ergibt sich ein vergleichbarer Effekt der Behandlung, da keine signifikanten Unterschiede im indirekten Vergleich der Dosis 150 mg JZP-110 und 9 g SXB mit einer mittleren Differenz von 0,27 (95 % KI -4,72, 5,26) ermittelt wurden. Im indirekten Vergleich ergibt sich kein Zusatznutzen von Solriamfetol gegenüber er zVT Natriumoxybat.

Für den Endpunkt Kataplexie-Rate ist im indirekten Vergleich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen Solriamfetol und Natriumoxybat vorhanden. Der Effektschätzer beträgt im Vergleich der Wochen 5-8 (JZP-110) zu Woche 8 (SXB) 7,71 (95 % KI -7,42, 22,84) für 150 mg JZP-110 vs. 9 g SXB und 6,39 (95 % KI -9,81, 22,59) für JZP-110 75 mg vs. SXB 6 g. Damit ergibt sich für JZP-110 im indirekten Vergleich zu SXB kein Zusatznutzen oder Schaden in der Reduktion der Kataplexie-Rate.

Sicherheit

Der Vergleich des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse zeigte kein signifikant höheres Risiko für die UEs, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden. Für den Endpunkt wurden bei den Studien OMC-SXB-15 und OMC-SXB-22 ein hohes Verzerrungspotential angenommen. Im Falle der Studie OMC-SXB-15 wurden nur ausgewählte UEs berichtet. Es gab keine Angaben über die Gesamtrate der UEs. Zudem war die Einnahme von Stimulanzien erlaubt, was das Ergebnis vermutlich verzerrt.

Über das Nebenwirkungsprofil von SXB wird von Xu und Kollegen in ihrer Meta-Analyse aus RCTs mit Erwachsenen Narkolepsie-Patienten ≥ 16 Jahren zu Natriumoxybat berichtet [6]. Narkolepsie-Patienten, die mit verschiedenen Dosierungen SXB behandelt wurden, zeigten im Vergleich zu Placebo eine signifikant höhere Inzidenz von den UEs Übelkeit und Erbrechen (RR 6,50; 95 % KI 3,71, 11,39; $p < 0.00001$), Schwindel (RR = 4,76; 95 % KI 2,57, 8,80; $p < 0.00001$) und Enuresis (Bettnässen) (RR = 2,33; 95 % KI 1,25, 4,34; $p = 0,008$). Für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen sowie Enuresis wurde eine Dosisabhängigkeit berichtet. Bei den unter SXB auftretenden Nebenwirkungen handelt es sich um UEs, die gut handhabbar

sind und in Relation zur Wirksamkeit von SXB hinsichtlich der Reduktion der EDS und der Kataplexien zu sehen sind. Natriumoxybat zeigt in klinischen Studien bei einer Dosierung von 6 g und 9 g eine gute Wirksamkeit hinsichtlich der Reduktion des ESS Scores und der Reduktion der Kataplexien [7, 8]. Im indirekten Vergleich zu Solriamfetol ergeben sich keine signifikanten Unterschiede im ESS-Score oder der Kataplexie-Rate.

Die erhöhte Rate an Studienabbruchern unter SXB-Behandlung zeigt sich auch im indirekten Vergleich zu Solriamfetol mit einem RR von 8,51 (95 % KI 0,39, 183,89) für 9 g SXB und 12,22 (95 % KI 0,27, 562,) für 6 g SXB. Obgleich die Unterschiede zu Solriamfetol nicht statistisch signifikant sind, zeigt sich hier eine numerische Überlegenheit von Solriamfetol. Die aus der Literatur berichteten UEs Übelkeit und Schwindel zeigen im indirekten Vergleich ein RR zuungunsten von Natriumoxybat, welches nicht signifikant unterschiedlich ist (siehe Tabelle 4.4-1). Für diese UEs wurden nur die Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich Ergebnisse OMC-SXB-15 und 14-002 in die Bewertung miteinbezogen. Es wird angenommen, dass für diesen Endpunkt der Studie OMC-SXB-22 ein hohes Verzerrungspotential besteht. Die eingeschlossenen Patienten, die mit Placebo oder Natriumoxybat behandelt wurden, waren vor Studienstart auf einer stabilen Dosis Modafinil eingestellt (mind. 1 Monat, insgesamt 3-monatige Einnahme vor Studienstart). Es handelt sich faktisch um ein Entzugsdesign, indem die Modafinil-Einnahme durch Placebo oder Natriumoxybat ersetzt wurde, ohne echte wash-out Phase. Die Patienten der Placebo-Gruppe zeigten mehr UEs als die der Modafinil-Gruppe (62,5 % vs. 38,5 %), welche als Behandlungsarm ebenso in die Studie eingeschlossen war. Es ergaben sich etwa gleich viele UEs in der Placebo-Gruppe wie in der SXB-Gruppe (57,1 %) [9]. Hierbei könnte es sich also um einen Entzugseffekt handeln, welcher sich in der Placebo-Gruppe widerspiegelt. Daher ist zu vermuten, dass die Ergebnisse verzerrt sind.

Zusammenfassung

Aus Sicht des pU ist auf Basis des vorgenommenen indirekten Vergleiches zwischen Solriamfetol und Natriumoxybat kein Beleg für einen Zusatznutzen für Solriamfetol abzuleiten. Allerdings ist bei der Beurteilung auch die Evidenzlage zu Natriumoxybat zu beachten. Die verfügbare Evidenz zu dieser Population stellt die Studie von US Xyrem Int. 2005 und Black et al. 2016 dar, welche aber Patienten einschloss, die vorbehandelt waren oder potenziell mit Stimulanzien weiterbehandelt wurden [7-9]. Dies ist in die Bewertung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs mit einzubeziehen. Solriamfetol zeigt im indirekten Vergleich in den Wirksamkeitsendpunkten ESS, MWT und Kataplexie-Rate keinen Zusatznutzen oder Schaden gegenüber Natriumoxybat.

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, wenn die maximal tolerierbare Dosis verabreicht wird.

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

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 anderen Stimulanzien wie Armodafinil / Modafinil berichtet [10, 11].

Tabelle 4.4-1: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich Solriamfetol und der zVT Natriumoxybat

Endpunkt	Indirekter Vergleich		Ableitung des Ausmaßes
	JZP-110 150 mg vs. SXB 9 g Effektschätzer (95 % KI),	JZP-110 75 mg vs. SXB 6 g Effektschätzer (95 % KI)	
Morbidity			
ESS-Gesamtscore	MD 0,98 (-2,20, 4,16)	MD 0,80 (-1,80, 3,40)	Nicht belegt
Schlaflatenzzeit mittels 40 min MWT	MD -4,06 (-11,97, 3,85)	MD 0,63 (-5,42, 6,68)	Nicht belegt
Schlaflatenzzeit mittels 20 min MWT	MD 0,27 (-4,72, 5,26)	NE	Nicht belegt
Kataplexie-Rate	MD 7,71 (-7,42, 22,84)	MD 6,39 (-9,81, 22,59)	Nicht belegt
Verträglichkeit/Sicherheit			
UEs	Jegliches UE RR = 0,56 (0,28, 1,12) Abbruch wegen UE RR = 8,51 (0,39, 183,89) Übelkeit RR = 1,14 (0,05, 26,56) Schwindel NE	Jegliches UE NE Abbruch wegen UE RR = 12,22 (0,27, 562,33) Übelkeit RR = 1,70 (0,05, 55,53) Schwindel RR = 3,39 (0,08, 144,80)	Nicht belegt
ESS = Epworth Sleepiness Scale; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittlere Differenz; MWT = Maintenance of Wakefulness Test; NE = Nicht ermittelbar; 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 4.4-2: 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 mit Kataplexie	Nicht belegt

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.

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 Natriumoxybat liegt im relevanten Anwendungsgebiet keine direkt vergleichende Studie vor. Die systematische Literaturrecherche konnte keine direkt vergleichenden Studien identifizieren. Über den Brückenkompator 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), OMC-SXB-15 und OMC-SXB-22 (beide Natriumoxybat vs. Placebo) drei RCTs verfügbar. Die Studien weisen ein niedriges Verzerrungspotential auf Studienebene auf und sind hinsichtlich der wesentlichen Strukturmerkmale mit der Studie 14-002 vergleichbar. Die Krankheitscharakteristika unterscheiden sich in den Studien. Die Patienten der Studie OMC-SXB-22 wurden mit Modafinil vorbehandelt und es gab keine echte wash-out Phase. Die Patienten in dieser Studie starten mit niedrigeren Baseline-Werten der EDS als in der Studie 14-002. In der Studie OMC-SXB-15 war die Behandlung mit Stimulantien erlaubt, (wie z. B. Modafinil); trotz dessen ist ein ESS zwischen 17,5-19 Punkten, zu Baseline gemessen worden, der vergleichbar zum

Baseline-Wert der Studie 14-002 ist. Zudem wurden in der Studie vermutlich schwerer Erkrankte Narkolepsie-Patienten eingeschlossen, da diese Patienten eine höhere Kataplexie-Rate zu Baseline aufwiesen als die Patienten der Studie 14-002.

Für eine valide und methodisch korrekte Durchführung eines indirekten Vergleichs muss sichergestellt sein, dass die hierfür herangezogenen Studien in ihrem Design (allgemeine Merkmale und Vergleichbarkeit der Behandlung, Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext), ihrer Patientenpopulation (Anwendungsgebiet, Patientencharakteristika) 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 Natriumoxybat 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 der Patienten in den Studien 14-002 und OMC-SXB-22 äußert der pU Bedenken. Daher wurden für den indirekten Vergleich Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Es wurden sowohl die Effekte der betrachteten Endpunkte der Natriumoxybat-Studien als Meta-Analyse zusammengefasst und gegenüber den Ergebnissen aus 14-002 betrachtet als auch ein indirekter Vergleich der Ergebnisse aus der Studie 14-002 gegenüber den Ergebnissen der Studie OMC-SXB-15 vorgenommen.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

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 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). 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 2006¹⁹) 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 2006²⁰) 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, Studienregister-einträge), 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: 30.11.2019]. 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: 30.11.2019]. 2018

4. 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
5. 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.
6. Xu, X. M., Wei, Y. D., Liu, Y., Li, Z. X. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for narcolepsy in adults: an updated systematic review and meta-analysis. *Sleep Med* 2019; 64: 62-70.
7. Xyrem International Study, G. A double-blind, placebo-controlled study demonstrates sodium oxybate is effective for the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *J Clin Sleep Med* 2005; 1(4): 391-7.
8. Xyrem International Study, G. Further evidence supporting the use of sodium oxybate for the treatment of cataplexy: a double-blind, placebo-controlled study in 228 patients. *Sleep Med* 2005; 6(5): 415-21.
9. 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.
10. 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
11. Teva, Fachinformation Modafinil. URL: <https://www.fachinfo.de>, [Aufgerufen am: 04.12.2019]. 2015
12. 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.
13. Sateia, M. J. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest* 2014; 146(5): 1387-1394.

14. Deutsche Gesellschaft für Neurologie - S1 Leitlinie, Narkolepsie. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-0561_S1_Narkolepsie_2012_abgelaufen.pdf, [Aufgerufen am: 5.11.2019]. 2012
15. 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.
16. 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.
17. Kallweit, U., Bassetti, C. L. Pharmacological management of narcolepsy with and without cataplexy. *Expert Opin Pharmacother* 2017; 18(8): 809-817.
18. Peacock, J., Benca, R. M. Narcolepsy: clinical features, co-morbidities & treatment. *Indian J Med Res* 2010; 131: 338-49.
19. 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.
20. Thorpy, M. J., Krieger, A. C. Delayed diagnosis of narcolepsy: characterization and impact. *Sleep Med* 2014; 15(5): 502-7.
21. 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
22. A randomized, double blind, placebo-controlled multicenter trial comparing the effects of three doses of orally administered sodium oxybate with placebo for the treatment of narcolepsy. *Sleep* 2002; 25(1): 42-9.
23. Black, J., Houghton, W. C. Sodium oxybate improves excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Sleep* 2006; 29(7): 939-46.
24. 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.

25. Bioprojet, clinicaltrials.gov. 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
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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: 06.01.2020]. 2016
30. 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.
31. American Academy of Sleep Medicine, International classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and coding manual. [Aufgerufen am: 05.03.2019]. 2001
32. 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.
33. 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.
34. Johns, M. Rethinking the assessment of sleepiness. *Sleep Med Rev* 1998; 2(1): 3-15.
35. Johns, M., Hocking, B. Daytime sleepiness and sleep habits of Australian workers. *Sleep* 1997; 20(10): 844-9.

36. 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.
37. Johns, M. W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14(6): 540-5.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Rodenbeck, A. Manual der American Academy of Sleep Medicine. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin* 2013; 17(2): 122-130.
42. 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
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. 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.
45. 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.
46. 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.

47. 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.
48. 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.
49. Luca, G., Haba-Rubio, J., Dauvilliers, Y., Lammers, G. J., Overeem, S. et al. Clinical, polysomnographic and genome-wide association analyses of narcolepsy with cataplexy: a European Narcolepsy Network study. *J Sleep Res* 2013; 22(5): 482-95.
50. Ruoff, C., Rye, D. The ICSD-3 and DSM-5 guidelines for diagnosing narcolepsy: clinical relevance and practicality. *Curr Med Res Opin* 2016; 32(10): 1611-1622.
51. Mayer, G., Kotterba, S. Narkolepsie - Diagnose und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt* 2001; Jg. 98(Heft 5): A249-A254.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.

