Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Solriamfetol (Sunosi®)

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd.

Modul 4 C

Verbesserung der Wachheit und Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), deren übermäßige Tagesschläfrigkeit durch eine primäre OSA-Therapie nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 01.10.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **14**
Abkürzungsverzeichnis **15**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **18**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 19
4.2 Methodik 35
4.2.1 Fragestellung 35
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 42
4.2.3 Informationsbeschaffung 45
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 46
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 46
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 47
4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA 48
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 49
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 49
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 51
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 51
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 52
4.2.5.3 Meta-Analysen 63
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 65
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 65
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 68
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 71
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 71
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 73
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 76
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA 77
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 79
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 99
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 101
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT 101
4.3.1.3.1.1 Veränderung des ESS-Gesamtscores - RCT 104
4.3.1.3.1.2 Schlaflatenzzeit mittels MWT - RCT 126

4.3.1.3.1.3 Patient Global Impression of change (PGIc) - RCT 138
4.3.1.3.1.8 Nutzung der OSA-Primärtherapie (ergänzend) – RCT 184
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 248
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT 261
4.3.2 Weitere Unterlagen 263
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 263
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 263
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 264
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 264
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 264
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 267
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 267
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 267
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 267
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 268
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 269
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 269
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 270
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien 270
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 271
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 271
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 271
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 272
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 273
4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA 275
4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen 275
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 277
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 277
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotential auf Studienebene 295
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 296
4.3.2.3.3.1 ESS-Gesamtscore – weitere Untersuchungen 297
4.3.2.3.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 354
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 354
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 356
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 356
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 359
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 373
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 374
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 374
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 374

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 375
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 375
4.6 Referenzliste 376
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 388
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 392
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 394
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 396
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 399
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 445
Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse 478

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suchen nach Studien mit dem zbAM Solriamfetol für einen direkten Vergleich 22

Tabelle 4-2: Übersicht über die Wirksamkeitsergebnisse in Woche 12 bei Patienten mit OSA (compliant zur OSA-Primärtherapie) in Studie 14-003 (mITT-Population) 24

Tabelle 4-3: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens – Ergebnisse der Studie 14-003 der Population compliant zur OSA-Primärtherapie 28

Tabelle 4-4: Übersicht über die Wirksamkeitsergebnisse zu Woche 12 in der Kategorie Morbidität bei Patienten mit OSA (Gesamtpopulation) in Studie 14-003 (mITT-Population). 31

Tabelle 4-5: Ergänzende Darstellung weiterer Ergebnisse aus den Kategorien Lebensqualität und Sicherheit der Gesamtpopulation aus der Studie 14-003 32

Tabelle 4-6: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suchen nach Studien mit dem zbAM Solriamfetol für einen direkten Vergleich 45

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie 14-003 (mITT-Population; Gesamtpopulation) 85

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie 14-003 (mITT-Population, Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie) 87

Tabelle 4-16: Zusammenfassung der Erfüllung der Einschlusskriterien 3a-c: Bericht der Nutzung der OSA-Primärtherapie (mITT-Population) 97

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 99

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101

Tabelle 4-19: Operationalisierung von Veränderung des ESS-Gesamtscore 104

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Veränderung des ESS-Gesamtscore in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106

Tabelle 4-21: Veränderung des ESS-Gesamtscore von Baseline zu Woche 12 aus der Studie 14-003 (Primäre Analyse, mITT-Population) 110

Tabelle 4-22: Veränderung des ESS-Gesamtscore von Baseline zu Woche 12 aus der Studie 14-003 (Sensitivitätsanalysen, mITT-Population) 112

Tabelle 4-23: Veränderung des ESS-Gesamtscore von Baseline zu Woche 12 aus der Studie 14-003 (Sekundäranalyse, PP-Population) 113

Tabelle 4-24: Prozentsatz der Probanden, welche zu Woche 12 einen ESS-Score ≤ 10 erreichen konnten (mITT Population) 114

Tabelle 4-25: Prozentsatz der Probanden, welche zu Woche 12 eine Änderung des ESS Score um ≥ 3,75 Punkte erreichen konnten (mITT Population) 116

Tabelle 4-26: Veränderung des ESS-Gesamtscore von Baseline zu Woche 12 aus der Studie 14-003 (Primäre Analyse, mITT-Population, Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie) 118

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung des ESS-Gesamtscore von Baseline zu Woche 1, 4, 8 und 12 aus RCT 14-003 (Primäre Analyse, mITT-Population, Population Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie). 120

Tabelle 4-28: Prozentsatz der Probanden, welche zu Woche 12 einen ESS Score ≤ 10 erreichen konnten (mITT Population, Population Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie) 122

Tabelle 4-29: Prozentsatz der Probanden, welche zu Woche 12 eine Änderung des ESS Score um ≥ 3,75 Punkte erreichen konnten (mITT Population, Population Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie) 124

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Schlaflatenzzeit mittels MWT 126

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Schlaflatenzzeit mittels MWT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 128

Tabelle 4-32: Änderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit der ersten vier MWT-Versuche aus der Studie 14-003 (Primäre Analyse, mITT-Population) 131

Tabelle 4-33: Änderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit der ersten vier MWT-Versuche aus der Studie 14-003 (Sensitivitätsanalysen, mITT-Population) 133

Tabelle 4-34: Änderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit der ersten vier MWT-Versuche aus der Studie 14-003 (Sekundäranalyse, PP-Population) 134

Tabelle 4-35: Änderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit der ersten vier MWT-Versuche aus der Studie 14-003 (Primäre Analyse, mITT-Population, Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie) 136

Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunktes PGIc 138

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt PGIc in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 139

Tabelle 4-38: PGIc – Probanden, die eine Verbesserung zu Woche 12 berichten (Primäranalyse, mITT-Population) 143

Tabelle 4-39: PGIc – Probanden, die eine Verbesserung zu Woche 12 berichten (Sekundäranalyse, mITT-Population) ... 144

Tabelle 4-40: PGIc – Probanden, die eine Verbesserung zu Woche 12 berichten (Sensitivitätsanalysen, mITT-Population) ... 145

Tabelle 4-41: PGIc – Probanden, die eine Verbesserung zu Woche 12 berichten (Primäranalyse: mITT-Population, Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie) ... 147

Tabelle 4-42: Operationalisierung von CGIc ... 148

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt CGIc in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 149

Tabelle 4-44: CGIc – Probanden, die eine Verbesserung zu Woche 12 berichten (Primäranalyse, mITT-Population) ... 151

Tabelle 4-45: CGIc – Probanden, die eine Verbesserung zu Woche 12 berichten (Primäranalyse, mITT-Population, Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie) ... 152

Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunktes FOSQ-10 ... 153

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt FOSQ-10 Gesamtpunktzahl in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 154

Tabelle 4-48: Veränderung der FOSQ-10 Gesamtpunktzahl zwischen Woche 4 / 8 und Baseline (Primäranalyse, mITT-Population) ... 157

Tabelle 4-49: Veränderung der FOSQ-10 Gesamtpunktzahl zwischen Woche 12 und Baseline (Primäranalyse, mITT-Population) ... 159

Tabelle 4-50: Veränderung der FOSQ-10 Gesamtpunktzahl zwischen Woche 12 und Baseline (Primäranalyse, mITT-Population, Population compliant zur OSA-Primärtherapie) ... 160

Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunktes SF-36v2 ... 161

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SF-36v2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 162

Tabelle 4-53: Änderung der 8-Domänen-Scores, der MCS und der PCS des SF-36v2 an Woche 12 (mITT-Population) ... 165

Tabelle 4-54: Änderung der 8-Domänen-Scores, der MCS und der PCS des SF-36v2 an Woche 12 (mITT-Population, Population Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie) . 168

Tabelle 4-55: Operationalisierung des Endpunktes EuroQol EQ-5D-5L ... 172

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EuroQoL EQ-5D-5L in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 173

Tabelle 4-57: EQ-5D Dimensionen und Anzahl und Prozentsatz der Patienten in den unterschiedlichen Leveln und jeglichen Leveln (2-5) der Dimensionen in den verschiedenen Behandlungsarmen (mITT-Population) ... 175

Tabelle 4-58: Werte des EQ VAS zu Baseline, Woche 12 und Veränderung nach Woche 12 zu Baseline (mITT-Population) ... 177

Tabelle 4-59: EQ-5D-5L Index zu Baseline, Woche 12 und Veränderung zu Baseline und die Primäranalyse (mITT-Population) 178

Tabelle 4-60: EQ-5D Dimensionen und Anzahl und Prozentsatz der Patienten in den unterschiedlichen Leveln und jeglichen Leveln (2-5) der Dimensionen in den verschiedenen Behandlungsarmen (mITT-Population, Population compliant zur OSA-Primärtherapie) 180

Tabelle 4-61: Werte des EQ VAS zu Baseline, Woche 12 und Veränderung nach Woche 12 zu Baseline (mITT-Population, Population compliant zur OSA-Primärtherapie) 182

Tabelle 4-62: EQ-5D-5L Index zu Baseline, Woche 12 und Veränderung zu Baseline und die Primäranalyse (mITT-Population, Population compliant zur OSA-Primärtherapie) 183

Tabelle 4-63: Operationalisierung des Endpunktes Nutzung der OSA-Primärtherapie 184

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Nutzung der OSA-Primärtherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 185

Tabelle 4-65: Einsatz der primären OSA-Therapie: Zusammenfassung der beobachteten Werte und Veränderung vom Ausgangswert nach Analysezeitraum (mITT-Population) 188

Tabelle 4-66: Einsatz der primären OSA-Therapie: Zusammenfassung der beobachteten Werte und Veränderung vom Ausgangswert nach Analysezeitraum (OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie, mITT-Population) 191

Tabelle 4-67: Operationalisierung des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse 192

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 195

Tabelle 4-69: Überblick über die TEAEs in den vier Behandlungsarmen der Studie 14-003 (Safety Population) 200

Tabelle 4-70: UEs getrennt nach SOK und PT (mind. 10 % der Patienten oder mind. 10 Patienten und 1 % in einem Studienarm) der Studie 14-003 (Safety Population) 202

Tabelle 4-71: UEs, die zum Abbruch der Studie und der Studienmedikation führten, getrennt nach SOK und PT der Studie 14-003 (Safety Population) 206

Tabelle 4-72: UEs von besonderem Interesse; Kardiale UEs nach SOK und PT und maximalem Schweregrad (Safety Population) 211

Tabelle 4-73: UEs von besonderem Interesse; Kardiale UEs nach Clustered Term und PT (Safety Population) 213

Tabelle 4-74: UEs von besonderem Interesse; Angst und Insomnie, UEs nach Clustered Term und PT und maximalem Schweregrad (Safety Population) 221

Tabelle 4-75: UEs von besonderem Interesse; weitere UEs nach SOK, PT und maximalem Schweregrad (Safety Population) 223

Tabelle 4-76: Überblick über die TEAEs in den vier Behandlungsarmen der Studie 14-003 (Safety Population, Population Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie) 226

Tabelle 4-77: UEs getrennt nach SOK und PT (mind. 10 % der Patienten oder mind. 10 Patienten und 1 % in einem Studienarm) der Studie 14-003 (Safety Population, Population compliant zur OSA-Primärtherapie) 229

Tabelle 4-78: UEs, die zum Abbruch der Studie und der Studienmedikation führten, getrennt nach SOK und PT der Studie 14-003 (Safety Population, Population compliant zur OSA-Primärtherapie) 232

Tabelle 4-79: UEs von besonderem Interesse; Kardiale UEs nach SOK und PT und maximalem Schweregrad (Safety Population, Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie) 236

Tabelle 4-80: UEs von besonderem Interesse; Kardiale UEs nach Clustered Term und PT (Safety Population, Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie) 238

Tabelle 4-81: UEs von besonderem Interesse; Angst und Insomnie, UEs nach Clustered Term und PT und maximalem Schweregrad (Safety Population, Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie) 244

Tabelle 4-82: UEs von besonderem Interesse; weitere UEs nach SOK, PT und maximalem Schweregrad (Safety Population, Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie) 246

Tabelle 4-83 Matrix der durchgeführte Subgruppenanalysen 249

Tabelle 4-84: Übersicht der Interaktionstests der Wirksamkeitsendpunkte aus der randomisierten, kontrollierten Studie 14-003 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, jeweils Änderung zu Woche 12 – Gesamtpopulation (mITT) 251

Tabelle 4-85: Übersicht der Interaktionstests der Sicherheitssendpunkte aus der randomisierten, kontrollierten Studie 14-003 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, jeweils Änderung zu Woche 12 – Gesamtpopulation (Safety-Population) 252

Tabelle 4-86: Übersicht der Interaktionstests der Wirksamkeitsendpunkte aus der randomisierten, kontrollierten Studie 14-003 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, jeweils Änderung zu Woche 12 – Population compliant zur OSA-Primärtherapie (mITT) .. 253

Tabelle 4-87: Übersicht der Interaktionstests der Sicherheitsendpunkte aus der randomisierten, kontrollierten Studie 14-003 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population compliant zur OSA-Primärtherapie (mITT) 254

Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen nach Compliance zur OSA-Primärtherapie für Gesamtrate TEAEs in der Studie 14-003 (Safety Population) 256

Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen nach Compliance zur OSA-Primärtherapie für Gesamtrate TEAEs, (vermutete) Verbindung zum Studienmedikament in der Studie 14-003 (Safety Population) 257

Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen nach Compliance zur OSA-Primärtherapie für TEAEs nach maximaler Schweregrad, milde TEAEs in der Studie 14-003 (Safety Population) 258

Tabelle 4-91: Subgruppenanalysen nach Alter für Gesamtrate TEAEs in der Studie 14-003 – Population compliant zur OSA-Primärtherapie (Safety Population) 260

Tabelle 4-92: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 264

Tabelle 4-93: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 265

Tabelle 4-94: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 265

Tabelle 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 266
Tabelle 4-96: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 266
Tabelle 4-97: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 268
Tabelle 4-98: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 269
Tabelle 4-99: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 269
Tabelle 4-100: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 270
Tabelle 4-101: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 271
Tabelle 4-102: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen 274
Tabelle 4-103: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 275
Tabelle 4-104: Studienpool – weitere Untersuchungen 276
Tabelle 4-105: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 278
Tabelle 4-106: Charakterisierung der Studienpopulationen (Safety Population bzw. mITT-Population: Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie) – weitere Untersuchungen 284
Tabelle 4-107: Verzerrungspotential auf Studienebene – weitere Untersuchungen 295
Tabelle 4-108: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .. 296
Tabelle 4-109: Operationalisierung von ESS-Gesamtscore – weitere Untersuchungen 297
Tabelle 4-110: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt ESS-Gesamtscore – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 298
Tabelle 4-111: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung des ESS-Gesamtscore von Baseline zu unterschiedlichen Zeitpunkten aus der Langzeitstudie 14-005 (Safety-Population, Population Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie) 300
Tabelle 4-112 Analyse des Endpunkts ESS während des 2-wöchigen Entzugsdesigns der Studie 14-005 (mITT-Population, Population OSA Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie) 303
Tabelle 4-113: Operationalisierung von PGIc – weitere Untersuchungen 305
Tabelle 4-114: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt PGIc – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 306
Tabelle 4-115: PGIc – Analyse der Open-Label Phase der Studie 14-005 (Safety-Population, Population Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie) 308
Tabelle 4-116 PGIc: Zusammenfassung der Werte zum Ende des 2-wöchigen Entzugsdesigns der Studie 14-005 (mITT-Population, Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie) 310

Tabelle 4-117: Operationalisierung von CGIc – weitere Untersuchungen 311

Tabelle 4-118: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt CGIc – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 312

Tabelle 4-119: CGIc – Analyse der Open-Label Phase der Studie 14-005 (Safety-Population, Population Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie)..... 313

Tabelle 4-120: CGIc: Zusammenfassung der Werte zum Ende des 2-wöchigen Entzugsdesigns der Studie 14-005 (mITT-Population, Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie)..... 315

Tabelle 4-121: Operationalisierung von FOSQ-10 – weitere Untersuchungen 316

Tabelle 4-122: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt FOSQ-10 – weitere Untersuchungen..... 317

Tabelle 4-123: 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 OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie) 319

Tabelle 4-124: FOSQ-10 Gesamtpunktzahl zu Beginn und Ende der 2-wöchigen Entzugsphase und die entsprechende Veränderung in der Studie 14-005 (mITT-Population, OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie)..... 321

Tabelle 4-125: Operationalisierung von EQ-5D-5L – weitere Untersuchungen 322

Tabelle 4-126: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt EQ-5D-5L – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 323

Tabelle 4-127: 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 OSA Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie)..... 325

Tabelle 4-128: 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 OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie)..... 328

Tabelle 4-129: 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 OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie)..... 330

Tabelle 4-130: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen..... 332

Tabelle 4-131: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 333

Tabelle 4-132: Überblick über die TEAEs in den drei Behandlungsarmen der Studie 14-005 (Safety Population; Population OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie).... 335

Tabelle 4-133: UEs getrennt nach SOKs (mind. 10 % der Patienten in einem Studienarm oder 10 Patienten und 1 %) der Studie 14-005 (Safety Population, OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie) 337

Tabelle 4-134: TEAEs, die zum Abbruch der Studie und der Studienmedikation führten nach SOK und PT (Safety Population, OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie) 342

Tabelle 4-135: TEAEs von besonderem Interesse in der Studie 14-005 (Safety Population, OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie) 346

Tabelle 4-136: TEAEs von besonderem Interesse – Potenzielle Hypersensitivitätsereignisse in der Studie 14-005 (Safety Population, OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie) 349

Tabelle 4-137: TEAEs, die während der 2-wöchigen, randomisierten Entzugsphase auftraten, Gesamtrate und TEAEs nach SOK, PT (mind. 10 % in einem Studienarm oder 10 Patienten in einem Studienarm) sowie TEAEs von bes. Interesse nach SOK und PT 352

Tabelle 4-138: Übersicht über die Wirksamkeitsergebnisse in Woche 12 bei Patienten mit OSA (compliant zur OSA-Primärtherapie) in Studie 14-003 (mITT-Population) 362

Tabelle 4-139: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens – Ergebnisse der Studie 14-003 der Population compliant zur OSA-Primärtherapie 366

Tabelle 4-140: Übersicht über die Wirksamkeitsergebnisse zu Woche 12 in der Kategorie Morbidität bei Patienten mit OSA (Gesamtpopulation) in Studie 14-003 (mITT-Population). 369

Tabelle 4-141: Ergänzende Darstellung weiterer Ergebnisse aus den Kategorien Lebensqualität und Sicherheit der Gesamtpopulation aus der Studie 14-003 372

Tabelle 4-142: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 374

Tabelle 4-143: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) – RCT 394

Tabelle 4-144 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 14-003 399

Tabelle 4-145: Studiendesign und -methodik für Studie 14-005 420

Tabelle 4-146 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 14-003 446

Tabelle 4-147 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 14-005 Teil 1 (Open-Label) 456

Tabelle 4-148 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 14-005 Teil 2 (2-wöchiges Entzugsdesign) 463

Tabelle 4-149: Subgruppenergebnisse nach Compliance zur Primärtherapie für den Endpunkt ESS (Änderung Baseline zu Woche 12, mITT-Population) 478

Tabelle 4-150: Subgruppenergebnisse nach Compliance zur Primärtherapie für den Endpunkt Schlaflatenzzeit mittels MWT (Änderung Baseline zu Woche 12, mITT-Population) 479

Tabelle 4-151: Subgruppenergebnisse nach Compliance zur Primärtherapie für den Endpunkt PGIc (Änderung Baseline zu Woche 12, mITT-Population) 480

Tabelle 4-152: Subgruppenanalysen nach Compliance zur OSA-Primärtherapie für TEAEs nach maximaler Schweregrad, moderate TEAEs in der Studie 14-003 (Safety Population) 481

Tabelle 4-153: Subgruppenanalysen nach Compliance zur OSA-Primärtherapie für TEAEs nach SOK Gastrointestinale Erkrankungen in der Studie 14-003 (Safety Population) 482

Tabelle 4-154: Subgruppenanalysen nach Compliance zur OSA-Primärtherapie für TEAEs nach SOK Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes in der Studie 14-003 (Safety Population) 483

Tabelle 4-155: Subgruppenergebnisse nach Geschlecht für den Endpunkt ESS (Änderung Baseline zu Woche 12, mITT-Population, OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie) 484

Tabelle 4-156: Subgruppenergebnisse nach Geschlecht für den Endpunkt Schlaflatenzzeit mittels MWT (Änderung Baseline zu Woche 12, mITT-Population, OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie) 485

Tabelle 4-157: Subgruppenergebnisse nach Geschlecht für den Endpunkt PGIc (Änderung Baseline zu Woche 12, mITT-Population, OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie) 486

Tabelle 4-158: Subgruppenergebnisse nach Alter für den Endpunkt ESS (Änderung Baseline zu Woche 12, mITT-Population, OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie) 487

Tabelle 4-159: Subgruppenergebnisse nach Alter für den Endpunkt Schlaflatenzzeit mittels MWT (Änderung Baseline zu Woche 12, mITT-Population, OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie) 488

Tabelle 4-160: Subgruppenergebnisse nach Alter für den Endpunkt PGIc (Änderung Baseline zu Woche 12, mITT-Population, OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie) 489

Tabelle 4-161: Subgruppenergebnisse nach Krankheitsschwere (Baseline ESS) für den Endpunkt ESS (Änderung Baseline zu Woche 12, mITT-Population, OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie) 490

Tabelle 4-162: Subgruppenergebnisse nach Krankheitsschwere (Baseline ESS) für den Endpunkt Schlaflatenzzeit mittels MWT (Änderung Baseline zu Woche 12, mITT-Population, OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie) 491

Tabelle 4-163: Subgruppenergebnisse nach Krankheitsschwere (Baseline ESS) für den Endpunkt PGIc (Änderung Baseline zu Woche 12, mITT-Population, OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie) 492

Tabelle 4-164: Subgruppenanalysen nach Alter für Gesamtrate TEAEs, (vermutete) Verbindung zur Studienmedikation, in der Studie 14-003 – Population compliant zur OSA-Primärtherapie (Safety Population) 493

Tabelle 4-165: Subgruppenanalysen nach Alter für TEAEs nach maximalem Schweregrad, milde TEAEs, in der Studie 14-003 – Population compliant zur OSA-Primärtherapie (Safety Population) 494

Tabelle 4-166: Subgruppenanalysen nach Alter für TEAEs nach maximalem Schweregrad, moderate TEAEs, in der Studie 14-003 – Population compliant zur OSA-Primärtherapie (Safety Population) ... 495

Tabelle 4-167: Subgruppenanalysen nach Geschlecht für Gesamtrate TEAEs in der Studie 14-003– Population compliant zur OSA-Primärtherapie (Safety Population) ... 496

Tabelle 4-168: Subgruppenanalysen nach Geschlecht für Gesamtrate TEAEs, (vermutete) Verbindung zur Studienmedikation, in der Studie 14-003– Population compliant zur OSA-Primärtherapie (Safety Population) ... 497

Tabelle 4-169: Subgruppenanalysen nach Geschlecht für TEAEs nach maximalem Schweregrad, milde TEAEs in der Studie 14-003– Population compliant zur OSA-Primärtherapie (Safety Population) ... 498

Tabelle 4-170: Subgruppenanalysen nach Geschlecht für TEAEs nach maximalem Schweregrad, moderate TEAEs in der Studie 14-003– Population compliant zur OSA-Primärtherapie (Safety Population) ... 499

Tabelle 4-171: Subgruppenanalysen nach Krankheitsschwere (Baseline-ESS) für Gesamtrate TEAEs in der Studie 14-003 – Population compliant zur OSA-Primärtherapie (Safety Population) ... 500

Tabelle 4-172: Subgruppenanalysen nach Krankheitsschwere (Baseline-ESS) für Gesamtrate TEAEs, (vermutete) Verbindung zur Studienmedikation, in der Studie 14-003 – Population compliant zur OSA-Primärtherapie (Safety Population) ... 501

Tabelle 4-173: Subgruppenanalysen nach Krankheitsschwere (Baseline-ESS) für TEAEs nach maximalem Schweregrad, milde TEAEs, in der Studie 14-003 – Population compliant zur OSA-Primärtherapie (Safety Population) ... 502

Tabelle 4-174: Subgruppenanalysen nach Krankheitsschwere (Baseline-ESS) für TEAEs nach maximalem Schweregrad, moderate TEAEs, in der Studie 14-003 – Population compliant zur OSA-Primärtherapie (Safety Population) ... 503

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74

Abbildung 4-2: PRISMA-Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach RCT mit dem zbAM 76

Abbildung 4-3: Design der Studie 14-003 91

Abbildung 4-4: Hierarchische Testsequenz. 93

Abbildung 4-5: Veränderung des ESS-Scores gegenüber Baseline nach Studienbesuch (Woche) bei Patienten mit EDS bei OSA aus Studie 14-003. 109

Abbildung 4-6: Veränderung des ESS-Scores gegenüber Baseline nach Studienbesuch (Woche) bei Patienten mit EDS bei OSA compliant zur OSA-Primärtherapie aus Studie 14-003 (mITT-Population). 119

Abbildung 4-7: Responderanalyse zur Ermittlung des Prozentsatzes der Probanden, welche einen ESS Score ≤ 10 zu Woche 12 erzielten (mITT-Population, Population compliant zur OSA-Primärtherapie) 123

Abbildung 4-8: Veränderung des MWT gegenüber Baseline nach Studienbesuch (Woche) bei Patienten mit EDS bei OSA aus Studie 14-003 130

Abbildung 4-9: Prozentsatz der Probanden, die eine Verbesserung mittels PGIc zu Woche 12 meldeten (Minimally, Much, or Very Much) (mITT Population) 141

Abbildung 4-10: Veränderung der FOSQ-10-Gesamtscores von Baseline bis Woche 12 (mITT-Population). 156

Abbildung 4-11: Veränderung der SF-36v2 (A) PCS und MCS und (B) Subskalenwerte von Baseline bis Woche 12 (mITT-Population). 164

Abbildung 4-12: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 273

Abbildung 4-13: Darstellung des Studiendesigns der Studie 14-005 288

Abbildung 4-14: Studienschema Studie 14-003..... 406

Abbildung 4-15: Hierarchische Testsequenz 413

Abbildung 4-16: Patientenfluss in der Studie 14-003 gemäß CONSORT 2010..... 419

Abbildung 4-17: Studiendesign der Studie 14-005 426

Abbildung 4-18: Patientenfluss in der open-label Phase der Studie 14-005 nach CONSORT 2010 443

Abbildung 4-19: Patientenfluss in der randomisierten Phase der Studie 14-005 nach CONSORT 2010 444

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AASM	American Academy of Sleep
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
ANCOVA	Kovarianzanalyse
AR	Unerwünschte Reaktion
BMI	Body Mass Index
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale
CGIc	Clinical Global Impression of change
CGIs	Clinical Global Impression of severity
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPAP	Continuous positive airway pressure
CRF	Case Report Form
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EDS	Übermäßige Tagesschläfrigkeit / Excessive Daytime Sleepiness
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FOSQ-10	Functional Outcomes of Sleep Questionnaire Short Version
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good clinical practice
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität / Health Related Quality of Life
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ICSD-3	International Classification of Sleep Disorders Version 3
ITT	Intention to treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVRS	Interactive Voice Response System

KI	Konfidenzintervall
LBBB	Linksschenkelblock
LOCF	Last observation carried forward
LOE	Mangelnde Wirksamkeit
LS	Least Square
LSM	Least Square Mean
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MCMC	Markov chain Monte Carlo
MCS	Mental Component Summary
mITT	Modified intention to treat
MID	Minimal Important Difference
MMRM	Mixed effect Model Repeated Measures
MSLT	Multipler Schlaflatenztest
MTC	Mixed Treatment Comparison
MWT	Maintenance of Wakefuless Test
N	Anzahl an Probanden in der Behandlungsgruppe
NA	Nicht verfügbar
NB	Nicht berichtet
NE	Nicht ermittelbar
NMAR	Non missing at random
OCT	Over the counter (rezeptfrei)
OL	Open label
OSA	obstruktiven Schlafapnoe
PAP	Positive airway pressure
PCS	Physical Component Summary
PGIc	Patient Global Impression of change
PP	Per Protocol
PT	Preferred Terms nach MedDRA
QD	Einmal täglich
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
rRR	Reversiertes relatives Risiko
SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörung

SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SEM	Standard error of measurement
SF-36v2	Short-Form Health Survey 36 Version 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOK	System Organ Klasse nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAEs	Treatment emergent adverse events
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TST	Gesamtschlafzeit
UE	Unerwünschtes Ereignis
UPS	Unterkieferprotrusionsschiene
VAS	Visuelle Analogskala
WASO	Wake after Sleep Onset
WHO	World Health Organization
WPAI:SHP	Fragebogen zur Arbeitsproduktivität und Beeinträchtigung der Aktivität; Spezifische Gesundheitsprobleme
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

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

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

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

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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 (EDS) bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Therapie (CPAP, continuous positive airway pressure) nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), der optimierten Standardtherapie (Placebo), hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte?