57. Weaver, T., Crosby, R., Bron, M., Menno, D., Mathias, S., Using Multiple Anchor-based And Distribution-based Estimates To Determine The Minimal Important Difference (MID) For The FOSQ-10 [Aufgerufen am: 15.01.2020]. 2018
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. Teixeira, V. G., Faccenda, J. F., Douglas, N. J. Functional status in patients with narcolepsy. *Sleep Med* 2004; 5(5): 477-83.
63. 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.
64. Vignatelli, L., D'Alessandro, R., Candelise, L. Antidepressant drugs for narcolepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(1): CD003724.
65. 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.
66. 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: 07.01.2020]. 2019
67. 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.

68. 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.
69. Rabin, R., de Charro, F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med* 2001; 33(5): 337-43.
70. 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.
71. DerSimonian, R., Laird, N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-88.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. Hozo, S. P., Djulbegovic, B., Hozo, I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol* 2005; 5: 13.
77. 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
78. Jazz Pharmaceuticals Inc. , Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Euctr, [EUCTR2014-005487-15-NL](https://www.euctr.eu/number/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

79. 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.

80. 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.

81. 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

82. 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

83. 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://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005487-15-DE>, [Aufgerufen am: 19.02.2020]. 2015

84. 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

85. 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

86. 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

87. 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.

88. Hays, R. D., Morales, L. S. The RAND-36 measure of health-related quality of life. *Ann Med* 2001; 33(5): 350-7.

89. Orphan Medical, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). [clinicaltrials.gov. NCT00049803 Safety and Efficacy of Xyrem Oral Solution \(Sodium Oxybate\) Compared With Placebo in Narcoleptic Patients.](https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02013003/full) URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02013003/full>, [Aufgerufen am: 23.04.2020]. 2002

90. 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.](https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01509424/full) URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01509424/full>, [Aufgerufen am: 23.04.2020]. 2003

91. Bogan, R., Swick, T., Mamelak, M., Kovacevic-Ristanovic, R., Lai, C. et al. Evaluation of Quality of Life in Patients With Narcolepsy Treated With Sodium Oxybate: Use of the 36-Item Short-Form Health Survey in a Clinical Trial. *Neurol Ther* 2016; 5(2): 203-213.

92. Weaver, T. E., Cuellar, N. A randomized trial evaluating the effectiveness of sodium oxybate therapy on quality of life in narcolepsy. *Sleep* 2006; 29(9): 1189-94.

93. Orphan Medical, [clinicaltrials.gov. Studienregistereintrag NCT00049803: Safety and Efficacy of Xyrem Oral Solution \(Sodium Oxybate\) Compared With Placebo in Narcoleptic Patients.](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00049803?term=NCT00049803&draw=2&rank=1) URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00049803?term=NCT00049803&draw=2&rank=1>, [Aufgerufen am: 18.02.2020]. 2002

94. Orphan Medical, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Studienregistereintrag NCT00049803: Safety and Efficacy of Xyrem Oral Solution (Sodium Oxybate) Compared With Placebo in Narcoleptic Patients. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00049803>, [Aufgerufen am: 18.02.2020]. 2002

95. 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: 18.02.2020]. 2011

96. 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: 18.02.2020]. 2017

97. 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_base_line.htm, [Aufgerufen am: 10.03.2020]. 2011

98. Alshaikh, M. K., Tricco, A. C., Tashkandi, M., Mamdani, M., Straus, S. E. et al. Sodium oxybate for narcolepsy with cataplexy: systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2012; 8(4): 451-8.

99. Orphan Medical, clinicaltrials.gov. Studienregistereintrag NCT00049803 Safety and Efficacy of Xyrem Oral Solution (Sodium Oxybate) Compared With Placebo in Narcoleptic Patients. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00049803>, [Aufgerufen am: 18.02.2020]. 2005

100. 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

101. 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: 19.02.2020]. 2015

102. 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

103. 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

104. 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.

105. 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: 15.02.2020]. 2017

106. 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: 15.02.2020]. 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

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

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 entspricht der Recherche unter Anhang 4-A1.

RCT für den indirekten mit der zVT Natriumoxybat

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	ProQuest Dialog	
Datum der Suche	23.04.2020	
Zeitsegment	Keine zeitliche Begrenzung	
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	(MESH.EXACT.EXPLODE("Sodium Oxybate")) OR (ti,ab("sodium oxybate")) OR ti,ab("sxb") OR ti,ab("xyrem") OR (ti,ab("gamma hydroxybutyric acid")) OR ti,ab("ghb")	3540
2	(MESH.EXACT("Narcolepsy") OR ti,ab(narcolepsy))	5207
3	ti,ab(cataplexy) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Cataplexy")	1976
4	(ti,ab("narcolepsy type 1")) OR ti,ab("nt1")	524
5	S3 OR S4	2415
6	S2 OR S5	5777
7	ti,ab(placebo*) OR MESH.EXACT("Placebos")	226273
8	S1 AND S7	129
9	S6 AND S8	48
10	MESH.EXACT.EXPLODE("Adult") OR ti,ab(adul*)	7742068
11	S9 AND S10	38
12	((DTYPE("randomized controlled trial")))	504723
13	((ti,ab(randomised OR randomized)))	611555
14	(MESH.EXACT("Placebos") OR ti,ab(placebo*))	226273
15	(MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("Humans"))	4693101
16	S12 OR S13 OR S14	883727
17	S16 NOT S15	842513
18	S11 AND S17	38

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	ProQuest Dialog	
Datum der Suche	23.04.2020	
Zeitsegment	Keine zeitliche Begrenzung	
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
19	(EMB.EXACT.EXPLODE("oxybate sodium")) OR (ti,ab("sodium oxybate")) OR ti,ab("sxb") OR (ti,ab("gamma hydroxybutyric acid")) OR ti,ab("ghb") OR ti,ab("xyrem")	5077
20	(ti,ab(cataplexy) OR EMB.EXACT("cataplexy"))	3994
21	ti,ab(narcolepsy) OR EMB.EXACT("narcolepsy")	10127
22	S20 OR S21	10630
23	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo") OR ti,ab(placebo*)	460642
24	S19 AND S23	423
25	S22 AND S24	193
26	EMB.EXACT.EXPLODE("adult") OR ti,ab(adul*)	9383208
27	S25 AND S26	80
28	((pub(random*) OR ab(random*) OR ti(random*)))	1534029
29	((pub(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*) OR ti(double NEAR/1 blind*)))	213570
30	ti,ab(placebo*)	311238
31	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	387915
32	S28 OR S29 OR S30 OR S31	1799274
33	S32 AND S27	80
34	S18 OR S33	118
35	S18 OR S33	85*

* 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 Begrenzung	
Suchfilter	Keine Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Narcolepsy] explode all trees	155
2	("narcolepsy"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	469
3	MeSH descriptor: [Cataplexy] explode all trees	42
4	("cataplexy"):ti,ab,kw	197
5	(narcolepsy type 1):ti,ab,kw OR (NT1): ti, ab, kw	63
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	491
7	("sodium oxybate"):ti,ab,kw OR ("Xyrem"):ti,ab,kw OR ("sxb"):ti,ab,kw OR (gamma-hydroxybutyric acid):ti,ab,kw OR (GHB):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	411
8	MeSH descriptor: [Sodium Oxybate] explode all trees	117
9	#7 OR #8	411
10	MeSH descriptor: [Placebos] explode all trees	23807
11	("placebo"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	300334
12	#9 AND (#10 OR #11)	222
13	#6 AND #12 in Trials	98

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 an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ 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 entspricht der Recherche unter Anhang 4-B1.

Suche nach Studien mit der zVT Natriumoxybat

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	18.02.2020
Suchstrategie	(Narcolepsy) [Condition] AND Sodium oxybate OR xyrem OR SXB OR gamma-hydroxybutyrate OR GHB [OTHER TERMS]
Treffer	12

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	18.02.2020
Suchstrategie	(Narcolepsy) [Condition] (Sodium oxybate OR xyrem OR SXB OR gamma-hydroxybutyrate OR GHB) [Intervention] AND ALL [Recruitment Status]
Treffer	32 Einträge für 15 Studien

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	18.02.2020
Suchstrategie	(Narcolepsy) AND (Sodium oxybate OR xyrem OR SXB OR gamma-hydroxybutyrate OR GHB)
Treffer	9

Studienregister	AMIS Arzneimittel-Informationssystem
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	18.02.2020
Suchstrategie	?narcolepsy?(therapeutic area) AND (?sodium oxybate? (Textfelder) OR ?sodium oxybate? (Active substance) OR ?sodium oxybate??(Product name/code) OR ?502-85-2? (CAS-number) OR ?xyrem? (Product name/code) OR ?xyrem? (Textfelder) OR ?gamma-hydroxybutyrate? (Textfelder) OR ?ghb? (Textfelder)
Treffer	8

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	Ausschlussgrund
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. <i>Neuropsychopharmacology</i> 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. <i>Sleep</i> . 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. <i>Sleep</i> . 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. <i>Sleep medicine</i> 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. <i>Sleep medicine</i> 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. <i>Sleep</i> 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. <i>Journal of sleep research</i> 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). <i>Journal of Sleep Research</i> 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). <i>Neurology</i> 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. <i>Sleep</i> 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. <i>Sleep</i> 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. <i>Sleep Medicine</i> 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. <i>Annals of Neurology</i> 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. <i>Sleep</i> 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 Natriumoxybat für indirekte Vergleiche

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
1	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. <i>Sleep Medicine</i> 2017; 38: 92-95.	A4
2	Steffen, A. D., Lai, C., Weaver, T. E. Criteria for gauging response to sodium oxybate for narcolepsy. <i>Journal of sleep research</i> 2018; 27(4): e12628.	A4
3	Steffen, A. D., Lai, C., Weaver, T. E. Development of definition of responder to narcolepsy treatment. <i>Sleep</i> 2014; 37: A361.	A7
4	Roth, T., Dauvilliers, Y., Guinta, D., Alvarez-Horine, S., Dynin, E. et al. Effect of sodium oxybate on disrupted nighttime sleep in patients with narcolepsy. <i>Journal of sleep research</i> 2017; 26(4): 407-414.	A4
5	Roth, T., Black, J., Dauvilliers, Y., Skowronski, R., Steininger, T. et al. Effect of sodium oxybate on sleep stage shifts and sleep quality in patients with narcolepsy. <i>Sleep</i> . 2013; 36: A255-A256.	A7
6	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. <i>Sleep medicine</i> 2017; 40: 53-57.	A4

7	Bogan, R. K., Swick, T. J., Mamelak, M., Ristanovic, R., Lai, C. et al. Evaluation of quality-of-life in patients with narcolepsy treated with sodium oxybate using the 36-item short-form health survey. <i>Annals of neurology</i> 2015; 78: S11	A7
8	Lammers, G. J., Arends, J., Declerck, A. C., Ferrari, M. D., Schouwink, G. et al. Gammahydroxybutyrate and narcolepsy: a double-blind placebo-controlled study. <i>Sleep</i> 1993; 16(3): 216-20.	A6
9	Hussain, A. M., Bujanover, S., Ryan, B., Scheckner, B., Black, J. et al. Incidence and duration of common, earlyonset, treatment-emergent adverse events occurring during two randomized, placebocontrolled, phase 3 studies of sodium oxybate for the treatment of excessive sleepiness in patients with narcolepsy. <i>Sleep</i> 2017; 40: A241-	A7
10	Boscolo-Berto, R., Viel, G., Montagnese, S., Raduazzo, D. I., Ferrara, S. D. et al. Narcolepsy and effectiveness of gamma-hydroxybutyrate (GHB): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Sleep medicine reviews</i> 2012; 16(5): 431-43.	A5
11	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. <i>Sleep medicine</i> 2009; 10(8): 829-835.	A4
12	Black, J., Pardi, D., Hornfeldt, C. S., Inhaber, N. The nightly use of sodium oxybate is associated with a reduction in nocturnal sleep disruption: a double-blind, placebo-controlled study in patients with narcolepsy. <i>Journal of clinical sleep medicine</i> 2010; 6(6): 596-602.	A4
13	A randomized, double blind, placebo-controlled multicenter trial comparing the effects of three doses of orally administered sodium oxybate with placebo for the treatment of narcolepsy. <i>Sleep</i> 2002; 25(1): 42-49.	A6
14	Black, J., Bassetti, C., Bogan, R. K., Lai, C., Swick, T. J. Sodium oxybate (SXB) treatment in patients with narcolepsy stratified by the presence of cataplexy: retrospective subgroup analysis of a randomized clinical trial. <i>Annals of neurology</i> 2015; 78: S114-S115.	A7
15	Alshaikh, M. K., Tricco, A. C., Tashkandi, M., Mamdani, M., Straus, S. E. et al. Sodium oxybate for narcolepsy with cataplexy: systematic review and meta-analysis. <i>Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine</i> 2012; 8(4): 451-8.	A5
16	Bogan, R. K., Roth, T., Schwartz, J., Miloslavsky, M. Sodium oxybate for the treatment of excessive daytime sleepiness and cataplexy in patients with narcolepsy: time to response. <i>Journal of sleep research</i> . 2014; 23: 33.	A6
17	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. <i>Sleep</i> . 2015; 38: A267.	A7
18	Bogan, R. K., Roth, T., Schwartz, J., Miloslavsky, M., Scharf, M. Time to response with sodium oxybate for the treatment of excessive daytime sleepiness (EDS) and cataplexy in patients with narcolepsy. <i>Sleep</i> 2014; 37: A233.	A7
19	Bogan, R. K., Roth, T., Schwartz, J., Miloslavsky, M. Time to response with sodium oxybate for the treatment of excessive daytime sleepiness and cataplexy in patients with narcolepsy. <i>Journal of clinical sleep medicine</i> 2015; 11(4): 427-432.	A7
20	Villa, K., Bogan, R., Swick, T., Mamelak, M., Ristanovic, R. et al. Use of the 36-item short-form health survey in a clinical trial: evaluation of quality-of-life in patients with narcolepsy with cataplexy treated with sodium oxybate. <i>Journal of managed care and specialty pharmacy</i> . Conference: 27th annual meeting and expo	A7

	of the academy of managed care pharmacy, AMCP 2015. United states 2015; 21(4- a SUPPL.): S43-S44.	
--	--	--

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
ClinicalTrials.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)
ClinicalTrials.gov			
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-phenylpropylcarbamate hydrochloride] in the Treatment of Excessive Sleepiness in Subjects with Obstructive Sleep Apnea (OSA)	A1
----	----------------	--	----

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die Suche nach RCT mit dem zbAM Solriamfetol für indirekte Vergleiche entspricht der Suche wie in Anhang 4-D1.

Suche nach RCT mit der zVT Natriumoxybat

Register	Trefferanzahl (Anhang 4-B)	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	12	10	2
WHO-ICTRP	15	13	2
EU-CTR	9	9	0
PharmNet.Bund	8	8	0
Suchportal der EMA	0	0	0
Summe	44	40	4

Tabelle 4.6-2: Im Zuge der Registersuche ausgeschlossene Studien zu Natriumoxybat

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
Clinical Trials			
1	Trial of Xyrem® (Sodium Oxybate) for the Treatment of Narcolepsy	NCT00132873	A3
2	Xyrem and Brain Dopamine in Narcolepsy	NCT02637076	A7
3	A Multicenter Study of the Efficacy and Safety of Xyrem With an Open- Label Pharmacokinetic Evaluation and Safety Extension in Pediatric Subjects With Narcolepsy With Cataplexy	NCT02221869	A1
4	Exploratory Clinical Study to Evaluate Sodium Oxybate (Xyrem) on Potential Endocrine Changes	NCT00345800	A2

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

5	Once nightly sodium Oxybate for Treatment of Excessive Daytime Sleepiness and Cataplexy in Narcolepsy	NCT02720744	A7
6	Patient Narcoleptic Treated With BF2.649 (Pitolisant) in add-on to Sodium Oxybate (HARMONY IV)	NCT01789398	A2
7	Observational Study to Evaluate Risks of Side Effects, Drug Abuse and Dependence in Patients Who Received Xyrem Â® on Prescription	NCT00244465	A3
8	Evaluation of the Efficacy of Sodium Oxybate (XyremÂ®) in Treatment of Post-traumatic Narcolepsy and Post-traumatic Hypersomnia	NCT03626727	A1
9	A Phase 1, Single Dose Study of JZP-386 to Evaluate Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics	NCT02215499	A2
10	Effects of BF2.649 in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy.	NCT01638403	A2
EU-CTR			
11	A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized-Withdrawal, Multicenter Study of the Efficacy and Safety of JZP-258 in Subjects with Narcolepsy with Cataplexy	2016-000426-20	A2
12	A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized-Withdrawal, Multicenter Study of the Efficacy and Safety of Xyrem with an Open- Label Pharmacokinetic Evaluation and Safety Extension in Pediatric Su...	2014-001389-93	A1
13	A comparative, open label, randomized, 2 periods, 2 sequence crossover study to assess the relative bioavailability of sodium oxybate for extended release oral suspension (FT218) formulation (singl...	2016-004342-28	A1
14	Single center, therapeutic exploratory clinical trial to evaluate the safety of sodium oxybate (Xyrem) 500 mg/mL oral solution on potential endocrine changes at currently labeled therapeutic dose r...	2005-004417-15	A3
15	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	A3
16	A Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Withdrawal, Multicenter Study of the Efficacy and Safety of JZP-258 in the Treatment of Idiopathic Hypersomnia (IH) with an Open-label Safety Extension	2018-001311-79	A2
17	SAFETY AND EFFICACY OF THN102 ON SLEEPINESS IN NARCOLEPTIC PATIENTS	2015-005035-41	A2
18	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	A2

19	A Double-blind, Randomized, Placebo Controlled, Two Arm Multi-center Study to Assess the Efficacy and Safety of a Once Nightly Formulation of Sodium Oxybate for Extended-Release Oral Suspension (FT...	2016-000359-29	A2
WHO ICTRP			
20	A phase 1, randomized, open-label, single-center, pilot study to evaluate the food effect and pharmacokinetics of single oral doses of XW10172 and sodium oxybate in healthy adult subjects	ACTRN12619000962134	A1
21	Evaluation of the Efficacy of Sodium Oxybate (Xyrem®) in Treatment of Post-traumatic Narcolepsy and Post-traumatic Hypersomnia	NCT03626727	A1
22	A study to compare the absorption into the body of the drug sodium oxybate in FT218 in comparison to the currently marketed product Xyrem®.	EUCTR2016-004342-28-NL	A5
23,24	A study to test whether Sodium Oxybate for Extended Release Oral Suspension (FT218) is safe and treats Excessive Daytime Sleepiness and Catalexy in subjects with Narcolepsy.	EUCTR2016-000359-29-DE; EUCTR2016-000359-29-NL	A2
25	Study of the Effect of JZP-258 in Patients with Cataplexy and Narcolepsy	EUCTR2016-000426-20-GB	A2
26	Once nightly Sodium Oxybate for Treatment of Excessive Daytime Sleepiness and Cataplexy in Narcolepsy	NCT02720744	A2
27	Xyrem and Brain Dopamine in Narcolepsy	NCT02637076	A7
28	Study of the Efficacy and Safety of Xyrem in Pediatric Subjects with Narcolepsy with Cataplexy	EUCTR2014-001389-93-FI	A1
29	A Phase 1, Single Dose Study of JZP-386 to Evaluate Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics	NCT02215499	A2
30	A Multicenter Study of the Efficacy and Safety of Xyrem With an Open- Label Pharmacokinetic Evaluation and Safety Extension in Pediatric Subjects With Narcolepsy With Cataplexy	NCT02221869	A1
31	Single center, therapeutic exploratory clinical trial to evaluate the safety of sodium oxybate (Xyrem) 500 mg/mL oral solution on potential endocrine changes at currently labeled therapeutic dose regimens (4.5 g/day divided into two equal doses) during twelve weeks of treatment of cataplexy in adult patients with narcolepsy	EUCTR2005-004417-15-BE	A4
32	Trial of Xyrem® (Sodium Oxybate) for the Treatment of Narcolepsy	NCT00132873	A5
PharmNet Bund			
33	A Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Withdrawal, Multicenter Study of the Efficacy and Safety of JZP-258 in the Treatment of Idiopathic Hypersomnia (IH) with an Open-label Safety Extension	2018-001311-79	A1
34	A Double-blind, Randomized, Placebo Controlled, Two Arm Multi-center Study to Assess the Efficacy and	2016-000359-29	A3

	Safety of a Once Nightly Formulation of Sodium Oxybate for Extended-Release Oral Suspension (FT218) for the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness and Cataplexy in Subjects with Narcolepsy		
35	A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized-Withdrawal, Multicenter Study of the Efficacy and Safety of JZP-258 in Subjects with Narcolepsy with Cataplexy	2016-000426-20	A2
36	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 (EDS) DURING 8 WEEKS.	2011-000084-27	A3
37	randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of 4 dose regimens of SMO.IR, an oral solid formulation of sodium oxybate, in the maintenance of alcohol abstinence in recently abstinent alcohol-dependent patients	2011-000575-14	A1
38	A Long-Term, Open-Label Safety and Efficacy Study of Xyrem (sodium oxybate) in Subjects with Fibromyalgia	2006-006291-38	A1
39	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Safety and Efficacy Study of Xyrem® (sodium oxybate) in Subjects with Fibromyalgia	2006-006075-20	A1
40	Efficacy and safety of insulin glulisine compared with insulin lispro in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a 26-week, multicenter, open, parallel clinical trial	2004-000616-70	A2

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 0 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4.6-3 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 4.6-3 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 14-002

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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	<p>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.</p> <p>Protokoll Amendment 1</p> <p>Das Protokoll-Amendment 1 wurde am 18. Februar 2015 vor Studienstart vervollständigt und ist daher nicht beschrieben.</p> <p>Protokoll Amendment 2 (Version 10. September 2015)</p>

		<p>Als Reaktion auf das Feedback der FDA wurden Änderungen an den Ein- und Ausschlusskriterien vorgenommen, um die Patientenpopulation zu erweitern.</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Das maximale Alter wurde von 70 Jahren auf einschließlich 75 Jahre erhöht <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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: <ul style="list-style-type: none"> 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. <p>Allgemeines:</p> <p>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.</p> <p>Zusammengefasst wurden Änderungen an den Abschnitten Synopse (Ein- und Ausschlusskriterien), 4.2, 4.3, 6.14.3, 7, Appendix 2 und Appendix 7 vorgenommen.</p> <p>Protokoll Amendment 3 (Version 8. Februar 2016)</p>
--	--	---

		<p>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.</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 $<40 \text{ kg/m}^2$ auf $<45 \text{ kg/m}^2$ 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. Adipositas ist eine gut charakterisierte Komorbidität der Narkolepsie, und diese Veränderung ermöglichte die Aufnahme einer repräsentativen Patientenpopulation mit minimaler Änderung des Beteiligungsrisikos. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <ul style="list-style-type: none"> 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
--	--	---

		<p>Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen ausgeschlossen wurden.</p> <p>Methoden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>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.</p> <p>Länder-spezifische Amendments</p> <p>Die Amendments 2FR, 3FR, 4FR, 5FR und 6FR waren länderspezifische Änderungen, die nur für klinische Zentren in Frankreich galten.</p> <p>Amendment 2FR (17. August 2015)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>Amendment 3FR (09. Oktober 2015)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Konsistent mit Änderung im Amendment 2 (10. September 2015) <p>Amendment 4FR (01. Dezember 2015)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeitraum für die Verfolgung einer Lebendgeburt als Ergebnis der Schwangerschaft während der Studie wurde von 6 Monaten auf mindestens 6 Monate geändert. <p>Amendment 5FR (11. März 2016)</p>
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> - Konsistent mit Änderungen im Amendment 3 (10. September 2015) <p>Amendment 6FR (01. Juni 2016)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 Medikamente (Buprenorphin, 3,4-Methylenedioxyamphetamin 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	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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-assoziiertes 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

		<p>pharmakokinetischen Bewertungen der Studie beeinträchtigen könnten, vorbehaltlich nach Urteil des Prüfarztes</p> <ol style="list-style-type: none"> 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
--	--	---

		<p>Testperson nach Ansicht des Prüfers mindestens 7 Tage vor dem Besuch der Baseline zu ihrem Kataplexie-Basiswert zurückgekehrt war</p> <ol style="list-style-type: none"> 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	<p>Die Studie wurde in 59 Zentren (50 in Nordamerika, 9 in Europa) in 6 Ländern (USA, Kanada, Finnland, Frankreich, Deutschland, Italien) durchgeführt.</p> <p>Jazz Pharmaceuticals entwickelte das Protokoll und übernahm die Studienaufsicht mit Unterstützung von verschiedenen CRO-Anbietern.</p> <p>Hauptprüfarzt: Michael Thorpy, M.D.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Interventionen:</p> <p>Jeweils verabreicht 1x täglich, orale Gabe über 12 Wochen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Arm A: 75 mg Solriamfetol - Arm B: 150 mg Solriamfetol (Einstellung mit 75 mg an Tag 1-3) - Arm C: 300 mg Solriamfetol (Einstellung mit 150 mg an Tag 1-3) - Arm D: Placebo <p>Zeitpunkt der Einnahme des Studienmedikamentes:</p> <p>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.</p> <p>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</p>

		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	<p>Primäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <p><u>Wirksamkeit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p><u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p><u>Pharmakokinetik:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>Weitere Zielkriterien:</p> <p><u>Funktionelles und Lebensqualität:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Funktionelle Ergebnisse des Schlaf-Fragebogens Kurzversion (FOSQ-10): Änderung der Gesamtpunktzahl von Basislinie bis Woche 1, Woche 4, Woche 8 und Woche 12

		<ul style="list-style-type: none"> - 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): <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>Erhebungszeitpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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)
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> - 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: <ul style="list-style-type: none"> 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	<p><u>Änderung der Zielkriterien</u></p> <p>Änderung der folgenden Endpunkte, die wie folgt im Originalprotokoll (Version 18. Dezember 2014) beschrieben wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>Modifizierte Beschreibung der Endpunkte mit folgendem Wortlaut:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>Die im Protokoll beschriebenen statistischen Analysen wurden aktualisiert, um das Feedback der FDA zu den zuvor geplanten Analysen zu integrieren.</p>

		<p><u>Behebung von technischen Problemen bei der Serum Billirubin-Messung</u></p> <p>Ein technisches Problem mit der Serum-Bilirubin-Messung wurde vom Labor ACM Global Laboratories berichtet. Zwischen dem 02. Januar und 21. November 2016 wurde eine positive proportionale Verzerrung der direkten Serum-Bilirubin-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-Bilirubin-Ausreißerwerte durch Jazz und INC (CRO) wurde die klinische Signifikanz der positiven Verzerrung als minimal bewertet.</p> <p><u>Ad hoc Änderung von zusammenfassenden Tabellen & Erstellung von zusammenfassenden Tabellen</u></p> <p>Nachträglich wurde folgende zusammenfassende Tabellen verändert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>Nachträglich wurde folgende zusammenfassende Tabellen erstellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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
--	--	---

		<p>Körpergewichts des Probanden bei jedem Post-Baseline-Besuch.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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	<p><u>Interimsanalysen:</u> Es wurden keine Zwischenanalysen geplant oder durchgeführt.</p> <p><u>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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).