Datenquellen

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

Randomisiert, kontrollierte Studien (RCTs) stellen in der evidenzbasierten Medizin den höchsten Evidenzgrad neben Metaanalysen aus RCTs dar. Nutzen und Zusatznutzen von Solriamfetol werden anhand von Endpunkten aus einer vorliegenden RCT des pharmazeutischen Unternehmers (pU) dargestellt. Methodisch adäquate und angemessen durchgeführte RCTs liefern für die Bewertung des Effekts einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie die geringste Ergebnisunsicherheit aufweisen und somit zur höchsten Evidenzstufe gehören [1]. Die Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Solriamfetol erfolgt daher anhand von RCT. Mit der Studie 14-003 liegt eine RCT vor, sodass diese maßgeblich für die Darstellung des Nutzens herangezogen wird. Diese Studie wird zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol herangezogen.

Bei der Studie 14-003 (TONES 3) handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische, Placebo-kontrollierten Phase 3 Studie, in der OSA-Patienten mit exzessiver Tagesschläfrigkeit 12 Wochen lang eine feste Dosis von 37,5 mg, 75 mg, 150 mg oder 300 mg Solriamfetol (JZP-110) oder Placebo verabreicht wurde [2]. Der Studienarm mit der 300 mg Dosierung wird in dem Nutzendossier nicht dargestellt, da gemäß Zulassung die Tageshöchstdosis bei 150 mg liegt. Dementsprechend ist dieser Studienarm nicht bewertungsrelevant [3]. Für die Bewertung des Zusatznutzens werden primär die Ergebnisse des Studienarms 37,5 mg JZP-110 herangezogen, da Solriamfetol hier exakt gemäß Fachinformation verabreicht worden ist. Obwohl die Studie 14-003 keine Titration und Dosierung nach Ansprechen vorgesehen hat, hat die EMA entschieden, eine Titration auf Basis dieser Studiendaten nach Ansprechen zu empfehlen. Gemäß Fachinformation von Solriamfetol ist die empfohlene Startdosis zur Behandlung der EDS bei OSA 37,5 mg, 1x täglich. Abhängig vom klinischen Ansprechen kann die Dosis im Abstand von drei Tagen durch Verdopplung auf ein höheres Niveau bis zur empfohlenen Tageshöchstdosis von maximal 150 mg titriert werden [3]. Da es sich um eine Kann-Empfehlung handelt, kann dementsprechend auch die kleinste Dosis beibehalten werden. In der Studie 14-003 wurde die 75 mg JZP-110 Dosis nicht titriert und die 150 mg JZP-110 ausgehend von der 75 mg Dosis auf 150 mg JZP-110 angehoben [2].

Für die Gesamtbeurteilung von Solriamfetol sind die Dosierungen 75 mg und 150 mg dennoch relevant, da bei vielen Wirksamkeitsendpunkten ein dosisabhängiger Effekt festgestellt werden kann, wohingegen die Sicherheit nicht durch die Dosis beeinträchtigt wird. Auch die EMA hat alle Studienarme in der Bewertung herangezogen und Dosierungen bis zu 150 mg zugelassen. Es ist hierbei zu betonen, dass die Titration keinen Einfluss auf die Wirksamkeit von Solriamfetol hat, sondern eher dazu dient, die bestmögliche Wirksamkeit und Verträglichkeit bei möglichst niedrigster Dosis zu gewährleisten. Aus Sicht des pU wäre die Berücksichtigung der 75 mg und 150 mg Dosis in der Nutzenbewertung adäquat, weil das Titrationsschema erst durch die Zulassungsbehörde formuliert worden ist und nicht in der Zulassungsstudie angelegt war. Die Ergebnisse der Studie 14-003 zeigen, dass kein erhöhtes Risiko hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen in den höheren Dosierungen 75 mg JZP-110 und 150 mg JZP-110 ohne Hochtitration von 37,5 mg JZP-110 im Vergleich zu Placebo besteht.

Für die Bewertung des Zusatznutzens werden aber primär die Ergebnisse des Studienarms 37,5 mg JZP-110 herangezogen, da Solriamfetol hier exakt gemäß Fachinformation verabreicht worden ist. Der Zusatznutzen wäre deutlich höher, wenn auch die Ergebnisse der höheren Dosierungen herangezogen würden.

In der Studie 14-003 eingeschlossene OSA-Patienten mussten eine Primärtherapie zur Behandlung der Grunderkrankung OSA durchführen oder zumindest einen Versuch einer Therapie nachweisen. Wie die Analyse der Erfüllung der Einschlusskriterien zeigte, war lediglich ein Patient in der 150 mg JZP-110 Dosisgruppe ohne eine aktuelle Primärtherapie zu Baseline eingeschlossen. Alle anderen Patienten führten eine Primärtherapie durch oder hatten eine vorhergehende Indikation mit chirurgischem Eingriff zur Behandlung der OSA.

Die Studienteilnehmer wurden stratifiziert nach Compliance / Non-Compliance zur OSA-Primärtherapie zu den Studienarmen der Studie 14-003 randomisiert. Die Teilpopulation der compliant Anwender einer OSA-Primärtherapie entsprechen der vom G-BA geforderten zVT, der Population der Patienten mit einer optimierten Standardtherapie. Daher wird diese Population die primäre Zielpopulation im vorliegenden Dossier darstellen. Für die Einteilung in die Gruppe compliant musste der Patient eine adäquate PAP-Nutzung (≥ 4 Stunden/ Nacht und ≥ 70 % der Nächte, d. h. ≥ 5 von 7 Tagen/Woche), Nutzung eines intraoralen Gerätes (Synonym Unterkieferprotrusionsschiene [UPS]) in der gleichen Frequenz oder eine erfolgreiche Operation zur Behandlung der OSA-Symptome nachweisen. Die Kriterien zur Compliance entsprechen den aktuellen Standards für eine adäquate Therapie [4]. Entsprechend der internationalen Standards während Einleitung einer OSA-Primärtherapie werden Patienten eingehend betreut, um ein akzeptables Maß der Nutzung von Beginn an sicherzustellen [5, 6]. Die Nachweise eines niedrigen Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) zu Baseline sowie die Daten zur Nutzungsdauer der Primärtherapie bestätigen die adäquate Therapie der zugrundeliegenden obstruktiven Schlafapnoe dieser Population (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.8). Patienten, die eine primäre OSA-Therapie nicht nutzen können (z. B. aufgrund einer Kontraindikation, Angstsymptomatik) sind zwar vom Anwendungsgebiet von Solriamfetol umfasst, jedoch wurden die Gründe für eine Non-Compliance im Rahmen der Studie 14-003 nicht detailliert erfasst.

Ergänzend wird im Nutzendossier die Gesamtpopulation der OSA-Patienten (compliant und non-compliant zur OSA-Primärtherapie) der Studie 14-003 betrachtet. Solriamfetol besitzt für die Gesamtpopulation eine Zulassung [3]. Interaktionstests (siehe Abschnitt 4.3.2.2.3.2) zeigen, dass keine Effektmodifikation durch die compliant / non-compliant Anwendung der OSA-Primärtherapie in den ko-primären Wirksamkeitsendpunkten Epworth-Sleepiness-Scale (ESS), Schlaflatenzzeit mittels Maintenance of Wakefulness Test (MWT) als auch im wichtigsten sekundären Endpunkt Patient Global Impression of change (PGIc) besteht. Für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) ergibt sich eine mögliche Effektmodifikation durch die non-compliant Anwendung der OSA-Primärtherapie, sodass sich die Teilpopulationen möglicherweise unterscheiden. Daher wird auf das Heranziehen der Gesamtpopulation für die Nutzaussage zu Solriamfetol verzichtet.

Zum Nachweis des Langzeitwirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol werden ergänzend die Ergebnisse der Studie 14-005 (TONES 5) in dem Nutzendossier dargestellt. Mit der offenen, maximal 52-wöchigen, offenen Phase 3 Studie 14-005 mit einem 2-wöchigen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Entzugsdesign liegt eine Langzeitstudie zur Bewertung der Langzeitsicherheit und Wirksamkeit von Solriamfetol mit individueller Titration auf eine Dosis von 75 mg, 150 mg oder 300 mg Solriamfetol bei Patienten mit exzessiver Tagesschläfrigkeit bei OSA oder Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) vor. Dazu wurden Probanden aus den Solriamfetol-Elternstudien rekrutiert und individuell auf eine der drei Dosierungen eingestellt. Anhand der zweiwöchigen, randomisierten Placebo-kontrollierte Entzugsphase kann die Wirksamkeit von Solriamfetol bestätigt werden [7]. In dem Nutzendossier werden entsprechend dem Indikationsgebiet die Daten der compliant Anwender der OSA-Primärtherapie dargestellt. Die 300 mg Dosis wird aufgrund der fehlenden Zulassung nicht dargestellt [3].

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suchen nach Studien mit dem zbAM Solriamfetol für einen direkten Vergleich

E/A-Nr.	Item	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit exzessiver Tagesschläfrigkeit bei obstruktiver Schlafapnoe, die eine Primärtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Atemwegsobstruktion erhalten	Patienten unter 18 Jahre Schwangere Patienten Abweichende Indikation
2	Intervention	Solriamfetol verabreicht gemäß Fachinformation	Abweichende Intervention
3	Vergleichstherapie	Optimierte Standardtherapie (Placebo)	zVT in Kombination mit anderen Präparaten nicht zugelassener Wirkstoff
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien dargestellt: Wirksamkeit: ESS MWT PGIc oder CGIc Sicherheit: Nebenwirkungen (UEs) Weitere Endpunkte im Bereich HRQoL	Keine Darstellung patientenrelevanter Endpunkte der genannten Kategorien
5	Studientyp	RCT	Abweichender Studientyp
6	Studiendauer	Studiendauer ≥ 12 Wochen	Studiendauer < 12 Wochen
7	Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt enthaltene relevante Primärdaten für die Beantwortung der Dossierfragestellung	Conference abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse

E/A = Einschluss-/Ausschlusskriterium; 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; UE = Unerwünschtes Ereignis; zbAM = zu bewertendes Arzneimittel

Studien wurden ausgeschlossen, wenn diese mindestens in einem Punkt nicht den in Tabelle 4-1 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.

Im Rahmen der Literaturrecherche wurde die Studie 14-003 als einzige, direkt vergleichende Studie, gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT der „optimierten Standardtherapie“ für die Nutzenbewertung identifiziert.

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

Im vorliegenden Nutzendossier wird die Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT maßgeblich basierend auf der RCT 14-003 vorgenommen. Die Beschreibung des Designs und der Methodik der in der Nutzenbewertung eingeschlossenen RCT erfolgt entsprechend den Anforderungen des CONSORT-Statements. Die Bewertung des Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene basiert auf den vorgegebenen Bewertungsbögen und ergibt für die Studie 14-003 auf Endpunkt- und Studienebene ein niedriges Verzerrungspotential.

Die Ergebnisse der Studie 14-003 werden detailliert für alle patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit im Abschnitt 4.3.1 dargestellt. Die Patientenrelevanz, Operationalisierung und die Validität der betrachteten Endpunkte wird in diesem Abschnitt eingehend geprüft und diskutiert.

Die Ergebnisse aus der ergänzend dargestellten, offenen Langzeitstudie 14-005 werden detailliert für alle patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit im Abschnitt 4.3.2.3 dargelegt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In Tabelle 4-2 ist eine Übersicht der wichtigsten Ergebnisse zur Population compliant zur OSA-Primärtherapie aus der Studie 14-003 zu entnehmen. Tabelle 4-3 zeigt die Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse aus der Studie 14-003, welche auch zur Ableitung des Nutzens und Zusatznutzens von Solriamfetol in der Zielpopulation herangezogen werden.

Tabelle 4-2: Übersicht über die Wirksamkeitsergebnisse in Woche 12 bei Patienten mit OSA (compliant zur OSA-Primärtherapie) in Studie 14-003 (mITT-Population).

End-punkt	**Behandlung**	**Baseline**		**Veränderung zu Baseline**		**Differenz zu Placebo**		
		n	**Mittelwert (SD)**	**n**	**Mittelwert (SD)**	**LSM (SE)**	**LSM Differenz (95 % KI)**	**p-Wert**
ESS	Placebo (N=80)	80	15,3 (3,10)	71	-3,2 (4,45)	-3,0 (0,53)		
	37,5 mg JZP-110 (N=39)	39	14,7 (3,10)	35	-5,2 (4,74)	-5,3 (0,76)	-2,4 (-4,2, -0,5)	**0,0117**
	75 mg JZP-110 (N=42)	42	14,4 (3,22)	38	-4,5 (5,15)	-4,3 (0,73)	-1,3 (-3,1, 0,5)	0,1444
	150 mg JZP-110 (N=80)	80	14,8 (3,32)	73	-7,1 (4,33)	-7,2 (0,53)	-4,2 (-5,7, -2,7)	**< 0,0001**
MWT	Placebo (N=80)	77	13,20 (7,481)	68	0,80 (11,179)	0,93 (1,233)		
	37,5 mg JZP-110 (N=39)	38	14,91 (8,371)	35	5,20 (10,888)	5,74 (1,741)	4,81 (0,61, 9,00)	**0,0248**
	75 mg JZP-110 (N=42)	41	13,12 (7,222)	38	9,30 (10,324)	9,32 (1,671)	8,38 (4,30, 12,47)	**< 0,0001**
	150 mg JZP-110 (N=80)	79	13,52 (7,446)	72	11,16 (10,702)	11,11 (1,211)	10,18 (6,78, 13,58)	**< 0,0001**
End-punkt	**Behandlung**	**Probanden mit Verbesserung***				**Differenz zu Placebo**		
		n	**Ja, n (%)**			**% (95 % KI)**		**p-Wert**
PGIc	Placebo (N=80)	80	39 (48,8)					
	37,5 mg JZP-110 (N=39)	39	24 (61,5)			12,8 (-6,00, 31,58)		0,1895
	75 mg JZP-110 (N=42)	42	30 (71,4)			22,7 (5,17, 40,19)		**0,0163**
	150 mg JZP-110 (N=80)	80	69 (86,3)			37,5 (24,20, 50,80)		**< 0,0001**

ESS = Epworth Sleepiness Scale; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; LSM = Least Squares Mean; Unterschied gegenüber Placebo = LSM-Differenz zwischen der Veränderung gegenüber Baseline von JZP-110 vs. Placebo. Die MWT-Ergebnisse stammen von den ersten 4 MWT-Versuchen; eine positive Veränderung gegenüber Baseline stellt eine Verbesserung der Schlaflatenzzeit dar. Auf der ESS stellt eine negative Veränderung gegenüber Baseline eine Besserung der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages dar.

*Der Prozentsatz von Patienten mit einer Verbesserung des PGIc umfasst die Patienten, die sehr deutliche, deutliche und minimale Besserungen meldeten.

Morbidität

In der Kategorie Morbidität ergeben sich in der Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie mit den Dosierungen 37,5 mg und 150 mg JZP-110 signifikante Unterschiede im patientenrelevanten Endpunkt ESS im Vergleich von Baseline zu Woche 12. Die Probanden erreichen dabei einen ESS-Score von 9,1 Punkte (SD 4,92) in der 37,5 mg JZP-110 Gruppe und 7,7 Punkte (SD 4,67) in der 150 mg JZP-110 Gruppe. Im Vergleich zu Placebo mit 12,2 Punkten zu Woche 12 ergibt die primäre Analyse eine signifikant unterschiedliche LSM Differenz von -2,4 (95 % KI -4,2, -0,5, p = 0,0117), respektive -4,2 (95 % KI -5,7, -2,7, p < 0,0001). Mit der 75 mg JZP-110 Dosis wird zu Woche 12 ebenfalls eine numerische Verbesserung auf 10,1 Punkte (SD 4,93) erreicht (siehe Tabelle 4-2).

Responderanalysen mit einer Veränderung um ≥ 15 % der Skalenspannweite für den Endpunkt ESS wurden durchgeführt, um zusätzlich die klinische Relevanz der Ergebnisse zu bewerten. Mit einer Dosis von 37,5 mg JZP-110 zu Woche 12 ergibt sich bei Verwendung der 15 % Schwelle im Vergleich zu Placebo ein signifikant höherer Anteil an Probanden, die eine klinisch relevante Verbesserung (d. h. um ≥ 3,75 Punkte) des ESS erfahren. Das reversierte relative Risiko (rRR) zugunsten von JZP-110 37,5 mg beträgt 0,64 (95 % KI 0,43, 0,96). Ausgehend von dieser klinisch relevanten Änderung wird ein geringer Zusatznutzen abgleitet. Dies ergibt sich daraus, dass es sich bei der EDS um eine schwerwiegende, behandlungsbedürftige Symptomatik trotz optimaler Behandlung mit der Primärtherapie handelt. In der 150 mg JZP-110 Gruppe ergibt sich im Vergleich zu Placebo ebenso ein signifikant geringeres rRR mit 0,46 (95 % KI 0,34, 0,63) zugunsten von Solriamfetol. Die 150 mg Dosis Solriamfetol erreicht in der Population ebenfalls eine klinisch relevante Verbesserung, die einem beträchtlichen Zusatznutzen entsprechen würde.

Es wurde eine weitere Responderanalyse mit dem Schwellenwert von ESS ≤ 10 Punkten durchgeführt. Damit wurde untersucht, wie hoch der Anteil der Probanden ist, welche einen Normalwert der EDS mit ESS ≤ 10 Punkten erreichen. Diese Analyse ist abhängig vom Ausgangswert der Tagesschläfrigkeit und wird daher nicht für die primäre Bewertung der klinischen Relevanz herangezogen, liefert aber wichtige Erkenntnisse hinsichtlich des Behandlungserfolgs der Therapie. Im Vergleich zu Placebo ist mit einer prozentualen Differenz von 22,3 % (95 % KI 3,18, 41,44; p = 0,0263), respektive 31,8 % (95 % KI 16,41, 47,10; p = 0,0001) ein signifikant höherer Anteil an Probanden mit einem normalen ESS-Wert zu Woche 12 (ESS ≤ 10) bei den Dosierungen 75 mg und 150 mg zu verzeichnen.

Die klinisch relevante Bewertung der Schlaflatenzzeit mittels MWT bestätigt die gute Wirksamkeit von Solriamfetol. Der MWT ist als Endpunkt für die Fähigkeit Wachzubleiben in der Schlafmedizin anerkannt und wurde in den Solriamfetol-Studien als ko-primärer Endpunkt erhoben. Subjektiv wird die Einschlafneigung unter kontrollierten Bedingungen wiederholt gemessen. Dieser Test wird standardmäßig in der Diagnostik der Schlafmedizin und zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Behandlung von Erkrankungen, die mit übermäßiger Schläfrigkeit assoziiert ist, eingesetzt [6, 8]. Bereits mit der kleinsten Dosis JZP-110 37,5 mg wird eine signifikante Verbesserung in der Schlaflatenzzeit erreicht (siehe Tabelle 4-2). Im Vergleich zu Placebo wird mit 37,5 mg JZP-110 eine signifikante Verbesserung um eine LSM

Differenz von 4,81 min (95 % KI 0,61, 9,00, p = 0,0248) zu Woche 12 erzielt. Die Patienten der 37,5 mg JZP-110 Behandlungsgruppe erreichen im Mittel zu Woche 12 eine normale Schlaflatenzzeit von 20,33 min (SD 12,10), während in der Placebo-Gruppe weiterhin eine kurze Schlaflatenzzeit von im Mittel 14,56 min (SD 11,13) verzeichnet wird. Die untere Grenze einer normalen Schlaflatenzzeit wird mit 19,4 min angegeben [9]. Auch mit der 75 mg und 150 mg JZP-110 Dosis wird im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung zu Woche 12 erzielt (jeweils p < 0,0001). Die Verbesserung liegt hierbei mit einer LSM Differenz vs. Placebo um 8,38 min (95 % KI 4,30, 12,47) und 10,18 min (95 % KI 6,78, 13,58) höher als mit der Dosis von 37,5 mg JZP-110. Die Schlaflatenzzeit liegt auch hier im Normalbereich mit im Mittel 22,51 min (SD 11,43) mit 75 mg JZP-110 und 24,45 min (SD 11,03) mit 150 mg JZP-110. In der Gesamtschau betätigen diese Daten die Ergebnisse aus dem ko-primären Endpunkt ESS und zeigen die klinisch relevante, dosisabhängige Verbesserung der Schlaflatenzzeit und damit der EDS durch eine Behandlung mit Solriamfetol. Ausgehend von der signifikanten Verbesserung der Schlaflatenzzeit und dem Erreichen eines Normalwertes unter Therapie mit Solriamfetol wird ein geringer Zusatznutzen abgeleitet.

Die Auswertung des patientenrelevanten Endpunktes PGIc ergibt, dass nach 12 Wochen im Vergleich zur Placebo-Behandlung ein signifikant höherer Anteil der Probanden der 75 mg und 150 mg JZP-110 Gruppe, welche eine mindestens minimale Verbesserung des patientenberichteten Gesundheitszustandes berichtet (75 mg JZP-110 mit rRR = 0,68 [95 % KI 0,51, 0,92; p = 0,0163], respektive mit 150 mg JZP-110 mit rRR = 0,57 [95 % KI 0,44, 0,72; p < 0,0001]), zu verzeichnen ist. Damit wäre für Solriamfetol aufgrund der relevanten Verbesserung des Gesundheitszustandes mit diesen beiden Dosierungen ein geringer (75 mg JZP-110) bzw. beträchtlicher Zusatznutzen (150 mg JZP-110) ableitbar. In der Dosisgruppe 37,5 mg wurde vs. Placebo keine signifikante Verbesserung gemessen.

Lebensqualität

In der Gesamtschau zeigen sich in der Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie mit der 150 mg JZP-110 Dosis zu Woche 12 signifikante Unterschiede (p = 0,0003) im Vergleich zu Placebo in der schlafbezogenen Lebensqualität gemessen mit dem FOSQ-10. Es wird eine LSM-Differenz vs. Placebo von 1,22 (95 % KI 0,57, 1,88) und ein finaler Score von 16,99 Punkten (SD 2,71) zu Woche 12 erzielt. Damit erreichen die Probanden nahezu Normalwerte, die mit 17,41 Punkten angegeben werden und mit einer Verbesserung zu Baseline um 2,90 Punkte (SE 0,29) eine klinisch relevante Verbesserung (MCID 1,8-2,2 Punkte) [10, 11]. Die Verbesserung des Scores zeigte sich bereits zu Woche 1, 4 und 8. Damit erreichen die Probanden mit dieser Dosis in einem kurzen Zeitraum nach Beginn der Therapie eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung der schlafbezogenen Lebensqualität, die über die Dauer der Studie erhalten bleibt [11]. Zudem liegen klinisch relevante Differenzen in der Veränderung des Gesamtscores des FOSQ-10 von Baseline zu Woche 12 auch für die JZP-110 Behandlungsgruppen 37,5 mg und 75 mg vor. Diese betragen zwischen 2,55 - 2,90 Punkte und liegen damit über der MCID von 1,8-2,2 Punkten [11].

Im generischen Fragebogen SF-36v2 zeigen sich die Verbesserung der Lebensqualität in dieser Population in den Domänen physiologische Rollenfunktion, Vitalität und soziale

Funktionsfähigkeit. In der Dosisgruppe 150 mg JZP-110 wird im Vergleich zu Placebo jeweils eine signifikante Verbesserung erreicht ($p < 0,05$). Dies gilt auch für die 75 mg JZP-110 Dosisgruppe vs. Placebo in der Domäne Vitalität ($p = 0,0369$). In der Gesamtschau ergibt sich das Bild einer dosisabhängigen Verbesserung der HRQoL der zuvor benannten Domänen. Zusammenfassend wäre ausgehend einer bedeutsamen Verbesserung der Lebensqualität ein beträchtlicher Zusatznutzen für die höhere Dosierung abzuleiten.

Sicherheit

Die Analysen zur Sicherheit, hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen (unerwünschte Ereignisse), zeigen unter Therapie jeder JZP-110 Dosis im Vergleich zu Placebo kein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines UEs. Die TEAEs, die auftraten, waren mit wenigen Ausnahmen von mildem oder moderatem Schweregrad. Die Abbruchrate war in der Population compliant zur OSA-Primärtherapie mit insgesamt 10 Studienabbrechern gering. Zudem brachen auch vier Probanden der Placebo-Gruppe die Therapie frühzeitig ab. Ein erhöhtes Risiko unter Solriamfetol-Einnahme jeglicher Dosisgruppe hinsichtlich kardiovaskulärer, psychiatrischer Ereignisse oder Hypersensitivitätsreaktionen konnte nicht ausgemacht werden.

Damit weist Solriamfetol neben der Wirksamkeit auf die Reduktion der EDS und die positiven Effekte auf die Lebensqualität auch eine gute Verträglichkeit auf. Mit diesem Profil ergibt sich eine wirksame und sichere medikamentöse Therapie für OSA-Patienten mit residualer EDS und compliant Nutzung einer OSA-Primärtherapie. Es wird kein Zusatznutzen oder Schaden hinsichtlich der Sicherheit für Solriamfetol abgeleitet.