		<p>Hypothesentests und Signifikanzlevel:</p> <p>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.</p> <p>Multiplizitäts-Thematik:</p> <p>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.</p> <div data-bbox="660 1010 1394 1503" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Figure 2: Multiplicity Strategy</p> <pre> graph TD A["MWT and ESS 300 mg vs. placebo; proceed to next test if both are significant at α=0.05"] --> B["PGIC 300 mg vs. placebo; proceed to next test if significant at α =0.05"] B --> C["MWT, ESS 150 mg vs. placebo; proceed to next test if both are significant at α=0.05"] C --> D["PGIC 150 mg vs. placebo; proceed to next test if significant at α=0.05"] D --> E["MWT, ESS 75 mg vs. placebo; proceed to next test if both are significant at α=0.05"] E --> F["PGIC 75 mg vs. placebo; use at α=0.05"] </pre> <p><small>α = alpha; ESS = Epworth Sleepiness Scale; MWT = Maintenance of Wakefulness Test; PGIC = Patient Global Impression of Change.</small></p> </div> <p>Abbildung 4.6-1: Multiplizitätsstrategie der Studie 14-002</p> <p>Analyse-Populationen:</p> <p>Safety-Population: alle Probanden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Diese Population wurde für die Sicherheitsbewertungen verwendet.</p> <p>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</p>
--	--	--

	<p>Wirksamkeitsendpunkt hatte, wurde dieser Proband aus der mITT-Population zur Bewertung dieses Endpunktes ausgeschlossen.</p> <p><u>Per-Protocol Population (PP-Population):</u> 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.</p> <p><u>PK-Population:</u> Probanden, die mindestens 1 Dosis JZP-110 erhielten und auswertbare PK-Daten für die PK-Analyse hatten.</p> <p>Analyse der Wirksamkeitsendpunkte: Alle Wirksamkeitsanalysen wurden mit der mITT-Population durchgeführt, sofern nicht anders angegeben.</p> <p><u>Analyse der ko-primären Endpunkte</u> Für die Analyse der ko-primären Wirksamkeitsendpunkte wurde das MMRM als primäre Analyseverfahren 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.</p> <p>Es wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die potenziellen Auswirkungen fehlender Daten zu testen und die Robustheit der primären Analyseverfahren 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 Analyseverfahren 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.</p> <p>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.</p> <p>Eine Sekundäranalyse der ko-primären Endpunkte auf Basis der PP-Population wurde ebenfalls mit dem gleichen statistischen Modell wie bei der Primäranalyse durchgeführt.</p> <p><u>Analyse der sekundären Endpunkte</u> 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%</p>
--	--

	<p>Konfidenzintervalle wurden für die Differenz in Prozent berechnet. Fehlende Daten in Woche 12 wurden mit Hilfe des LOCF berechnet.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Sicherheitsanalysen:</p> <p>Für die Safety-Population wurden Sicherheitsanalysen durchgeführt. Für diese Analysen wurden keine formalen statistischen Tests durchgeführt.</p> <p>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.</p> <p>Explorative Analysen:</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
--	--

		<p>Die Veränderung der Anzahl an Erwachsenen 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.</p> <p>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.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppen-Analysen:</p> <p>Explorative Analysen wurden für die wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte und die Sicherheits-Endpunkte in den folgenden Subgruppen vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Probanden mit oder ohne Kataplexie - Probanden nach Region (Nordamerika und Europa) - Probanden nach Land (z. B. USA, Kanada, Finnland, Frankreich, Deutschland, Italien) <p>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.</p> <p>Die Subgruppenanalyse der Sicherheitsendpunkte basierte auf der Safety-Population. Für diese Analysen wurden keine formalen statistischen Tests durchgeführt.</p> <p>Ad-hoc-Analyse:</p> <p>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.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Probanden mit Baseline MWT mittlere Schlaf-Latenzzeit > Median der MWT mittleren Schlafdauer Latenzzeit - Probanden mit Baseline MWT mittlere Schlaf-Latenz \leq Median von MWT mittlere Schlafdauer Latenzzeit - Probanden mit dem Gesamtergebnis von Baseline ESS \geq Median des Gesamtscore von ESS zu Baseline - Probanden mit Baseline ESS-Gesamtscore < Median des ESS-Gesamtscore zu Studienbeginn <p><u>Sensitivitätsanalysen; Umgang mit Dropouts und fehlenden Daten</u></p> <p>Um die potenziellen Auswirkungen fehlender Daten zu testen und die Robustheit der primären Analyse 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</p>

		<p>Imputations (MI)-Ansätze (Markov-Kette Monte Carlo [MCMC] und Regressionsmethode und Pattern Mixture Model mit Fehlwertmuster (Dropouts Pattern) Imputation).</p> <p>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.</p>
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	<p>a) Randomisierte Patienten (n = 239) 75 mg JZP-110: 59 150 mg JZP-110: 60 300 mg JZP-110: 60 Placebo: 60</p> <p>Safety Population (n = 236) 75 mg JZP-110: 59 150 mg JZP-110: 59 300 mg JZP-110: 59 Placebo: 59</p> <p>b) Per-Protocol-Population (n = 195) 75 mg JZP-110: 49 150 mg JZP-110: 51 300 mg JZP-110: 43 Placebo: 52</p> <p>c) mITT-Population (n = 231) 75 mg JZP-110: 59 150 mg JZP-110: 55 300 mg JZP-110: 59 Placebo: 58</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>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.</p> <p>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.</p>

		<p><u>Gruppe 75 mg JZP-110:</u> 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)</p> <p>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.</p> <p><u>Gruppe 150 mg JZP-110:</u> Studienabbruch gesamt: (n = 8); Gründe: Fehlende Wirksamkeit (n = 1), Nebenwirkungen (n = 4), Widerruf der Einwilligung (n = 1), andere Gründe (n = 1)</p> <p><u>Gruppe 300 mg JZP-110:</u> 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).</p> <p><u>Gruppe Placebo:</u> 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).</p> <p>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)</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme	<p><u>Studienzeitraum:</u> Studieneinschluss: 19.05.2015 – 14.02.2017 Behandlung: 19.05.2015 – 14.02.2017</p>

	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

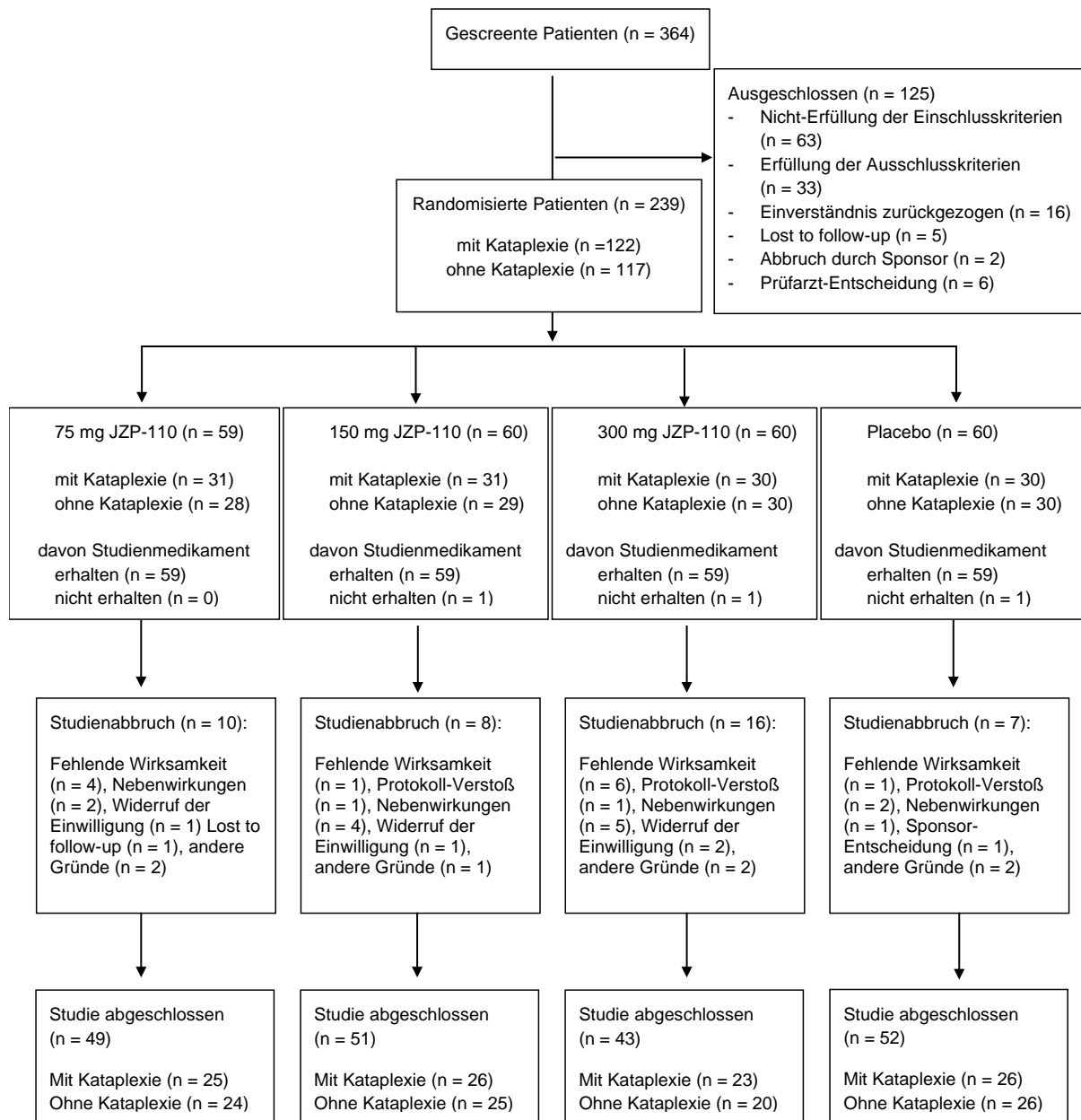


Abbildung 4.6-2: Patientenfluss in der Studie 14-002 nach CONSORT 2010

Tabelle 4.6-4 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie OMC-SXB-22

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere 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 Natriumoxybat; 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	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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)

		<p>25. Bestehendes Schlafapnoe Syndrom mit AI > 10 pro Stunde oder AHI > 15 pro Stunde oder andere Gründe oder Erkrankungen, worauf die EDS zurückzuführen ist</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>28. Bestehende psychiatrische 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</p> <p>29. Nach DSM-IV Kriterien aktuelle oder innerhalb des letzten Jahres bestehende Vorgeschichte von Drogenkonsum (einschließlich Alkoholmissbrauch)</p> <p>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 Arrhythmien zeigen, welche größer als ein Atrioventrikulärer Block 1. Grades sind oder eine Vorgeschichte eines Mykardinfarkts innerhalb der letzten 6 Monate</p> <p>31. Ausüben einer Tätigkeit, welche eine variable Schichtarbeit oder routinemäßige Nachtschicht erfordert</p> <p>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</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wurde in 44 Zentren in den Ländern USA, Kanada, Tschechien, Frankreich, Deutschland, Niederlande, Schweiz und UK durchgeführt.</p> <p>Dies war eine von der Industrie unterstützte Studie von Jazz Pharmaceuticals.</p> <p>Hauptprüfarzt: Yanping Zheng, M.D., Jazz Pharmaceuticals, Inc</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Interventionen:</p> <p>Jeweils verabreicht 1x täglich, orale Gabe über 12 Wochen</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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

		<ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>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.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - MWT (Maintenance of Wakefulness Test): Veränderung im 20 min MWT von Visite 3 (Baseline) zu Visite 5 (Woche 8) <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <p><u>Wirksamkeit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bewertungen wurden an Visite 1 und 5 durchgeführt <ul style="list-style-type: none"> o Körperliche Untersuchung o Vitalzeichen o Laborparameter (hämatologische und klinisch chemische Untersuchungen eingeschlossen) o EKG - -Adverse Events wurden während der gesamten Studie erhoben <p>Erhebungszeitpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - MWT: Visite 2, 3, 4 und 5 - ESS: Visite 2, 3, 4 und 5 - CGI-c/CGI-s: Visite 3 und 5