Tabelle 4-3: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens – Ergebnisse der Studie 14-003 der Population compliant zur OSA-Primärtherapie

Domäne **Patientenrelevanter Endpunkt**	**37,5 mg JZP-110 vs. Placebo**	**75 mg JZP-110 vs. Placebo**	**150 mg JZP-110 vs. Placebo**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (37,5 mg JZP-110)**
	Effektschätzer (95 % KI)			
Morbidität				
ESS				
ESS-Responder (15 % Schwelle)	**rRR = 0,64 (0,43, 0,96)** **p = 0,0370**	rRR = 0,72 (0,48, 1,10) p = 0,1423	**rRR = 0,46 (0,34, 0,63)** **p < 0,0001**	Gering
MWT	**LSM Differenz = 4,81 (0,61, 9,00)** **p = 0,0248**	**LSM Differenz = 8,38 (4,30, 12,47)** **p < 0,0001**	**LSM Differenz = 10,18 (6,78, 13,58)** **p < 0,0001**	Gering
PGIc Responder	rRR = 0,79 (0,57, 1,11) p = 0,1895	**rRR = 0,68 (0,51, 0,92)** **p = 0,0163**	**rRR = 0,57 (0,44, 0,72)** **p < 0,0001**	Zusatznutzen für 37,5 mg nicht gezeigt
Lebensqualität				
FOSQ-10	LSM = 0,45 (-0,55, 1,45) p = 0,3780	LSM = 0,85 (-0,12, 1,82) p = 0,0844	LSM = 1,20 (0,40, 2,01) **p = 0,0035**	Zusatznutzen für 37,5 mg nicht gezeigt
SF-36				
Domäne physiologische Rollenfunktion	LSM = 2,21 (-0,74, 5,15) p = 0,1416	LSM = 2,60 (-0,27, 5,47) p = 0,0755	LSM = 2,56 (0,18, 4,93) **p = 0,0350**	Zusatznutzen für 37,5 mg nicht gezeigt
Domäne Vitalität	LSM = 2,66 (- 0,80, 6,11) p = 0,1317	LSM = 3,57 (0,22, 6,93) **p = 0,0369**	LSM = 3,68 (0,90, 6,46) **p = 0,0096**	
Domäne soziale Funktionsfähigkeit	LSM = 2,41 (-0,66, 5,49) p = 0,1237	LSM = 2,50 (-0,49, 5,49) p = 0,1006	LSM = 3,27 (0,79, 5,75) **p = 0,0100**	
Sicherheit				
Gesamtrate TEAEs	RR = 0,8675 (0,6356, 1,1839) p = 0,4399	RR = 1,2841 (0,8652, 1,9058) p = 0,2666	RR = 0,7886 (0,6161, 1,0094) p = 0,0765	Kein Schaden oder Zusatznutzen
TEAE nach Schweregrad				
Mild	RR = 0,7497 (0,4750, 1,1832) p = 0,2394	RR = 1,5181 (0,8132, 2,8340) p = 0,2249	RR = 0,8706 (0,5787, 1,3097) p = 0,5191	
Moderat	RR = 1,0442 (0,4285, 2,5446) p = 1,0000	RR = 0,8810 (0,3949, 1,9657) p = 0,8050	RR = 0,6265 (0,3346, 1,1729) p = 0,1730	

Schwer	RR = 1,9277 (0,2226, 16,6919) p = 1,0000	RR = 2,1687 (0,2498, 18,8248) p = 0,6562	RR = 0,9639 (0,2495, 3,7234) p = 1,0000	
Abbruch wegen TEAE	RR = 0,9639 (0,1842, 5,0436) p = 0,5952	RR = 2,1687 (0,2498, 18,8248) p = 1,0000	RR = 1,9277 (0,3631, 10,2339) p = 0,4373	
SUEs	RR = 0,9639 (0,0900, 10,3172) p = 1,0000	RR = 2,7246 (0,1337, 55,5405) p = 0,5405	RR = 1,9277 (0,1783, 20,8440) p = 1,0000	
Fatale UEs	NB	NB	NB	
ESS = Epworth Sleepiness Scale; FOSQ-10 = Functional Outcomes of Sleep Questionnaire; LSM = Least Square Mean; MD = Mittlere Differenz; NB = Nicht berichtet; PGIc = Patient Global Impression of change; RR = Relatives Risiko; rRR = reversiertes relatives Risiko; SF-36 = Short Form 36 Questionnaire; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE = Treatment-emergent adverse event; UE = Unerwünschtes Ereignis Fett gedruckt = signifikanter Unterschied				

Langzeit-Daten (ergänzend)

Die Ergebnisse aus den Wirksamkeitsendpunkten der Langzeitstudie 14-005 sind in die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Solriamfetol mit einzubeziehen. Die Ergebnisse des ESS und PGIc über die Langzeitstudie zeigen, dass die positive Wirkung von Solriamfetol auf die Reduktion der EDS bei individueller Einstellung der Dosis im Trend weiter leicht verbessert wird und über die Dauer der Einnahme, d. h. 52 Wochen, stabil erhalten bleibt. Die Patienten erreichen Normalwerte der EDS (gemessen am ESS), sodass der Erfolg der Behandlung deutlich messbar ist. Da in der Langzeitstudie auch die Probanden eingeschlossen wurden, die in den Vorläuferstudien 14-003, 14-004 oder 15-004 Placebo erhielten, wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol für die gesamte Studienpopulation über eine Dauer von 52 Wochen gezeigt. Die Daten zur schlafbezogenen Lebensqualität bestätigen zudem die stabile positive Wirkung der Behandlung auf die HRQoL dieser Population.

Die in der Langzeitstudie integrierte 2-wöchige Entzugsphase bestätigt zusätzlich die Wirksamkeit und Sicherheit. Bereits nach einer kurzen Absetzphase verschlechtern sich die Patienten, die Placebo erhielten, hinsichtlich der EDS (gemessen am ESS), im Patienten-berichteten Gesundheitszustand, gemessen am PGIc und der HRQoL, gemessen am FOSQ-10 Score, während unter Beibehaltung der Behandlung mit Solriamfetol die Werte stabil verbleiben. Die Absetzphase zeigt auch, dass keine Entzugserscheinungen auftreten. Dies bekräftigt die hohe Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung mit Solriamfetol.

Gesamtpopulation der OSA-Patienten (ergänzend)

Im vorliegenden Dossier wird zusätzlich zur Teilpopulation der OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie auch die Gesamtpopulation der OSA-Patienten (compliant oder non-compliant) betrachtet. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation werden ergänzend dargestellt.

Eine Übersicht der wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie 14-003 in der Kategorie Morbidität ist in Tabelle 4-4 dargestellt. Tabelle 4-5 zeigt die wichtigsten Ergebnisse der Gesamtpopulation der Kategorien Lebensqualität und Sicherheit.

Tabelle 4-4: Übersicht über die Wirksamkeitsergebnisse zu Woche 12 in der Kategorie Morbidität bei Patienten mit OSA (Gesamtpopulation) in Studie 14-003 (mITT-Population).

End-punkt	**Behandlung**	**Baseline**		**Veränderung zu Baseline**		**Differenz zu Placebo**		
		n	**Mittelwert (SD)**	**n**	**Mittelwert (SD)**	**LSM (SE)**	**LSM Differenz (95 % KI)**	**p-Wert**
ESS	Placebo (N=114)	114	15,6 (3,32)	102	-3,3 (4,38)	-3,3 (0,45)		
	37,5 mg JZP-110 (N=56)	56	15,1 (3,53)	49	-5,1 (4,63)	-5,1 (0,64)	-1,9 (-3,4, -0,3)	**0,0161**
	75 mg JZP-110 (N=58)	58	15,0 (3,51)	54	-5,1 (5,45)	-5,0 (0,62)	-1,7 (-3,2, -0,2)	**0,0233**
	150 mg JZP-110 (N=116)	116	15,1 (3,37)	106	-7,6 (4,46)	-7,7 (0,44)	-4,5 (-5,7, -3,2)	**< 0,0001**
MWT	Placebo (N=114)	111	12,58 (7,144)	99	0,23 (10,163)	0,21 (0,997)		
	37,5 mg JZP-110 (N=56)	54	13,58 (8,146)	49	4,64 (10,399)	4,74 (1,418)	4,53 (1,16, 7,90)	**0,0086**
	75 mg JZP-110 (N=58)	57	12,44 (6,911)	54	9,33 (9,671)	9,08 (1,358)	8,87 (5,59, 12,14)	**< 0,0001**
	150 mg JZP-110 (N=116)	115	12,54 (7,177)	105	11,14 (10,212)	10,96 (0,973)	10,74 (8,05, 13,44)	**< 0,0001**
End-punkt	**Behandlung**	**Probanden mit Verbesserung***				**Differenz zu Placebo**		
		n	**Ja, n (%)**			**% (95 % KI)**		**p-Wert**
PGIc	Placebo (N=114)	114	56 (49,1)					
	37,5 mg JZP-110 (N=56)	56	31 (55,4)			6,2 (-9,69, 22,16)		0,4447
	75 mg JZP-110 (N=58)	58	42 (72,4)			23,3 (8,58, 38,01)		**0,0035**
	150 mg JZP-110 (N=116)	116	104 (89,7)			40,5 (29,81, 51,25)		**< 0,0001**

ESS = Epworth Sleepiness Scale; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; LSM = Least Squares Mean; Unterschied gegenüber Placebo = LSM-Differenz zwischen der Veränderung gegenüber Baseline von JZP-110 vs. Placebo. Die MWT-Ergebnisse stammen von den ersten 4 MWT-Versuchen; eine positive Veränderung gegenüber Baseline stellt eine Verbesserung der Schlaflatenzzeit dar. Auf der ESS stellt eine negative Veränderung gegenüber Baseline eine Besserung der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages dar.

*Der Prozentsatz von Patienten mit einer Verbesserung des PGIc umfasst die Patienten, die sehr deutliche, deutliche und minimale Besserungen meldeten.

Tabelle 4-5: Ergänzende Darstellung weiterer Ergebnisse aus den Kategorien Lebensqualität und Sicherheit der Gesamtpopulation aus der Studie 14-003

Domäne **Patientenrelevanter Endpunkt**	**37,5 mg JZP-110 vs. Placebo**	**75 mg JZP-110 vs. Placebo**	**150 mg JZP-110 vs. Placebo**
	Effektschätzer (95 % KI)		
Lebensqualität			
FOSQ-10	MD = 0,26 (-0,55, 1,08) p = 0,5261	MD = 0,75 (-0,04, 1,55) p = 0,0638	MD = **1,22** **(0,57, 1,88)** **p = 0,0003**
SF-36			
Domäne Physiologische Rollenfunktion	LSM = 1,68 (-0,77, 4,12) p = 0,1780	LSM = 3,07 (0,70, 5,44) **p = 0,0111**	LSM = 3,42 (1,47, 5,36) **p = 0,0006**
Domäne Allgemeine Gesundheits-wahrnehmung	LSM = 0,34 (-1,77, 2,45) p = 0,7498	LSM = 1,33 (-0,72, 3,37) p = 0,2027	LSM = 2,06 (0,38, 3,74) **p = 0,0164**
Domäne Vitalität	LSM = 1,41 (-1,47, 4,28) p = 0,3361	LSM = 2,74 (-0,05, 5,53) p = 0,0541	LSM = 4,01 (1,72, 6,30) **p = 0,0006**
Domäne soziale Funktionsfähigkeit	LSM = 0,87 (-1,62, 3,36) p = 0,4940	LSM = 1,64 (-0,77, 4,06) p = 0,1812	LSM = 2,90 (0,91, 4,88) **p = 0,0044**
Domäne emotionale Rollenfunktion	LSM = 1,52 (-0,98, 4,02) p = 0,2338	LSM = 1,02 (-1,40, 3,44) p = 0,4087	LSM = 2,28 (0,28, 4,28) **p = 0,0252**
PCS	LSM = 0,21 (-1,87, 2,28) p = 0,8450	LSM = 0,56 (-1,45, 2,56) p = 0,5867	LSM = 2,07 0,42, 3,72) **p = 0,0140**
MCS	LSM = 1,60 (-0,80, 4,00) p = 0,1904	LSM = 1,89 (-0,43, 4,22) p = 0,1097	LSM = 2,05 (0,14, 3,96) **p = 0,0354**
Sicherheit			
Gesamtrate TEAEs	RR = 0,7509 (0,5734, 0,9832) p = 0,0548	RR = 0,9899 (0,7202, 1,3607) p = 1,0000	**RR = 0,6752** **(0,5417, 0,8417)** **p = 0,0004**
TEAE nach Schweregrad			
Mild	RR = 0,7976 (0,5201, 1,2231) p = 0,3121	RR = 0,9872 (0,6211, 1,5689) p = 1,0000	RR = 0,6940 (0,4930, 0,9769) **p = 0,0428**

Moderat	RR = 0,6374 (0,3326, 1,2213) p = 0,2025	RR = 0,8857 (0,4319, 1,8164) p = 0,8266	RR = 0,5969 (0,3458, 1,0305) p = 0,0690
Schwer	RR = 0,9748 (0,1838, 5,1685) p = 1,0000	RR = 2,0840 (0,2380, 18,2470) p = 0,6618	RR = 0,9832 (0,2518, 3,8392) p = 1,0000
Abbruch wegen TEAE	RR = 0,6499 (0,1504, 2,8086) p = 0,6848	RR = 1,0420 (0,1963, 5,5320) p = 1,0000	RR = 0,7866 (0,2166, 2,8568) p = 0,7475
SUEs	RR = 0,4874 (0,0704, 3,3736) p = 0,5982	RR = 2,6151 (0,1275, 53,6348) p = 0,5471	RR = 1,9664 (0,1807, 21,3927) p = 1,0000
Fatale UEs	NB	NB	NB

ESS = Epworth Sleepiness Scale; FOSQ-10 = Functional Outcomes of Sleep Questionnaire; LSM = Least Square Mean; MD = Mittlere Differenz; NB = Nicht berichtet; PGIc = Patient Global Impression of change; RR = Relatives Risiko; SF-36 = Short Form 36 Questionnaire; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE = Treatment-emergent adverse event; UE = Unerwünschtes Ereignis

Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Zusammenfassend liegt mit der RCT 14-003 eine Studie vom höchsten Evidenzgrad vor, welche die Zielpopulation von Solriamfetol umfasst. Daten zur Gesamtpopulation werden ergänzend vorgelegt, da kein Unterschied in der Wirksamkeit von Solriamfetol in den Subgruppen compliant / non-compliant zur OSA-Primärtherapie besteht. Das Verzerrungspotential der Studie wird als niedrig bewertet. Damit liegen adäquate Daten zugrunde, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol über 12 Wochen zeigen. Mit der open-label Studie 14-005 werden Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit zu Solriamfetol vorgelegt, welche die gute Wirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol über eine Dauer von 52 Wochen darlegen. Aufgrund der Datenlage wird ein Hinweis für einen Zusatznutzen abgeleitet.

Insgesamt ist aus der vorliegenden Evidenz aus der RCT 14-003 der Nutzen und Zusatznutzen von Solriamfetol hinsichtlich der Behandlung der EDS bei OSA compliant zur OSA-Primärtherapie aus Sicht von Jazz Pharmaceuticals belegt und die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol über die Studie 14-005 gezeigt. Ein geringer Zusatznutzen ergibt sich aus der klinisch relevanten Verbesserung der ESS in der Dosisgruppe 37,5 mg JZP-110. Zudem ist aus der signifikanten Verbesserung der Schlaflatenzzeit, gemessen mittels MWT, ein geringer Zusatznutzen abzuleiten. Die höheren Dosierungen legen einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Patienten nahe. Die Analyse der UEs ergibt weder ein Schaden noch Zusatznutzen aller zugelassenen Dosierungen Solriamfetol in der Kategorie Nebenwirkungen und bestätigt das gute Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil der Behandlung mit Solriamfetol.

In der Gesamtschau ist ein geringer Zusatznutzen für Solriamfetol abzuleiten, wenn nur die 37,5 mg Dosierung zur Bewertung von Solriamfetol herangezogen wird.

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 die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Sunosi® (Solriamfetol, JZP-110) in der zugelassenen Indikation „Verbesserung der Wachheit und Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), deren übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS – Excessive Daytime Sleepiness) durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Therapie (CPAP, continuous positive airway pressure), nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte.“ untersucht und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) dargestellt. Gemäß der Zulassung ist die OSA-Primärtherapie während der Behandlung mit Sunosi® beizubehalten [3].

Die EDS bis hin zu unfreiwilligem Einschlafen ist das Leitsymptom der OSA. Die OSA zählt zu den Schlafstörungen und wird mit dem ICD-10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme) Code G47.31 bezeichnet. Bei dieser schlafbezogenen Atmungsstörung, kommt es trotz anhaltender Atembemühungen, die durch die Entspannung der Rachenmuskulatur hervorgerufen werden, sowohl zu Episoden mit partiellem Verschluss (Hypopnoe) als auch vollständigem Verschluss der oberen Atemwege (Apnoen) [6, 12]. Das führende klinische Symptom der OSA ist die EDS bis hin zu unfreiwilligem Einschlafen. Die EDS ist definiert als eine Reduktion der zentralnervösen

Aktivierung mit den Kennzeichen verminderte Wachheit, reduzierte Daueraufmerksamkeit und imperativer Einschlafdrang bis hin zum Sekundenschlaf in unangebrachten oder gefährlichen Situationen [13-15]. Das unfreiwillige, nicht kontrollierbare Einnicken geschieht häufiger, aber nicht nur während passiver Tätigkeiten, wie beim Fernsehen, Lesen oder bei Konzertbesuchen. Aufgrund der EDS ergeben sich bei OSA-Patienten erhebliche physische und kognitive Einschränkungen der Leistungsfähigkeit, Probleme im Beruf, und soziale Beziehungen werden beeinträchtigt [6, 13, 16, 17]. Die EDS ist als das Leitsymptom der OSA nach der International Classification of Sleep Disorders Version 3 (ICSD-3) Klassifikation unter anderem Bestandteil der Diagnose einer obstruktiven Schlafapnoe und mitbestimmend für den Schweregrad der Erkrankung [6, 18, 19].

Die Standardtherapie einer mittleren bis schweren OSA besteht in einer Behandlung mit einer Atemwegsüberdrucktherapie (CPAP). Gemäß der Empfehlung der nationalen S3-Leitlinie besteht die Indikation für die Einleitung einer Positivdrucktherapie bei einem Apnoe-Hypopnoe Index (AHI) ≥ 15/h [6]. Außerdem kann die Einleitung einer CPAP-Therapie erwogen werden bei einem AHI 5-15/h mit einem oder mehreren der nachfolgend genannten Symptome bzw. Begleiterkrankungen:

a) exzessiver Tagesschläfrigkeit (ESS > 10) oder Einschlafen in monotonen Situationen,

b) kognitiven Defiziten oder Symptome einer Depression als Folge einer schlafbezogenen Atmungsstörung (SBAS),

c) Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, Koronare Herzkrankheit, Herzrhythmusstörungen, Z. n. Schlaganfall u. a. [6]

Die CPAP-Therapie (Atemwegsüberdrucktherapie) kann nicht nur die der OSA zugrundeliegende Atmungsstörung, reduzieren und beseitigen, sondern auch das Symptom der Tagesschläfrigkeit vermindern oder auch auf Normalniveau reduzieren [20-24]. Die Wirksamkeit der CPAP-Therapie auf die Symptomatik der EDS ist anhand der Verminderung des Scores in der Epworth Sleepiness Scale (ESS) um ca. 2,5 Punkte [20] und in einer Verlängerung der mittleren Schlaflatenz mittels Multiplen Schlaflatenztest (MSLT) um ca. 0,93 min ersichtlich [25]. Je schläfriger die Patienten vor Therapiebeginn sind, desto höher fällt zumeist die Verbesserung aus [24]. Auch bei der Lebensqualität ist eine signifikante Zunahme bezüglich der Dimensionen physische Aktivität und Vitalität zu verzeichnen [21-24].

Mit einer Atemwegsüberdrucktherapie kann die Symptomatik der EDS in der überwiegenden Anzahl der OSA-Patienten gut behandelt werden [20, 25]. Dennoch weist ein Teil der OSA-Patienten mit optimierter Standardtherapie eine erhöhte Einschlafneigung und einen hohen ESS-Score auf. Verbesserungen des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI), ein Parameter für den Schweregrad einer OSA, korrelieren Studiendaten zufolge nicht oder nur schwach mit Verbesserungen der Schläfrigkeit. Die EDS kann auch persistieren, wenn sich der AHI durch die CPAP-Behandlung normalisiert hat [26-30]. Die Tagesschläfrigkeit ist damit bei einem Teil der Patienten trotz einer optimalen Behandlung der Grunderkrankung der obstruktiven

Schlafapnoe mit der Standardtherapie CPAP weiterhin vorhanden (residual) [4, 31]. Im Durchschnitt liegt der ESS-Score bei der Population der compliant Anwender der Primärtherapie bei 14-16 Punkten, was einer moderaten bis schweren EDS entspricht [32, 33]. Objektive Tests der Schläfrigkeit mittels MSLT bestätigen die erhöhte Einschlafneigung dieses Patientenkollektives [33, 34]. Werli et al. zeigen für OSA-Patienten mit EDS und Primärtherapie, dass, gemessen am Clinical Global Impressions Scale of severity (CGIs), 60 % moderat und 20 % mittel- bis schwergradig betroffen sind. Da die Patienten bereits eine Primärtherapie erhalten, wäre der Schweregrad der Erkrankung ohne Primärtherapie als viel stärker und schwerwiegender einzuschätzen. Folgend handelt es sich um eine Patientenpopulation mit einer schwerwiegenden Symptomatik [4, 34]

Die Auswirkungen einer unbehandelten, residualen EDS sind multifaktoriell und belasten neben dem Patienten selbst auch dessen familiäres Umfeld, den Arbeitsplatz und die Gesellschaft stark [35]. Die EDS reduziert die Stimmung, die Lebensqualität und die kognitiven Fähigkeiten und kann sogar die Zufriedenheit in der Partnerschaft negativ beeinflussen [17, 34-37]. OSA-Patienten mit EDS weisen im Vergleich zu Patienten ohne EDS deutlich höhere Scores für Depressionen und einen allgemein verringerten Gesundheitsstatus auf [31, 38]. Damit resultiert aus der EDS eine starke Belastung des Alltags einhergehend mit einer verminderten Lebensqualität [6, 12, 17, 38, 39]. Besonders gefährlich ist die EDS im Straßenverkehr, da ein 3-7-fach erhöhtes Unfallrisiko bei OSA-Patienten mit EDS besteht [40, 41]. Ebenso ist das Risiko für Arbeitsunfälle bei den Betroffenen erhöht und stellt damit ein Sicherheitsrisiko für die Patienten selbst und die Allgemeinheit dar [42]. Insofern handelt sich bei OSA-Patienten, die trotz adäquater OSA-Primärtherapie, unter einer residualen EDS leiden, um eine dringend behandlungsbedürftige Population für die Solriamfetol die erste zugelassene und hoch wirksame Behandlung mit einem guten Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil darstellt.

Patientenpopulation

Zur Darstellung des Nutzens und zum Nachweis des Zusatznutzens von Solriamfetol werden erwachsene Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe und residualer Tagesschläfrigkeit, die eine OSA-Primärtherapie erhalten und keine zufriedenstellende Behandlung der EDS hierdurch erfahren, betrachtet. Die Population der compliant-Anwender einer OSA-Primärtherapie aus der Studie 14-003 wird die primäre Zielpopulation dieses Nutzendossiers darstellen, da die Kriterien zur Erfüllung der vom G-BA definierten zVT der optimierten Standardtherapie erfüllt sind.

Zudem wird die Gesamtpopulation der OSA-Patienten (compliant und non-compliant zur OSA-Primärtherapie) ergänzend betrachtet. Solriamfetol besitzt für die Gesamtpopulation der Patienten mit Anwendung einer Primärtherapie eine Zulassung. OSA-Patienten, die aufgrund von Kontraindikationen keine Primärtherapie anwenden können, sind vom Anwendungsgebiet umfasst. Interaktionstests konnten zeigen, dass keine Effektmodifikation durch die compliant / non-compliant Anwendung der OSA-Primärtherapie in den ko-primären Endpunkten ESS, Schlaflatenzzeit, gemessen mittels Maintenance of Wakefuless Test (MWT), als auch im

sekundären Endpunkt Patient Global Impression of change (PGIc) besteht. Hinsichtlich des Auftretens von UE könnte eine Effektmodifikation durch die Compliance / Non-Compliance zur OSA-Primärtherapie bestehen. Subgruppenanalysen zeigen, dass die Probanden welche non-compliant zur OSA-Primärtherapie sind, eine signifikant höhere Gesamtrate an UEs aufweisen als die compliant-Population. Insofern erscheint es, auch in Übereinstimmung mit der vom G-BA bestimmten zVT adäquat, den Nutzen und Zusatznutzen von Solriamfetol basierend auf der Population compliant zur OSA-Primärtherapie zu bewerten. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation werden ergänzend dargestellt.

Intervention

Die zu bewertenden Intervention für die Darstellung des Nutzens und des Nachweises des Zusatznutzen umfasst entsprechend der Fachinformation drei unterschiedliche Dosierungen von Solriamfetol: 37,5 mg, 75 mg, und 150 mg. Solriamfetol steht als Filmtablette zur Verfügung und wird 1x täglich eingenommen [3].

Die Fachinformation von Solriamfetol sieht eine feste Dosierung von 37,5 mg, 75 mg oder 150 mg vor. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt entsprechend der Fachinformation 37,5 mg pro Tag. Abhängig vom klinischen Ansprechen kann die Dosis im Abstand von drei Tagen durch Verdopplung auf ein höheres Niveau bis zur empfohlenen Tageshöchstdosis von maximal 150 mg titriert werden [3]. Da es sich um eine Kann-Empfehlung handelt, kann dementsprechend auch die kleinste Dosis beibehalten werden.

Vergleichstherapie

Für den Nachweis des Zusatznutzens wurde vom G-BA im Rahmen eines Beratungsgespräches gemäß § 35a Abs. 7 SGB V iVm. § 8 Arzneimittelnutzen-Verordnung (AM-NutzenV) am 29.05.2019, G-BA Beratungsanforderung 2019-B-065, die folgende zVT bestimmt:

„Eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden obstruktiven Schlafapnoe“ [43]

Aufgrund einer Modifikation des Wortlautes des Anwendungsgebietes in der Indikation OSA während des Zulassungsprozesses von Solriamfetol hat Jazz Pharmaceuticals ein zweites Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ beim G-BA beantragt. Dieses fand am 17.02.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA statt (G-BA Beratungsanforderung 2019-B-293) [44].

Aus Sicht des G-BA ergaben sich im Vergleich zum ersten Beratungsgespräch keine Änderungen hinsichtlich der benannten zVT. Vom G-BA wird folgendes im Vergleich zum ersten Beratungsgespräch ergänzt: „Es kann im Vergleichsarm zum Zwecke der Verblindung Placebo gegeben werden. Die Fortführung der bisherigen Therapie der obstruktiven Schlafapnoe ist akzeptabel, insofern die Optimierungsmöglichkeiten ausgereizt sein sollten.

Patienten, bei denen eine Kontraindikation vorliegt, oder die mit der optimierten Standardtherapie nicht ausreichend therapiert sind, sind vom Anwendungsgebiet umfasst. Die Geschäftsstelle führt aus, dass Kontraindikationen auch psychische Ursachen zugrunde liegen können (beispielsweise Angstsymptomatik, Klaustrophobie bei CPAP-Therapie)“ [44].