		<ul style="list-style-type: none"> - 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	<ul style="list-style-type: none"> d) Ja e) Ja f) Ja <p>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,</p>

	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	<p>Analyse-Populationen</p> <p>Safety-Population: Alle Probanden, welche mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten</p> <p>ITT-Population: Alle Probanden die mindestens eine Dosis doppelverblindete Studienmedikation erhielten und Baseline-Daten zu Visite 3 (Baseline) und Wirksamkeitsdaten zu Visite 4 und/oder 5 lieferten.</p> <p>Wirksamkeitsendpunkte</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Sicherheitsanalysen:</p> <p>Für die Safety-Population wurden Sicherheitsanalysen durchgeführt. Für diese Analysen wurden keine formalen statistischen Tests durchgeführt.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb einer Behandlungsgruppe zusammengefasst und die Inzidenz wurde mittels Fisher's Exact Test verglichen.</p> <p>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</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Post-hoc Analysen</p> <p>Die Analyse der Probanden mit und ohne Kataplexie wurde als post-hoc Analyse für die wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte und die Sicherheits-Endpunkte durchgeführt.</p> <p>Die Subgruppenanalysen der Wirksamkeitsendpunkte basierten auf der ITT-Population.</p> <p>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</p>

		<p>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.</p> <p>Alle Analysen erfolgten mit SAS Version 9.3.</p> <p>Das Sicherheitsprofil wurde basierend auf der Inzidenz der UEs für die Population der Probanden mit und ohne Kataplexie untersucht.</p>
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	<p>a) Randomisierte Patienten (n = 231)</p> <p>Placebo für Natriumoxybat + Placebo für Modafinil: 56 Natriumoxybat + Placebo für Modafinil: 55 Modafinil + Placebo für Natriumoxybat: 63 Natriumoxybat + Modafinil: 57</p> <p>b) Safety Population (n = 231)</p> <p>Placebo für Natriumoxybat + Placebo für Modafinil: 56 Natriumoxybat + Placebo für Modafinil: 55 Modafinil + Placebo für Natriumoxybat: 63 Natriumoxybat + Modafinil: 57</p> <p>c) ITT-Population (n = 222)</p> <p>Placebo für Natriumoxybat + Placebo für Modafinil: 55 Natriumoxybat + Placebo für Modafinil: 50 Modafinil + Placebo für Natriumoxybat: 63 Natriumoxybat + Modafinil: 54</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Ausschluss aus der Safety-Population: n = 0 Alle Patienten, die randomisiert wurden erhielten mind. eine Dosis der Studienmedikation; kein Proband wurde ausgeschlossen</p> <p>Ausschluss aus der ITT-Population: n = 11 Insgesamt wurden 11 Probanden aus der ITT-Population ausgeschlossen.</p> <p>21 Probanden brachen die Studie ab (Gründe siehe Abbildung 4.6-3)</p>

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.		

CONSORT 2010 Flow Diagram OMC-SXB-22

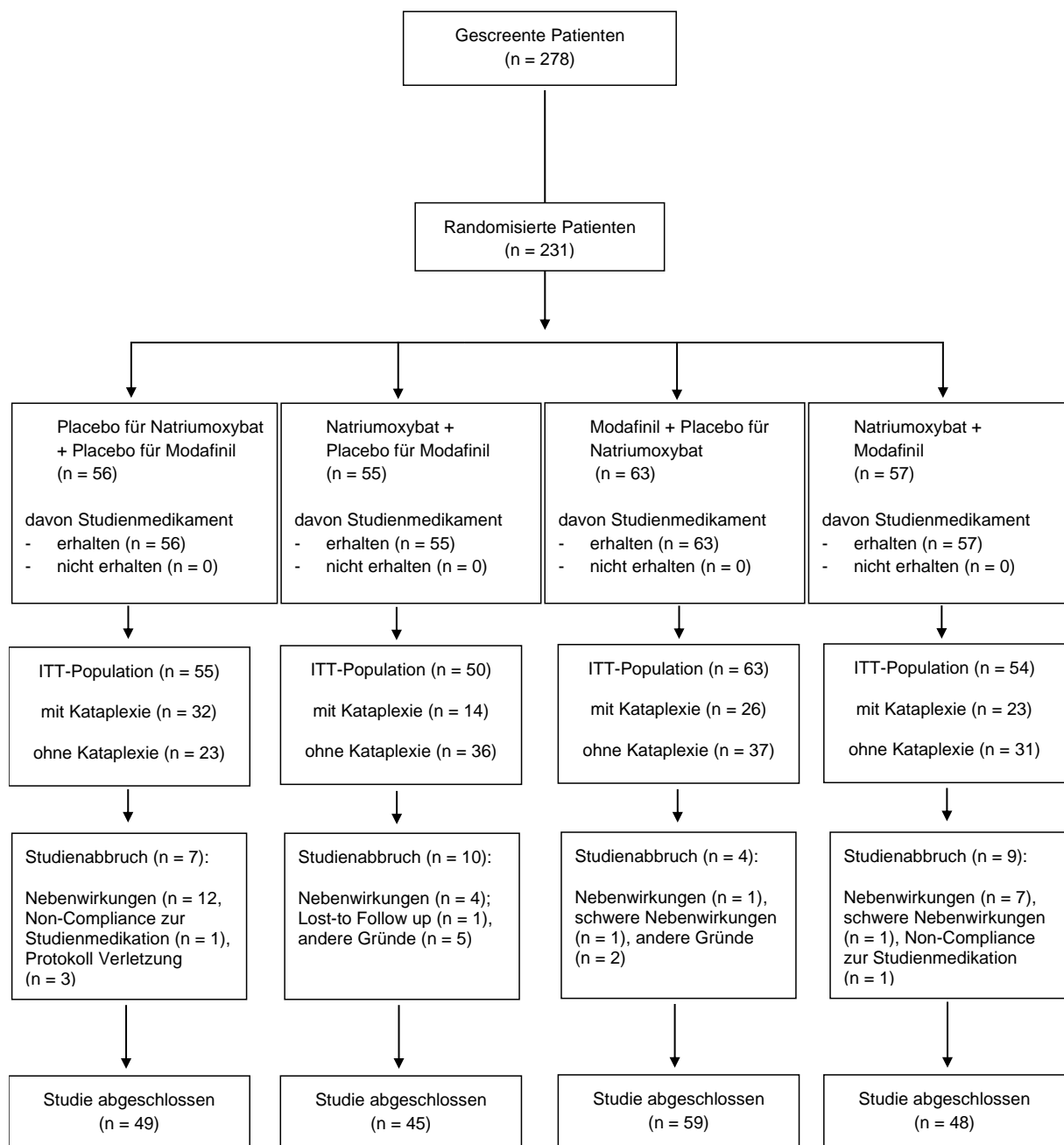


Abbildung 4.6-3: Patientenfluss in der Studie OMC-SXB-22 nach CONSORT 2010

Tabelle 4.6-5 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie OMC-SXB-15

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beurteilung der Wirksamkeit von Natriumoxybat zur Behandlung von Narkolepsie mit dem Schwerpunkt exzessiver Tagesschläfrigkeit <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beurteilung der Wirkung der nächtlichen Verabreichung von Natriumoxybat auf die Kataplexie
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 (4,5 g, 6 g oder 9 g Natriumoxybat, Placebo)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht berichtet
4	Probanden / Patienten	228
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 17. Unterzeichnete und vor Beginn der Studie datierte Einverständniserklärung 18. Bereitschaft und in der Lage, die gesamte Studie nach Studienprotokoll durchzuführen 19. 16 Jahre oder älter 20. eine Diagnose der Narkolepsie (basierend auf einer Polysomnografie und MSLT) innerhalb der letzten 5 Jahre 21. laufende Symptome der Narkolepsie einschließlich EDS, Kataplexie und wiederkehrende Einschlafattacken die während der letzten drei Monate fast täglich auftraten 22. Evidenz der ausreichenden Unterstützung über die Dauer der Studie (inklusive Transport zu der Studie) 23. Bereitschaft, um nach Ermessen des Arztes, auf das Autofahren oder das Bedienen schwerer Maschinen zu verzichten 24. Anwendung einer medizinisch akzeptablen Verhütungsmethode (falls nicht chirurgisch steril oder postmenopausal) <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 33. Einnahme von Natriumoxybat oder jeglicher anderen, zu untersuchenden Substanz innerhalb der letzten 30 Tage vor Studienbeginn 34. Diagnose einer Schlafapnoe oder eines jeglichen Grundes, welcher für das Auftreten der EDS verantwortlich ist 35. Einnahme von Hypnotika, Anxiolytika, sedierenden Antihistaminika, Antikonvulsiva oder Clonidin zu Beginn der Baseline Periode

		<p>36. Bestehen jeglicher labilen Krankheit, welche eine Gefahr für den Patienten oder die Studienziele darstellt</p> <p>37. bestehender oder kürzlich bestehender Drogenmissbrauch</p> <p>38. Bestehender Serumkreatinin von mehr 2,0 mg/dL; krankhafter Leberfunktionstest (mehr als das Doppelte des oberen Grenzwerts); erhöhtes Serumbilirubin (mehr als 1,5x des oberen Grenzwertes); ECG Werte vor der Studie, die klinisch signifikante Arrhythmien zeigen, oder eine Vorgeschichte eines Myokardinfarkts innerhalb der letzten 6 Monate</p> <p>39. Ausüben einer Tätigkeit, welche eine variable Schichtarbeit oder routinemäßige Nachtschicht erfordert</p> <p>40. Vorgeschichte eines Krampfleidens, eines Kopftraumas oder einer früheren, invasiven intrakraniellen Operation</p> <p>41. Patienten, welche zu Visite 2 im PSG einen AI > 10 oder einen AHI > 15 pro Stunde aufwiesen, wurden aus der Studie ausgeschlossen</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wurde in 42 Zentren (in USA, Kanada und Europa (Großbritannien, Deutschland, Frankreich, Schweiz, Niederlande und Tschechien)) durchgeführt.</p> <p>Die Studie wurde von Mitgliedern der Xyrem® International Study Gruppe durchgeführt und von Orphan Medical Inc gesponsert. Studienleiter: Harry N Cook, MBA</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Interventionen:</p> <p>Jeweils verabreicht 1x täglich, orale Gabe über 12 Wochen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Arm A: Placebo - Arm B: 4,5 mg Natriumoxybat - Arm C: 6 g Natriumoxybat - Arm D: 9 g Natriumoxybat <p>Zeitpunkt der Einnahme des Studienmedikamentes:</p> <p>Die Probanden wurden angewiesen die tägliche Dosis in zwei gleich große Dosen aufzuteilen. Die erste Dosis musste im Bett unmittelbar vor dem Schlafen und die zweite Dosis 2,5 bis 4 Stunden später eingenommen werden. Patienten waren angehalten, sich einen Wecker zu stellen, um die Einnahme der zweiten Dosis zu gewährleisten.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ESS: Veränderung zu Woche 8 - CGIc: Anteil an Probanden mit starker und sehr starker Verbesserung zu Woche 8 <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 40-minütiger MWT (Maintenance of Wakefulness Test): Veränderung zu Woche 8 - FOSQ-10 - Veränderung der % medianen wöchentlichen Anzahl an Kataplexie-Attacken zu Visite 2,5,6,7 (Tagebuch) - REM-bezogene Narkolepsie Symptome (Hypnagoge Halluzinationen und Schlafparalyse) - Schlafphasen mittels PSG

		<p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - SF-36 <p><u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Adverse Events - Gesamtrate AEs und SAEs - Abbruch auf Grund von AEs und SAEs
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?	<p>Die Berechnungen der Stichprobengröße basierten auf dem primären Endpunkt der Studie, der Veränderung der Tagesschläfrigkeit, gemessen mit der Epworth Sleepiness Scale, und der klinischen Gesamtbeurteilung des Prüfarztes mittels CGIc. Die Berechnung der Stichprobengröße basierte auf einer Power von 90 % (80% für jede Variable mit Bonferroni-Anpassung und einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0.05). Unter der Annahme eines Behandlungsgruppen-Unterschieds von 3,5, wie in einem früheren Versuch nachgewiesen wurde, wurde bestimmt, dass 25 Patienten pro Behandlungsgruppen benötigt werden.</p> <p>Für die CGIc-Skala wurde angenommen, dass die Erfolgsquote (stark oder sehr stark verbessert) für Placebo 30% betragen würde, während die Erfolgsquote für Natriumoxybat 75% betragen würde. Auf der Grundlage dieser Annahmen wurde festgelegt, dass 37 Patienten pro Behandlungsgruppe erforderlich wären.</p> <p>Um eine Abbruchrate von 10% und eine leichte Abweichung einzubeziehen wurden mindestens 50 Patienten pro Behandlungsgruppe benötigt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine Interimsanalyse geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht berichtet.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Probanden wurden in einem Verhältnis 1:1:1:1 auf die Interventionen 4,5 g, 6 g, 9 g Natriumoxybat und Placebo randomisiert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob	In der doppelblinden Phase der Studie wurden die Teilnehmer, der Prüfarzt, die Verabreichenden und die ausführenden Instrumente zur Verabreichung für die Zuteilung der Behandlung verblindet. Die Verblindung wurde wie folgt durchgeführt: ein abkratzbare Blindetikett wurde auf jeden Behälter mit Prüfpräparaten aufgeklebt. Das Etikett wurde entfernt und auf dem Abgabeprotokoll des Teilnehmers vermerkt. Die Berechtigung zum Aufbrechen der Verblindung wurde nur im Notfall und nur für den Prüfer und die medizinische

	Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Monitor von Orphan Medical erlaubt. Während der Studie wurde die Verblindung nicht aufgehoben.
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 die Verblindung vorgenommen?	g) Ja h) Ja i) Ja Alle Studienmedikamente wurden in identischen aussehenden und geschmacklich identischen flüssigen Lösungen bereitgestellt, um eine adäquate Verblindung zu gewährleisten. Natriumoxybat wurde in einer Konzentration von 500 mg/ml bereitgestellt, die Placebo-Lösung bestand aus einer äquimolaren Natriumcitrat-Lösung.
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 Patienten, die einfach verblindet das Studienmedikament erhielten. ITT-Population: Dies beinhaltet Patienten, welche mindestens eine Dosis Studienmedikation doppel-blind erhielten und Wirksamkeitsdaten zu Visite 6 oder 7 aufwiesen. Wirksamkeitsendpunkte Zur Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte wurde die ITT Population herangezogen. Die Normalität der Daten wurden mit dem Wilks-Shapiro Test untersucht. Die Homogenität der Variabilität wurde grafisch analysiert. Fehlende Daten von ausgeschiedenen Patienten wurden mit der Methode LOCF ersetzt. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ESS wurde mittels einer Varianzanalyse analysiert, wobei die Signifikanz der mittleren Veränderung zu Baseline für jede Behandlungsgruppe mit einem gepaarten T-Test untersucht wurde. Der CGIC wurde mit einem logistischen Regressionsmodell analysiert. Für alle Vergleiche zwischen Natriumoxybat und Placebo wurde von einer Signifikanz gesprochen, wenn ein gepaarter T-Test < 0,05 vorlag. Die Änderung der Gesamtzahl der wöchentlichen Kataplexie-Ereignisse von der Baseline bis zum Endpunkt wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) analysiert. Die Signifikanz der mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für jede

		<p>Behandlungsgruppe wurde mit einem gepaarten t-Test bestimmt. Für alle Vergleiche zwischen der Wirkung von Natriumoxybat und Placebo wurde die Dunnett- Adjustierung für drei Behandlungsgruppen verwendet. Die statistische Signifikanz wurde festgestellt, wenn der adjustierte p-Wert > 0.05 war. Da sich die Kataplexiedaten als nicht normalverteilt erwiesen, wurden die Daten log-transformiert und die ANCOVA wurde an den transformierten Daten durchgeführt.</p> <p>Sicherheitsanalysen: Sicherheitsanalysen schlossen alle Patienten ein, die einfach verblindet das Studienmedikament erhielten.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht berichtet.
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	<p>a) Randomisierte Patienten (n = 285) 4,5 g Natriumoxybat: 75 6 g Natriumoxybat: 71 9 g Natriumoxybat: 68 Placebo: 71</p> <p>b) Safety Population (n = 246) 4,5 g Natriumoxybat: 68 6 g Natriumoxybat: 63 9 g Natriumoxybat: 55 Placebo: 60</p> <p>c) ITT-Population (n = 228) 4,5 g Natriumoxybat: 64 6 g Natriumoxybat: 58 9 g Natriumoxybat: 47 Placebo: 59</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Nach der Randomisierung wurden auf Grund von einem Studienabbruch vor Visite 5 11 Patienten aus der Placebo Gruppe, 7 Patienten aus der 4,5 g Natriumoxybat Gruppe, 8 Patienten aus der 6 g Natriumoxybat Gruppe und 13 Patienten aus der 9 g Natriumoxybat Gruppe von der Safety Population ausgeschlossen.</p> <p>Spezifische Gründe in der Placebo Gruppe waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lost to follow up (n = 1) - Non-Compliance (n = 2) - Screening Fehler (n = 4) - Andere (n = 59) <p>Spezifische Gründe in der 4,5 g Natriumoxybat Gruppe waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lost to follow up (n = 1)

		<ul style="list-style-type: none"> - Schweres UE (n = 1) - Non-Compliance (n = 1) - Screening Fehler (n = 2) - Andere (n = 2) <p>Spezifische Gründe in der 6 g Natriumoxybat Gruppe waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schweres UE (n = 1) - Non-Compliance (n = 1) - Protokoll Verletzung (n = 1) - Screening Fehler (n = 2) - Andere (n = 3) <p>Spezifische Gründe in der 9 g Natriumoxybat Gruppe waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschtes Ereignis (n = 2) - Protokoll Verletzung (n = 1) - Screening Fehler (n = 5) - Andere (n = 5)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p><u>Studienzeitraum:</u> Studienstart: Dezember 2000 Studienabschluss: April 2004</p> <p><u>Studiendauer:</u> Lead in: 14 Tage Entzug antikataplektischer Medikation: 21 Tage Washout: 5-18 Tage Baseline-Phase: 14-21 Tage Studie: Titration 4 Wochen Behandlung: 4 Wochen</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

CONSORT 2010 Flow Diagram OMC-SXB-15

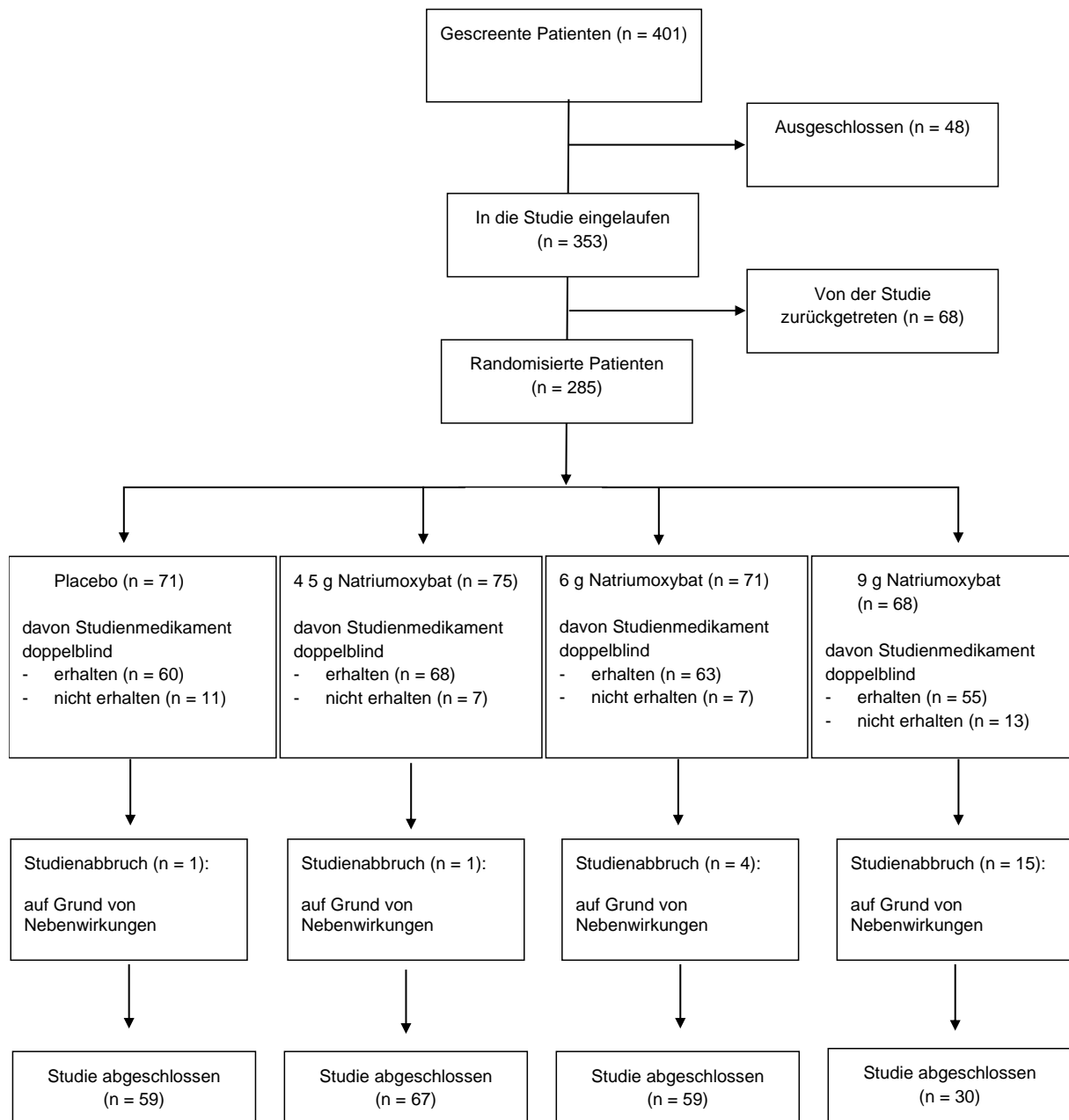


Abbildung 4.6-4: Patientenfluss in der Studie OMC-SXB-15 nach CONSORT 2010

Tabelle 4.6-6 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 14-005

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Solriamfetol, das einmal täglich (QD) für bis zu 52 Wochen in Dosen von 75, 150 und 300 mg verabreicht wurde <p>Hauptziel der randomisierten Entzugsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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	<p>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.</p> <p>Protokoll Amendment 1</p> <p>Das Protokoll-Amendment 1 wurde am 18. Februar 2015 vor Studienstart vervollständigt und ist daher nicht relevant.</p> <p>Protokoll Amendment 2 (Version 11. September 2015)</p> <p>Als Reaktion auf das Feedback der FDA wurden Änderungen an den Ein- und Ausschlusskriterien vorgenommen, um die Patientenpopulation zu erweitern.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Das Ausschlusskriterium 7 wurde geändert, um Probanden mit akut instabilen Bedingungen im Vergleich zu Probanden mit klinisch signifikanten Bedingungen auszuschließen; Personen,

		<p>bei denen es unwahrscheinlich war, dass sie die Studie abschließen konnten, wurden ebenfalls ausgeschlossen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Das Ausschlusskriterium 12 wurde wie folgt geändert: <ul style="list-style-type: none"> 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. <p><u>Allgemeines:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>Protokoll Amendment 3 (Version 2. Februar 2016)</p> <p>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</p>
--	--	--

		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Im Einschlusskriterium 4 wurde die Obergrenze des zulässigen Bereichs des BMI von $<40 \text{ kg/m}^2$ auf $<45 \text{ kg/m}^2$ 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. <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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: <ul style="list-style-type: none"> 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 suprathérapeutischen 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
--	--	---

		<p>entfernt (es wurden keine Änderungen im Umfang oder in der Häufigkeit der Bewertungen zur kardiovaskulären Sicherheit vorgenommen).</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Das Ausschlusskriterium 12 wurde überarbeitet, um deutlicher festzulegen, welche Arten von kongestiver Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen ausgeschlossen wurden. <p>Protokoll Amendment 4 (Version 17. November 2016)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>Länder-spezifische Amendments</p> <p>Die Amendments 2FR, 3FR, 4FR, 5FR, 6FR und 7FR waren länderspezifische Änderungen, die nur für klinische Zentren in Frankreich galten.</p> <p>Amendment 2FR (17. August 2015)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>Amendment 3FR (12. Oktober 2015)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Konsistent mit Änderung im Amendment 2 (11. September 2015) <p>Amendment 4FR (01. Dezember 2015)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeitraum für die Verfolgung einer Lebendgeburt als Ergebnis der Schwangerschaft während der Studie wurde von 6 Monaten auf mindestens 6 Monate geändert. <p>Amendment 5FR (13. März 2016)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Konsistent mit Änderungen im Amendment 3 (02. Februar 2016) <p>Amendment 6FR (01. Juni 2016)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 Medikamente (Buprenorphin, 3,4-Methylenedioxyamphetamin 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
--	--	---

		<p>Substanzen getestet und wurde daher in die Liste der Labortests aufgenommen. Dies änderte nichts an der Durchführung der Studie.</p> <p>Amendment 7FR (02. Dezember 2016)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 25. Der Studienteilnehmer erfüllte eine der erforderlichen Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Abgeschlossene Solriamfetol-Studie 14-002 oder 14-003 (Gruppe A) ○ Abgeschlossene Solriamfetol-Studie 14-004, 15-004, 15-005, ADX-N05 201 oder ADX-N05 202 (Gruppe B) 26. 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 27. Übliche nächtliche Gesamtschlafzeit von mindestens 6 Stunden 28. Körpermassenindex (BMI) von 18 bis <45 kg/m² 29. 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 30. War bereit und in der Lage den Studienplan und andere Anforderungen einzuhalten 31. War bereit und in der Lage eine schriftliche Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 42. Weibliche Probanden, die schwanger waren oder stillten 43. Übliche Bettruhe später als 01:00 Uhr nachts 44. Beruf, welcher nächtliche oder variable Schichtarbeit erfordert 45. 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 46. Jede andere klinisch relevante medizinische, verhaltensbedingte oder psychiatrische Störung mit Ausnahme von Narkolepsie oder OSA, die mit übermäßiger Müdigkeit verbunden ist 47. Vorgeschichte oder Vorhandensein von bipolaren Störungen, bipolaren verwandten Störungen, Schizophrenie, Schizophrenie-Spektrumstörungen oder anderen psychotischen

		<p>Störungen gemäß den Kriterien Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-5)</p> <p>48. 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</p> <p>49. Vorgeschichte der bariatrischen Chirurgie im vergangenen Jahr oder eine Vorgeschichte des Magenbypass-Verfahrens</p> <p>50. Vorhandensein von Niereninsuffizienz oder berechneter Kreatinin-Clearance <60 mL/min</p> <p>51. klinisch signifikante Anomalie des Elektrokardiogramms (EKG) nach Ansicht des Prüfarztes</p> <p>52. 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</p> <p>53. Laborwerte außerhalb des Laborreferenzbereichs, die vom Prüfer als klinisch signifikant erachtet wurden (klinische Chemie, Hämatologie und Urinanalyse); HINWEIS: Screening-Labore können einmal wiederholt werden</p> <p>54. Übermäßiger Koffeinkonsum (definiert als >600 mg/Tag Koffein) 1 Woche vor dem Basisbesuch oder erwarteter übermäßiger Konsum während der Studie</p> <p>55. 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</p> <p>56. 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</p> <p>57. Aktuelle oder vergangene (innerhalb der letzten 2 Jahre) Diagnose einer mittelschweren oder schweren Suchterkrankung nach den Kriterien des DSM-5</p> <p>58. Nikotinabhängigkeit, die einen Einfluss auf den Schlaf hatte (z.B. eine Person, die routinemäßig nachts zum Rauchen erwachte)</p> <p>59. In der Vergangenheit (innerhalb der letzten 2 Jahre), aktuelle oder auf der Suche nach einer Behandlung für eine Suchterkrankung</p> <p>60. Urin-Drogenscreening positiv für eine illegale Missbrauchsdroge (einschließlich Cannabinoide) bei der</p>
--	--	---

		<p>Untersuchung oder zu einem beliebigen Zeitpunkt während der gesamten Dauer der Studie, mit Ausnahme eines verschriebenen Medikaments (z.B. Amphetamin) bei der Untersuchung</p> <p>61. Vorgeschichte der Phenylketonurie oder Vorgeschichte der Überempfindlichkeit gegenüber von Phenylalanin abgeleiteten Produkten</p> <p>62. 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</p>
<p>4b</p>	<p>Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung</p>	<p><u>Studienorte:</u> Die Studie wurde in 63 Zentren in Nordamerika und 16 Zentren in Europa durchgeführt (USA, Kanada, Frankreich, Deutschland, Finnland, Italien, Niederlande)</p> <p><u>Studienorganisation:</u> Jazz Pharmaceuticals entwickelte das Protokoll und übernahm die Studienaufsicht mit Unterstützung von verschiedenen CRO-Anbietern.</p> <p>Hauptprüfarzt: Atul Malhotra, M.D.</p>
<p>5</p>	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>For subjects who completed study 14-002 or 14-003 (Group A)</p> <p>For subjects who completed study 14-004, 15-004, 15-005, ADX-N05 201, or ADX-N05 202 (Group B)</p> <p>OL=open-label</p> <p>Abbildung 4.6-5: Studiendesign der Studie 14-005</p> <p>Interventionen:</p>

		<p><u>Gruppe A</u> (Patienten die vorher die Studie 14-002 oder 14-003 abgeschlossen hatten)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Woche 1 + 2: Einstellungsphase auf 75, 150 oder 300 mg <ul style="list-style-type: none"> o alle 3 Tage konnte eine höhere Dosis verabreicht werden - Woche 2 – 40: Erhaltungsphase (RW) <ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> ◆ 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 <p><u>Gruppe B</u> (Patienten, die vorher die Studien 14-004, 15-004, 15-005, ADX-N05 201 oder ADX-N05 202 abgeschlossen hatten)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Woche 1 + 2: Titrationsphase auf 75, 150 oder 300 mg <ul style="list-style-type: none"> o alle 3 Tage konnte eine höhere Dosis verabreicht werden - Woche 2 – 52: Erhaltungsphase <ul style="list-style-type: none"> o Woche 2 – 14: max. 3x Anpassung der Dosis an den Patienten o Woche 15 – 25: Patienten werden konstant auf der für sie bestimmten Dosis gehalten o Woche 26 – 28: randomisierte Entzugsphase <ul style="list-style-type: none"> • 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 <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>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</p>
--	--	--

		<p>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 Prüfarzte 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.</p> <p>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</p> <p>Zeitpunkt der Einnahme:</p> <p>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.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Endpunkte der Entzugsphase:</p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p><u>Weitere Zielkriterien:</u></p>

		<ul style="list-style-type: none"> • 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): <ul style="list-style-type: none"> ○ 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, Durchschnitt der Anzahl an Nutzungsstunden/Nacht an jedem Besuch ○ Für Probanden ohne elektronisch auswertbare Daten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 <p>Zielkriterien der Open-Label-Phase:</p> <p><u>Endpunkte Wirksamkeit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • die Veränderung des ESS-Scores im Laufe der Zeit <ul style="list-style-type: none"> ○ 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. <p><u>Endpunkte Funktionales und Lebensqualität:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <ul style="list-style-type: none"> ○ 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
--	--	---

		<p>der 5 Dimensionen und 2.) die ein Problem berichten (Level 2-5) für jede der 5 Dimensionen</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ EQ-5D-5L Index. ○ EQ VAS: Veränderungen im VAS score Mittelwert. <ul style="list-style-type: none"> • Einhaltung der primären OSA-Therapie (Probanden der Studien 14-003, 14-004, 15-004): <ul style="list-style-type: none"> ○ 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, Durchschnitt der Anzahl an Nutzungsstunden/Nacht an jedem Besuch ○ Für Probanden ohne elektronisch auswertbare Daten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 <p><u>Endpunkte ökonomische Bewertung:</u></p> <p>WPAI:SHP</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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) <p>Resource Utilization Questionnaire:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Endpunkte im Bereich Sicherheit und Verträglichkeit</p>
--	--	---

		<p>Zur Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit wurde das Auftreten und/oder die Veränderung der folgenden Parameter erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TEAEs • Veränderung in klinischen Laborwerten (Chemie, Hämatologie, Urinanalyse) • 12-Kanal-EKGs • C-SSRS <p>Erhebungszeitpunkte Open Label Phase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ESS, CGIc, PGIc, FOSQ-10: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gruppe A: Baseline, Woche 2, 14, 27, 29, und 40 ○ Gruppe B: Baseline, Woche 2, 14, 26, 28, 39, und 52 ○ Besuche bei vorzeitigem Abbruch, die nach Woche 2 stattfanden • CGIc: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gruppe A: Beibehaltung der Baseline-Werte der Vorläuferstudie ○ Gruppe B: Baseline der Studie • SF-36v2, EuroQoL, WPAI:SHP: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gruppe A: Baseline, Woche 14, 27, und 40 ○ Gruppe B: Baseline, Woche 14, 26, 39, und 52 ○ Besuche bei vorzeitigem Abbruch, die nach Woche 2 stattfanden • OSA-Primärtherapie Compliance: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 <ul style="list-style-type: none"> ○ Gruppe A: Baseline, Woche 14 und 40 ○ Gruppe B: Baseline, Woche 26 und 52 • Sicherheit und Verträglichkeit <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 <p>Erhebungszeitpunkte randomisierte Entzugsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CGIc:
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> ○ Gruppe A: Veränderung von Woche 27 bis 29 ○ Gruppe B: Veränderung von Woche 26 bis 28 ● PGIC: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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	<p><u>Interimsanalyse:</u></p> <p>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.</p> <p><u>Behebung von technischen Problemen bei der Serum Billirubin-Messung</u></p> <p>Ein technisches Problem mit der Serum-Bilirubin-Messung wurde vom Labor ACM Global Laboratories berichtet. Zwischen dem 02. Januar und 21. November 2016 wurde eine positive proportionale Verzerrung der direkten Serum-Bilirubin-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-Bilirubin-Ausreißerwerte durch Jazz und INC (CRO) wurde die klinische Signifikanz der positiven Verzerrung als minimal bewertet.</p> <p><u>Ad hoc Erstellung von zusammenfassenden Tabellen & Änderung von statistischen Methoden</u></p> <p>Nachträglich wurde folgende zusammenfassende Tabellen erstellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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

		<p>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“</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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?	<p>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.</p> <p>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.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><u>Zwischenanalysen:</u></p> <p>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-</p>

		<p>kontrollierten, randomisierten Entzugsphase wurde ebenfalls durchgeführt</p> <p><u>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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	<ul style="list-style-type: none"> - 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	<p>Doppelblinde Entzugsphase: Randomisierung über ein interaktives Voice Response System (IVRS) oder ein Interactive Web Response System.</p> <p>Die Geheimhaltung war während der gesamten Studie gewährleistet.</p>

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 Randomisierungs-codes 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?	j) Ja k) Ja l) 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	<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Sekundäre Nullhypothesen:</u></p>

	<p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Multiplizitäts-Thematik:</u></p> <p>Um einen Vergleich der Solriamfetol-Gruppe zur Placebo-Gruppe am Ende der randomisierten Entzugsphase vorzunehmen, wurden die Probanden, die zu Solriamfetol randomisiert wurden als eine Gruppe, unabhängig von deren Diagnose oder der Solriamfetol-Dosis behandelt. Demnach ergab sich keine Multiplizitäts-Problematik. Es wurde ein Signifikanzlevel von 0.05 verwendet.</p> <p>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 Signifikanzlevel von $p \geq 0.05$ überschritten wurde. Dieser Ansatz kontrollierte die family-wise error Rate bei 0.05.</p> <p>Analyse-Populationen:</p> <p>Wenn nicht anders beschrieben, erfolgten die Analysen aller Studienpopulationen basierend auf der aktuell erhaltenen Dosis des Studienmedikamentes.</p> <p><u>Safety-Population:</u> 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.</p> <p><u>Modifizierte Intent-to-treat (mITT)-Population:</u> 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.</p> <p><u>Per-Protocol Population (PP-Population):</u> 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 Management Plan definiert und vor der Entblindung der randomisierten Entzugsphase genehmigt.</p>
--	--

		<p>Analyse der Wirksamkeitsendpunkte</p> <p><u>Doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Entzugsphase:</u></p> <p>Eine Kovarianzanalyse (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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Open-Label Phase:</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Die Analyse der Endpunkte WPAI:SHP und des Resource Utilization Questionnaire erfolgte zusammengefasst nach Zeitpunkt und modaler Dosis und wurden grafisch dargestellt.</p> <p>Sicherheitsanalysen:</p> <p>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.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppen-Analysen:</p> <p>Subgruppen-Analysen erfolgten nach den folgenden Gruppen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Probanden mit Narkolepsie (aus Studie 14-002, 15-005, ADX-N05 201, ADX-N05 202).

		<ul style="list-style-type: none"> - 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) <p>und mit den folgenden Endpunkten:</p> <p>ESS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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) <p>FOSQ-10</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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) <p>PGIc und CGIc</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>EQ-5D-5L:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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)
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> - 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). <p>TEAEs</p> <p>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.</p> <p><u>Sensitivitätsanalysen zum Umgang mit Dropouts und fehlenden Daten:</u></p> <p>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.</p> <p>Für die Analyse der Auswirkungen fehlender Daten auf den ESS, CGIc und PGIC während der Open-label Phase wurde ein LOCF-Ansatz verwendet.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4.6-6 und Abbildung 4.6-7
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	<p><u>Open Label-Phase</u></p> <p>a) Randomisierte Patienten (n = 645)</p> <p>Safety Population der open Label-Phase (n = 643)</p> <p>JZP-110 75 mg: n = 64</p> <p>JZP-110 150 mg: n = 207</p> <p>JZP-110 300 mg: n = 372</p> <p>Safety Population: Patienten mit Narkolepsie (n = 226):</p> <p>JZP-110 75 mg: n = 15</p> <p>JZP-110 150 mg: n = 63</p> <p>JZP-110 300 mg: n = 148</p> <p>Safety Population: Patienten mit OSA (n=417):</p>

		<p>JZP-110 75 mg: n = 49 JZP-110 150 mg: n = 144 JZP-110 300 mg: n = 224</p> <p><u>Randomisierte Entzugsphase</u></p> <p>a) Safety Population (n = 282) JZP-110 75 mg: 13 JZP-110 150 mg: 46 JZP-110 300 mg: 81 Placebo: 142</p> <p>Safety Population Patienten mit Narkolepsie (n = 78) JZP-110 75 mg: 1 JZP-110 150 mg: 12 JZP-110 300 mg: 25 Placebo: 40</p> <p>Safety Population Patienten mit OSA (n = 203) JZP-110 75 mg: 12 JZP-110 150 mg: 34 JZP-110 300 mg: 53 Placebo: 102</p> <p>b) Per-Protocol Population (n = 253) JZP-110 75 mg: 13 JZP-110 150 mg: 43 JZP-110 300 mg: 70 Placebo: 127</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>c) mITT-Population (n = 280) JZP-110 75 mg: 13 JZP-110 150 mg: 46 JZP-110 300 mg: 80 Placebo: 141</p>
--	--	---

		<p>mITT-Population: Patienten mit Narkolepsie (n = 78) JZP-110 75 mg: 1 JZP-110 150 mg: 12 JZP-110 300 mg: 25 Placebo: 40</p> <p>mITT-Population: Patienten mit OSA (n = 202) JZP-110 75 mg: 1 JZP-110 150 mg: 12 JZP-110 300 mg: 25 Placebo: 101</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><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)</p> <p>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).</p> <p><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.</p> <p>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.</p>

		<p><u>Doppelte Rekrutierung:</u></p> <p>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.</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p><u>Studienzeitraum:</u></p> <p>Studieneinschluss: 26.05.2015 – 08.12.2017 Behandlung: 26.05.2015 – 08.12.2017 Auswertung primärer Endpunkt: 08.12.2017</p> <p><u>Studiendauer:</u></p> <p>Gruppe A:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Titrationsphase: 2 Wochen - Erhaltungsphase: 38 Wochen - Nachbeobachtung: 2 Wochen <p>Gruppe B:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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.		