Jazz Pharmaceuticals stimmt der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu. Im klinischen Entwicklungsprogramm von Solriamfetol wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Solriamfetol durch Placebo-kontrollierte Studien nachgewiesen. Eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden obstruktiven Schlafapnoe wurde durch die Einschlusskriterien in den pivotalen Studien sichergestellt [2, 7]. Fast alle Patienten der Zulassungsstudie 14-003 erhielten eine Primärtherapie zur Behandlung der OSA, ausgenommen einem Probanden, der einen Versuch einer Therapie nachwies. Die Patienten wurden nach der compliant oder non-compliant Anwendung der OSA-Primärtherapie in der Studie stratifiziert. Die Nutzung der Primärtherapie entsprechend der compliant Anwendung wird aus klinischer Sicht als maßgeblich für eine ausreichende Behandlung der zugrunde liegenden Atemwegsobstruktion angesehen [24]. Dennoch können nicht alle Patienten eine Primärtherapie in der angegebenen Dauer nutzen, da Kontraindikationen wie z. B. Klaustrophobie oder Druckstellen von der CPAP-Maske eine compliant-Anwendung erschweren. Diese Patienten sind vom Anwendungsgebiet von Solriamfetol gemäß Zulassung umfasst [3]. Zusätzlich konnten Interaktionstests zeigen, dass keine Effektmodifikation durch die compliant / non-compliant Anwendung der OSA-Primärtherapie in den ko-primären Endpunkten ESS, Schlaflatenzzeit mittels MWT als auch im sekundären Endpunkt PGIc besteht. Hinsichtlich des Auftretens von UE könnte eine Effektmodifikation durch den Faktor der Compliance/Non-Compliance zur OSA-Primärtherapie bestehen. Subgruppenanalysen zeigten, dass die Probanden welche non-compliant zur OSA-Primärtherapie sind, eine signifikant höhere Gesamtrate an UEs aufweisen als die compliant-Population. Insofern erscheint es, auch in Übereinstimmung mit der vom G-BA bestimmten zVT adäquat, den Nutzen und Zusatznutzen von Solriamfetol basierend auf der Population compliant zur OSA-Primärtherapie zu bewerten. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation werden ergänzend dargestellt.

Zum Zwecke der Verblindung wurde in der für die Zulassung maßgeblichen RCT 14-003 Placebo gegeben [2]. Dies wird für die Gesamtpopulation und die compliant-Population als adäquater Komparator angesehen. Der Zusatznutzen wird anhand der Zulassungsstudie durch direkte Vergleiche gegenüber dem Placebo-Arm dargestellt und quantifiziert.

Ergänzend wird die Evidenz aus der Open-Label Langzeitstudie 14-005 dargestellt, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol über einen Zeitraum von maximal 52 Wochen bei Probanden aus Solriamfetol Elternstudien untersuchte.

Endpunkte

Der Nutzen und Zusatznutzen von Solriamfetol werden anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Bereichen Morbidität, Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen abgeleitet. Die Zielgrößenkategorie Mortalität ist für das Indikationsgebiet exzessive Tagesschläfrigkeit bei obstruktiver Schlafapnoe nicht von Relevanz.

Folgende patientenrelevante Endpunkte werden in der Nutzenbewertung berücksichtigt:

- Änderung des ESS-Gesamtscores anhand der ESS
- Veränderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit mittels MWT
- PGIc: Patienten-berichtete Veränderung des Gesundheitszustandes
- EuroQoL (EQ-5D-5L)
- Short-Form Health Survey 36 Version 2(SF-36v2)
- Functional Outcomes of Sleep Questionnaire Short Version (FOSQ-10)
- Verträglichkeit und Sicherheit

In der Nutzenbewertung werden ergänzend Endpunkte dargestellt, welche objektive Messinstrumente verwendeten. Für die Prüfarzt-berichtete Veränderung des Gesundheitszustandes mittels Clinical Global Impression of change (CGIc) wurde eine hohe Korrelation zum PGIc gezeigt. Dieser Endpunkt gibt mit der objektiven Einschätzung durch den Prüfarzt wichtige Informationen zum Gesundheitszustand des Patienten [45]. Die adäquate Nutzung der OSA-Primärtherapie ist maßgeblich für die Behandlung der zugrundeliegenden Schlafapnoe. Daher werden die folgenden Endpunkte ergänzend in diesem Dossier dargestellt:

- CGIc: Prüfarzt-berichtete Veränderung des Gesundheitszustandes
- Nutzung der OSA-Primärtherapie

Studientypen

RCT stellen in der evidenzbasierten Medizin zusammen mit Meta-Analysen aus RCT den höchsten Evidenzgrad dar. Nutzen und Zusatznutzen von Solriamfetol werden anhand von Endpunkten aus einer vorliegenden RCT von Jazz Pharmaceuticals dargestellt. Methodisch adäquate und angemessen durchgeführte RCT 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 14-003 liegt eine RCT vor, sodass diese maßgeblich zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit für die Nutzenbewertung herangezogen wird.

Bei der Studie 14-003 (TONES 3) handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierten Phase 3 Studie, in der OSA-Patienten mit exzessiver Tagesschläfrigkeit 12 Wochen lang eine feste Dosis von 37,5 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg Solriamfetol oder Placebo verabreicht wurde [2]. Der Studienarm mit der 300 mg Dosierung wird in dem Nutzendossier nicht dargestellt, da gemäß Zulassung die Tageshöchstdosis bei 150 mg liegt. Dementsprechend ist dieser Studienarm nicht bewertungsrelevant [3]. Gemäß Fachinformation von Solriamfetol ist die Startdosis zur Behandlung der EDS bei OSA 37,5 mg, 1x täglich. Abhängig vom klinischen Ansprechen kann die Dosis im Abstand von drei Tagen durch Verdopplung auf ein höheres Niveau bis zur empfohlenen Tageshöchstdosis von maximal 150 mg titriert werden [3]. Da es sich um eine Kann-Empfehlung handelt, kann dementsprechend auch die kleinste Dosis beibehalten werden. Für die Bewertung des Zusatznutzens werden primär die Ergebnisse des Studienarms 37,5 mg JZP-110 herangezogen, da Solriamfetol hier exakt gemäß Fachinformation verabreicht wurde. Obwohl die Studie 14-003 keine Titration und Dosierung nach Ansprechen vorgesehen hat, hat die EMA entschieden, eine Titration auf Basis dieser Studiendaten nach Ansprechen zu empfehlen. Gemäß Fachinformation von Solriamfetol ist die empfohlene Startdosis zur Behandlung der EDS bei OSA 37,5 mg, 1x täglich. Abhängig vom klinischen Ansprechen kann die Dosis im Abstand von drei Tagen durch Verdopplung auf ein höheres Niveau bis zur empfohlenen Tageshöchstdosis von maximal 150 mg titriert werden [3]. In der Studie 14-003 wurde die 75 mg JZP-110 Dosis nicht titriert und die 150 mg JZP-110 ausgehend von der 75 mg Dosis auf 150 mg JZP-110 angehoben [2].

In dem Nutzendossier werden entsprechend dem Indikationsgebiet die Daten der Gesamtpopulation als auch der Teilpopulation der compliant Anwendung der OSA-Primärtherapie dargestellt. Zum Nachweis der Langzeitwirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol werden zusätzlich die Ergebnisse der Studie 14-005 (TONES 5) in dem Nutzendossier 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 mit individueller Titration auf eine Dosis von 75 mg, 150 mg oder 300 mg Solriamfetol bei Patienten mit exzessiver Tagesschläfrigkeit bei OSA oder Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) vor. Dazu wurden Probanden aus den Solriamfetol-Elternstudien rekrutiert und individuell auf eine der drei Dosierungen eingestellt. Anhand der zweiwöchigen, randomisierten Placebo-kontrollierte Entzugsphase kann die Wirksamkeit von Solriamfetol bestätigt werden [7]. In dem Nutzendossier werden entsprechend dem Indikationsgebiet die Langzeitdaten der Teilpopulation der compliant Anwendung der OSA-Primärtherapie dargestellt. Die 300 mg Dosis wird aufgrund der fehlenden Zulassung nicht dargestellt [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 Kongressabstrakt 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. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Patientenpopulation

Die betrachtete Patientenpopulation entspricht der Patientenpopulation wie unter 4.2.1 beschrieben:

Die Zielpopulation umfasst entsprechend dem Anwendungsgebiet von Solriamfetol und der vom G-BA bestimmten zVT der optimierten Standardtherapie erwachsene Patienten mit exzessiver Tagesschläfrigkeit bei obstruktiver Schlafapnoe mit optimierter Standardtherapie (compliant Anwendung) zur Behandlung der zugrundliegenden obstruktiven Schlafapnoe.

Zudem werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation aus der Studie 14-003 ergänzend präsentiert, da Solriamfetol für beide Populationen eine Zulassung besitzt. Interaktionstests konnten zeigen, dass kein Unterschied zwischen den beiden Populationen in den ko-primären Endpunkten ESS, Schlaflatenzzeit mittels MWT und dem sekundären Endpunkt PGIc besteht.

Intervention und Vergleichstherapie

Die zu bewertenden Intervention für die Darstellung des Nutzens und des Nachweises des Zusatznutzen umfasst drei unterschiedliche Dosierungen von Solriamfetol: 37,5 mg, 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 37,5 mg, 75 mg oder 150 mg vor. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt entsprechend der Fachinformation 37,5 mg pro Tag. Abhängig vom klinischen Ansprechen kann die Dosis im Abstand von drei Tagen durch Verdopplung auf ein höheres Niveau bis zur empfohlenen Tageshöchstdosis von

maximal 150 mg titriert werden [3]. Da es sich um eine Kann-Empfehlung handelt, kann dementsprechend auch die kleinste Dosis beibehalten werden.

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

„Eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden obstruktiven Schlafapnoe“ [43]

Jazz Pharmaceuticals stimmt der vom G-BA bestimmten zVT zu. Im klinischen Entwicklungsprogramm wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Solriamfetol durch Placebo-kontrollierte Studien nachgewiesen. Die OSA-Patienten waren entsprechend der Einschlusskriterien stabil auf eine OSA-Primärtherapie eingestellt; Die Compliance zur Therapie war über die Einschlusskriterien entsprechend den aktuell verwendeten Standards in der Versorgung bewertet worden und stellt sicher, dass in der stratifizierten Teilpopulation der Patienten, die sich compliant zur OSA-Primärtherapie verhalten haben, eine optimierte Standardtherapie eingesetzt worden ist. Somit entspricht diese Population den Vorgaben des G-BA zur zVT. Placebo wurde zur adäquaten Verblindung gegeben. Die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzen von Solriamfetol wird daher anhand der Zulassungsstudie 14-003 gegenüber der zVT (Placebo) dargestellt und quantifiziert.

Um alle relevanten Studien für den direkten Vergleich zu identifizieren, wurden systematische Literaturrecherchen, Studienregistersuchen und Suchen auf der Website des G-BA nach Placebo-kontrollierten Studien zu Solriamfetol durchgeführt.

Es wurden Placebo-kontrollierte Studien mit einer zugelassenen Dosierung von Solriamfetol (37,5 mg, 75 mg, 150 mg) in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Patientenrelevante Endpunkte

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

Studientyp

Es wurden maßgeblich RCT für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Studiendauer

Die Studiendauer sollte mindestens 12 Wochen betragen um aussagekräftige Ergebnisse zu der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Lebensqualität erzielen zu können. Solriamfetol wird eingesetzt in der Indikation „Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe, deren übermäßige Tagesschläfrigkeit durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Therapie nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte“ [3]. Für die Entwicklung medizinischer Produkte zur Behandlung der residualen Tagesschläfrigkeit existieren derzeit keine spezifischen EMA-Richtlinien, allerdings empfiehlt die EMA für die Behandlung von Insomnien eine Mindeststudiendauer von 2-4 Wochen [46]. Ein Studiendesign mit einer mindestens 12-wöchiger Dauer stellt ein etabliertes Design für einen Wirksamkeitsnachweis in dem Indikationsgebiet EDS bei OSA dar, welches auch bei Studien zu Armodafinil / Modafinil und Pitolisant eingesetzt worden ist [47-49]. Der G-BA hat ausgeführt, dass direkt vergleichende Studien mit einer 12-wöchigen Dauer im Indikationsgebiet akzeptiert werden können [43]. 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 belegt werden. Daher wird im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung die vollständige Evidenz der randomisierten klinischen Studien berücksichtigt.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Solriamfetol im Vergleich zur zVT sind in Tabelle 4-6 dargestellt.

Tabelle 4-6: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suchen nach Studien mit dem zbAM Solriamfetol für einen direkten Vergleich

E/A-Nr.	Item	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit exzessiver Tagesschläfrigkeit bei obstruktiver Schlafapnoe, die eine Primärtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Atemwegsobstruktion erhalten	Patienten unter 18 Jahre Schwangere Patienten Abweichende Indikation
2	Intervention	Solriamfetol verabreicht gemäß Fachinformation	Abweichende Intervention
3	Vergleichstherapie	Optimierte Standardtherapie (Placebo)	zVT in Kombination mit anderen Präparaten nicht zugelassener Wirkstoff
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien dargestellt: Wirksamkeit: ESS MWT PGIc oder CGIc Sicherheit: Nebenwirkungen (UEs) Weitere Endpunkte im Bereich HRQoL	Keine Darstellung patientenrelevanter Endpunkte der genannten Kategorien
5	Studientyp	RCT	Abweichender Studientyp
6	Studiendauer	Studiendauer ≥ 12 Wochen	Studiendauer < 12 Wochen
7	Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt enthaltene relevante Primärdaten für die Beantwortung der Dossierfragestellung	Conference abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
E/A = Einschluss-/Ausschlusskriterium; 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; UE = Unerwünschtes Ereignis; zbAM = zu bewertendes Arzneimittel			

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 Anhang 4-A zu dokumentieren.

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

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE und in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ am 04.08.2021 durchgeführt.

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach direkt vergleichenden Studien zwischen dem zbAM und der zVT 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 4-A dargestellt.

Das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche wird im Abschnitt 4.3.1.1 berichtet.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken 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 sowie Studienergebnisdatenbanken 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, http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/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/ Studienergebnisdatenbanken 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/ Studienergebnisdatenbank 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 (AMIce) am 04.08.2021 durchgeführt. Das ICTRP Search Portal (Suchportal der WHO) war am 04.08.2021 nicht erreichbar. Daher wurde eine erneute Recherche am 26.08.2021 auf dem nun zur Verfügung stehenden neuen Server (https://trialsearch.who.int) 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 und in AMIce erfolgte basierend auf den Ergebnissen der anderen Recherchen und es ist keine Dokumentation erforderlich.

4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA

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

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

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

Die Suche 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 auf der Website des G-BA wurde mit den Stichworten „Solriamfetol“ und „JZP-110“ am 04.08.2021 durchgeführt Die Suche ergab keine für dieses Nutzendossier relevanten Treffer.