CONSORT 2010 Flow Diagram 14-005
(Open-Label Phase; Indikation Narkolepsie)

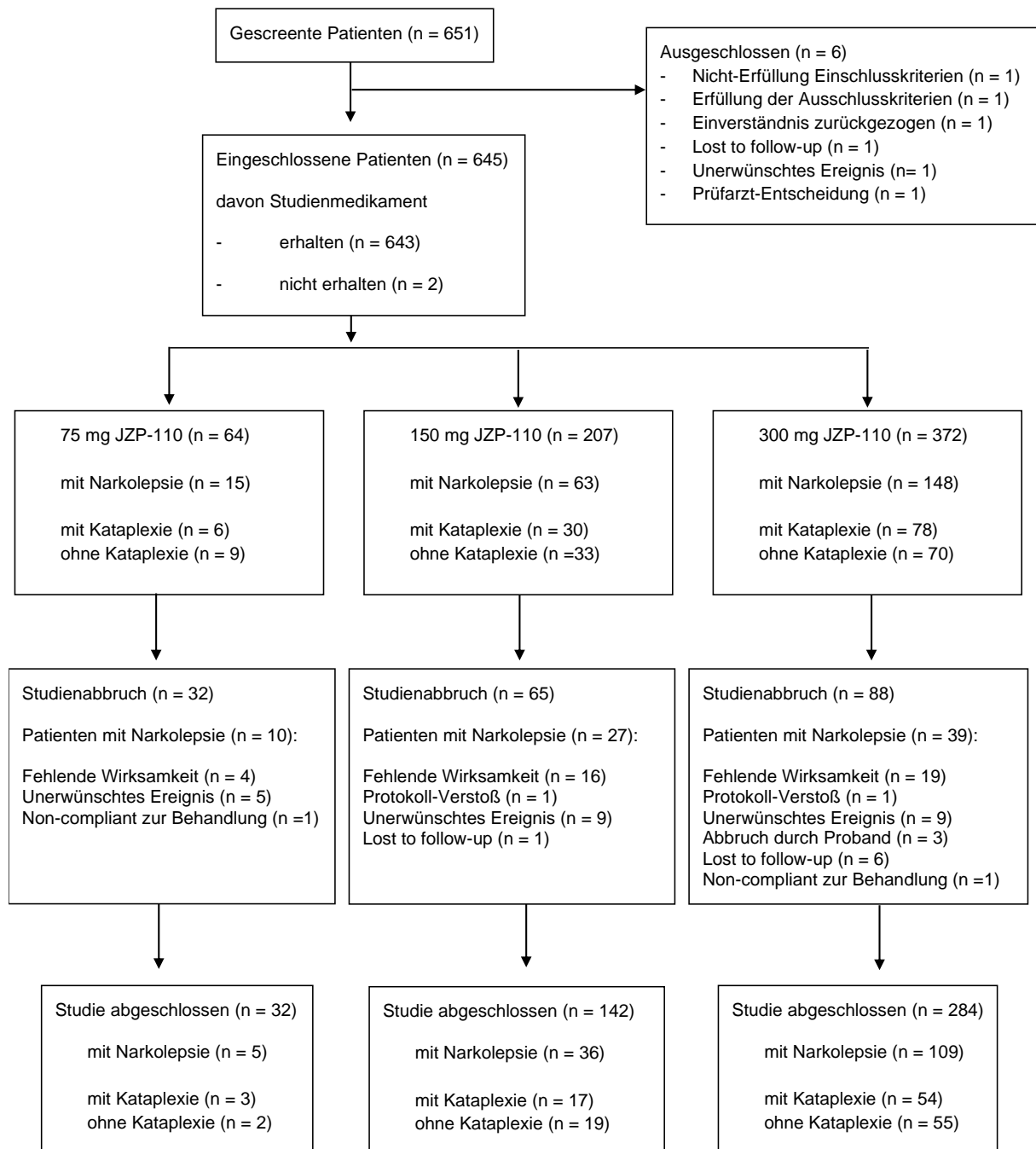


Abbildung 4.6-6: Patientenfluss in der Open-Label Phase der Studie 14-005 nach Consort 2010

**CONSORT 2010 Flow Diagram 14-005
(Randomisierte Phase, Indikation Narkolepsie)**

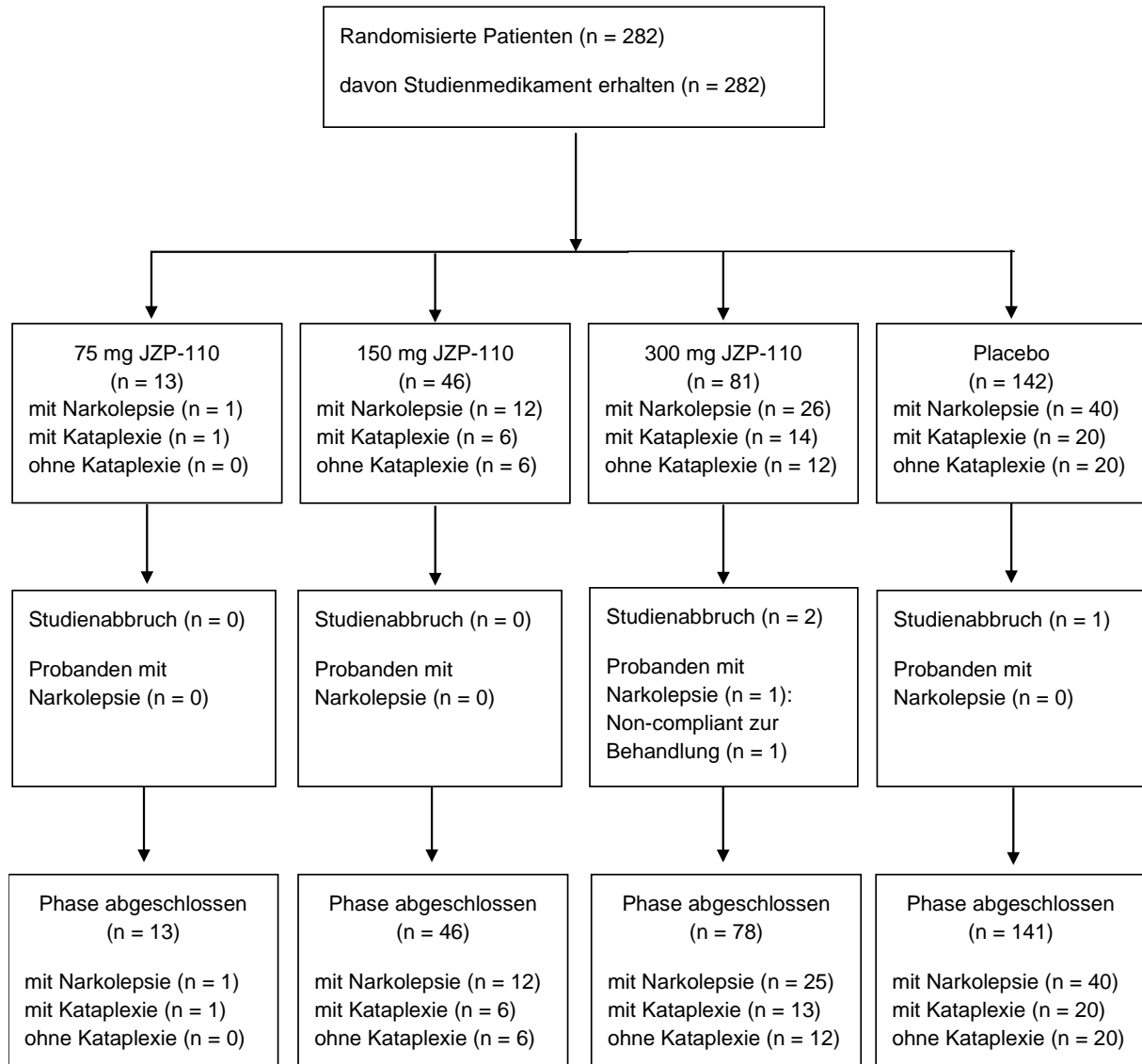


Abbildung 4.6-7: Patientenfluss in der randomisierten Entzugsphase der Studie 14-005 nach Consort 2010

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 4.6-7 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 14-002

Studie: 14-002 _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Finaler Studienbericht [2]	A
Finaler statistischer Analyseplan [105]	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.

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:

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 Sensitivitätsanalyse 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 des Endpunktes Veränderung des ESS-Gesamtscores 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.**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 Sensitivitätsanalyse 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: 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:

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 neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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 neinAngaben 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 neinAngaben 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 neinAngaben 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 neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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 neinAngaben 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 neinAngaben 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 neinAngaben 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 EQ-5D-5L, SF36v2 und FOSQ10 wird als niedrig bewertet, da die Verblindung des Studienpersonals gewährleistet war und sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergaben.

Endpunkt: Kataplexie-Rate

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 Analyse dieses Endpunkts basierte auf der Population der Patienten mit Kataplexie. Diese Population schloss alle Patienten mit Kataplexie aus der mITT-Population ein. Imputationen waren nicht notwendig.

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 Endpunktes Kataplexie-Rate 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 des Endpunktes Kataplexie-Rate wird mit 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 4.6-8 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OMC-SXB-15

Studie: OMC-SBX-15 _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Xyrem 2005 [7]	A
Publikation Xyrem 2005 [8]	B
Publikation Weaver 2006 [92]	C
Publikation Bogan 2016[91]	D

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, B, C, D).

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.

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:

Es wurde ein abkratzbares Blindetikett auf jeden Behälter mit Prüfpräparaten aufgeklebt. Das Etikett wurde entfernt und auf dem Abgabeprotokoll des Teilnehmers vermerkt. Die Berechtigung zum Aufbrechen der Verblindung wurde nur im Notfall und nur für den Prüfer und die medizinische Monitor von Orphan Medical erlaubt. Während der Studie wurde die Verblindung nicht aufgehoben (C).

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:

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, C, D).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Studiendaten erfolgte basierend auf der ITT-Population und mit adäquaten statistischen Methoden; fehlende Werte zu Studienende wurden mit der Methode LOCF ersetzt (B). 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:

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird als niedrig eingestuft, da keine relevanten Verzerrungsaspekte vorliegen

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:

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:

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).

Endpunkt: Kataplexie-Rate**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,B).

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:

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:

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 MWT40 _____**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:

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:

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).

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, B).

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:

Es wurden nur ausgewählte UEs für jeden Studienarm dargestellt (A, B). Eine Darstellung aller UEs und der UEs < 5 % ist weniger ausführlich erfolgt, da auf eine Zuteilung zu den Studienarmen verzichtet wurde.

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 erlaubte Medikation mit Stimulantien zu einer relevanten Verzerrung führt, da die Patienten zuvor auf das Medikament eingestellt waren und der Anteil an Patienten mit Einnahme von Stimulantien nicht bekannt war.

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. Unklar ist, in wie weit die erlaubte Medikation mit Stimulantien zu einer relevanten Verzerrung führt. Weiterhin ist der Anteil an Patienten mit Einnahme von Stimulantien nicht bekannt.

Tabelle 4.6-9 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OMC-SXB-22

Studie: OMC-SBX-22 _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Black 2006 [23]	A
Publikation Black 2016 [9]	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:

Es erfolgte keine detaillierte Beschreibung der Erzeugung der Randomisierungssequenz

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 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:

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.

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 mit 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 _____

5. 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).

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**7. 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 mit Kataplexie um eine post-hoc Analyse, die mit adäquaten statistischen Methoden vorgenommen wurde. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A).

8. 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 _____

5. 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).

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. 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 mit Kataplexie um eine post-hoc Analyse, die mit adäquaten statistischen Methoden vorgenommen wurde. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A)

8. 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 _____

5. 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).

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. 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 mit Kataplexie um eine post-hoc Analyse, die mit adäquaten statistischen Methoden vorgenommen wurde. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A)

8. 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 4.6-10 (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

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Finaler Studienbericht [3]	A
Finaler statistischer Analyseplan [106]	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:

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:

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; obligate 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; obligate 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, 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:

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 neinAngaben 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 neinAngaben 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 neinAngaben 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 neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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 4.6-11 (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 [106]	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:

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. Es 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-Gesamtscore 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 neinAngaben 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 neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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 neinAngaben 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 neinAngaben 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 neinAngaben 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 neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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 neinAngaben 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 neinAngaben 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 Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