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, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

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

[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.

Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung des Designs und die Methodik der in der Nutzenbewertung eingeschlossenen RCT wurde entsprechend den Anforderungen des CONSORT-Statements vorgenommen. Es wurden die Items 2b bis 14 und das CONSORT-Flussdiagramm zur Darstellung verwendet. Die Items 2b-6 beschreiben das Ziel der Studie und deren Hypothesen, die Methodik inklusive Studiendesign, relevanten Änderungen des Protokolls, Studienpopulation, Intervention und die erhobenen Zielgrößen, die klar definiert sind. Die Bewertung der Aussagekraft der Studien erfolgte durch Beschreibung der Items 7-12. Hierbei wurde detailliert die Bestimmung der Fallzahl, die Randomisierungsmethode, die Verblindung und die Anwendung der statistischen Methoden zur Bewertung der Zielkriterien beschrieben. Darüber hinaus wurde in den Items 13 und 14 der Patientenfluss (inklusive des CONSORT Flow-Charts), sowie die randomisierte und analysierte Patientenpopulation, die Gründe für einen Studienabbruch und den Zeitraum der Rekrutierung und Behandlung der Patienten zur Veranschaulichung detailliert beschrieben.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen RCT 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)

[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.

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.

Folgende Patientencharakteristika werden in der relevanten Studienpopulation 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:
    - Compliance zur OSA-Primärtherapie
    - Baseline Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)
    - Krankheitsschwere mit Clinical Global Impression of severity (CGIs)

Wirksamkeitsendpunkte aus der Kategorie Morbidität

Reduktion der Tagesschläfrigkeit mittels Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Patientenrelevanz

Das führende klinische Symptom der OSA ist die EDS bis hin zu unfreiwilligem Einschlafen. Die EDS ist nach den internationalen Kriterien des ICSD-3 zusammen mit einem erhöhten Apnoe-Hypopnoe-Index ausreichend zur Diagnose einer behandlungsbedürftigen OSA [24]. Definiert wird die EDS als eine Reduktion der zentralnervösen Aktivierung mit verminderter Wachheit, Daueraufmerksamkeit und imperativen Einschlafdrang in unangebrachten oder gefährlichen Situationen [13, 14]. Die EDS lässt sich von einfacher Müdigkeit deutlich abgrenzen. Die Müdigkeit wird als subjektives Gefühl von Erschöpfung und Mattigkeit mit Einschränkung der motorischen und physischen Funktion beschrieben. Patienten mit verstärkter Müdigkeit zeigen aber keine Monotonieintoleranz und Tagesschlafepisoden [13]. Das im Rahmen der EDS plötzlich auftretende, unfreiwillige Einnicken ist häufig während passiver Tätigkeiten, wie beim Fernsehen, Lesen oder bei Konzertbesuchen zu beobachten. Bei Vorliegen einer schweren Form der Schläfrigkeit kann der Patient beim aktiven Unterhalten, Essen, Gehen oder Fahren einschlafen. Der Schlaf ist in der Regel nicht erholsam und kann beim Erwachen von dumpfen Kopfschmerzen begleitet werden. Die Intensität der Schläfrigkeit kann stark variieren; einige Patienten mit schwerem obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom weisen eine minimale Schläfrigkeit auf, während andere Patienten mit leichter Apnoe eine starke Schläfrigkeit aufweisen können [14]. Tagesschläfrigkeit kann zu Einbußen der kognitiven und physischen Leistungsfähigkeit sowie einer Beeinträchtigung der Lebensqualität und zu erhöhter Unfallgefährdung führen [13]. OSA-Patienten mit EDS haben eine 3-7-fach erhöhte Unfallwahrscheinlichkeit im Straßenverkehr [40, 41].

Operationalisierung

Die EDS wird mittels der ESS erfasst. Die ESS basiert auf einem Fragebogen mit acht Fragen, mit dem die Wahrscheinlichkeit gemessen wird, in verschiedenen Alltagssituationen unfreiwillig einzunicken oder einzuschlafen [50]. 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 [51, 52]. 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. In der deutschen S3-Leitlinie wird die ESS als Instrument der nichtapparativen Diagnostik zur Bestimmung von Tagesschläfrigkeit und Hypersomnie aufgeführt [6].

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 [51]. 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 [53].

Die Validität des Endpunktes ESS zur Bewertung der Tagesschläfrigkeit wurde in der Methodenbewertung der Unterkieferprotrusionsschienen (UPS) zur Behandlung der OSA als patientenrelevanter Endpunkt akzeptiert. Damit wurde dessen Validität in der Indikation OSA zur Erfassung der EDS bestätigt [54]. Ebenso wurde der ESS als valides Messinstrument in einer ähnlichen Indikation, der EDS bei Narkolepsie, vom G-BA akzeptiert [55].

Zur Bewertung der exzessiven Tagesschläfrigkeit bei Erwachsenen Patienten mit EDS bei OSA wurde in den Solriamfetol-Studien die ESS eingesetzt. Die ESS ist, wie bereits dargelegt, ein validiertes Maß mit hoher Reliabilität 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 [51, 56, 57]. Die Einschätzung als validiertes Messinstrument wird auch seitens der EMA geteilt [58]. In der vorliegenden Studie zu Solriamfetol (14-003) wurde zur Beurteilung der Ergebnisse die adjustierte Behandlungsdifferenz betrachtet und eine Responderanalyse durchgeführt. Als Response-Kriterium wurde der Grenzwert von 10 Punkten ausgewählt, da mit ESS > 10 die Schläfrigkeit als pathologisch eingeschätzt wird [51, 52]. Zusätzlich wurde eine zweite Responderanalyse nach Kriterien des IQWiG Methodenpapiers mit dem Schwellenwert einer ≥ 15 %-igen Änderungen der Skalenspannweite des ESS-Scores (entspricht ≥ 3,75 Punkte) durchgeführt [1].

Neben der Dokumentation von Therapieerfolgen ist der ESS in der Diagnostik ein etabliertes Messinstrument. In der deutschen S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) wird die ESS als Instrument der nichtapparativen Diagnostik zur Bestimmung von Tagesschläfrigkeit und Hypersomnie aufgeführt und gilt als umfassend validiert [6].

Schlaflatenzzeit 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 [8]. Dieser Test wird standardmäßig in der Diagnostik der EDS bei OSA und bei anderen schlafbezogenen Atmungsstörungen eingesetzt [24].

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 übermäßigen Tagesschläfrigkeit bei OSA oder Narkolepsie herangezogen [9, 48, 59, 60]. Beim MWT wird grundsätzlich angenommen, dass bei Hypersomnien nicht die Einschlaffähigkeit, sondern die Wachbleibefähigkeit für den Patienten bedeutungsvoll ist [24]. 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 übermäßigen Schläfrigkeit verbundenen Erkrankung liefert [8]. 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 OSA zu betrachten, da der MWT eine Bewertung der individuellen Fähigkeit wach zu bleiben ermöglicht, die der Patient auch selbst wahrnimmt. Der MWT hat für die Patienten eine unmittelbare Bedeutung, da damit die Neigung Wachzubleiben bzw. Einzuschlafen gemessen wird und war einer der primären Endpunkte der pivotalen Studie. Die Objektivierung der Fähigkeit wach zu bleiben im MWT ergibt sich aus den experimentellen Bedingungen, wobei die Einschlafneigung individuell wahrgenommen werden kann. Damit stellt der MWT einen der wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte zur Bewertung der Wachheit dar [8, 9].

Validierung

In mehreren Studien konnten signifikante Unterschiede in der mittleren Schlaflatenzzeit zwischen gesunden Probanden und Patienten mit übermäßiger Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie nachgewiesen werden. 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 [8]. Üblicherweise wird ein MWT über einen Zeitraum von 20 bis 40 Minuten durchgeführt. Als Protokoll Standard wird von der American Academy of Sleep (AASM) ein 40-minütiges Protokoll mit 2-stündigen Intervallen empfohlen, um aussagekräftige Daten zu generieren. In diesem Verfahren wird ein möglicher Höchstwerteffekt („ceiling effect“) abgeschwächt, der im Rahmen eines 20-minütigen Tests auftreten kann [8, 14].

Operationalisierung

In den Studien von Jazz Pharmaceuticals zu Solriamfetol wurden die Änderungen der mittleren Schlaf-Latenzzeit (in Minuten) ermittelt. Dies wurde basierend auf den ersten 4 Versuchen von gesamt 5 Versuchen mit einem 40-minütigen MWT von der Baseline bis zur Woche 12 bestimmt. 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 Veränderungen der Lebensqualität 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 [61]. 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.

Weaver et al. 2020 haben anhand der klinischen Studien zu Solriamfetol in den Indikationen EDS bei OSA oder Narkolepsie eine hoch signifikante Korrelation zwischen ESS, dem PGIc und dem FOSQ-10 (Pearson Korrelations-Koeffizient von 0,504 – 0,584; $p < 0,001$) für beide Indikationen gezeigt [62]. Scrima et al. 2017 haben basierend auf der Phase 2b Studie zu Solriamfetol in der Indikation EDS bei Narkolepsie diese enge Korrelation des ESS und PGIc ebenfalls zeigen können [45].

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 14-003 wurde in einer Responderanalyse der prozentuale Anteil der Patienten erhoben, die im Vergleich zu Baseline eine mindestens minimale Verbesserung (Kategorie 5-7) im PGIc aufwiesen.

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

FOSQ-10

Patientenrelevanz & Validierung

Der Functional Outcome of Sleep Questionnaire (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 [63, 64]. Im Jahr 2009 wurde von Chasens et al. 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 [10]. Chasens et al. 2009 zeigte, dass OSA-Patienten mit EDS ($ESS \geq 10$) einen signifikant ($p < 0{,}0001$) geringeren FOSQ-10 Gesamtscore aufweisen mit im Mittel 12,48 Punkten (SD 3,23) im Vergleich zu Normalwerten mit im Mittel 17,81 Punkten (SD 3,10) [10].

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 [63].

Billings 2014 zeigt, dass der FOSQ-10 in der Behandlung der OSA mit CPAP-Therapie eng mit dem SF-36 korreliert. Die Korrelation mit der ESS ist ebenso signifikant, aber weniger stark ausgeprägt. [65, 66]. Zusätzlich haben Weaver et al. 2021 auf Basis der pivotalen Phase 3 Studien zu Solriamfetol (14-002 und 14-003) zur Behandlung der Tagesschläfrigkeit bei OSA und Narkolepsie mittels Anker-basierter und verteilungsbasierter Methoden klinisch relevante Veränderungen des FOSQ-10 bestimmt [11]. Als MID wird eine Veränderung des FOSQ-10 zwischen 1,7 und 1,8 Punkten für die EDS bei OSA vorgeschlagen. Dabei wurden als Anker der PGIc und der CGIc verwendet [11].

Operationalisierung

Der FOSQ-10 wurde in der Studie 14-003 eingesetzt und die Änderung der Gesamtpunktzahl von Baseline bis Woche 1, Woche 4, Woche 8 und Woche 12 dokumentiert.

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. Die Subskalen umfassen die Bereiche Allgemeine Produktivität, Aktivitätsniveau, Vigilanz, soziale Auswirkungen, Intimität und sexuelle Beziehung. Der FOSQ-10 Gesamtscore wurde ermittelt, indem der Mittelwert der Subskalen berechnet und mit 5 multipliziert wurde. Der FOSQ-10-Gesamtscore reicht von 5-20, wobei niedrigere Werte mehr Schwierigkeiten anzeigen, eine positive Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bedeutet eine Verbesserung des Funktionsstatus.

SF-36v2

Patientenrelevanz & Validierung

In den Studien zu Solriamfetol wurde der Short Form Health Survey 36 Version 2 (SF-36v2) zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet. Der SF-36 ist ein krankheitsunspezifisches Messinstrument und kann krankheitsbedingte Belastungen im Verlauf dokumentieren, messen und vergleichen [67]. Er ist als Messinstrument insgesamt weltweit etabliert und findet in den unterschiedlichsten Fachbereichen der Medizin Anwendung [68]. Jenkinson et al. 1998 konnten die Validität des SF-36 in einer OSA-Population (n = 89), welche mit einer CPAP-Therapie behandelt wurden, nachweisen [69]. Die Studie zeigte eine hohe Änderungssensitivität des Scores nach CPAP-Therapie und wies für die beiden Subscores körperliche Summenskala (PCS, Physical Component Summary) und mentale Summenskala (MCS, Mental Component Summary) eine signifikante Korrelation mit dem ESS (PCS –0.36 $p < 0{,}01$, MCS –0.28, $p < 0{,}01$) nach [69]. 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

Operationalisierung

In der Studie 14-003 wurden die Änderungen der 8-Domänen-Scores, der PCS und der MCS 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 drei Versionen des Instruments: EQ-5D-5L mit 5 Leveln, EQ-5D-3L mit 3 Leveln und EQ-5D-Y für Kinder und Jugendliche [70]. 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 [71, 72].

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 [70].

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 [73].

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

Operationalisierung

In der Studie 14-003 wurde der Endpunkt wie folgt operationalisiert:

- Anzahl und Prozentsatz der Patienten in jedem der 5 Level (kein, leichtes, moderates, schwerwiegendes Problem oder nicht in der Lage) und jeder Dimension (z. B. Mobilität, Selbstversorgung) der EQ-5D Dimensionen über die gesamte Studiendauer
- Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die im Laufe der Zeit Probleme (Level 2-5) für jede Dimension (z.B. Mobilität, Selbstversorgung) melden
- EQ-Visuelle Analogskala (EQ VAS): Mittelwert und Standardabweichung (SD) oder Median mit 25. und 75. Perzentil für die visuelle Analogskala (VAS) zu Studienbeginn, Woche 1, Woche 4, Woche 8 und Woche 12. Änderung der durchschnittlichen VAS-Werte von Basislinie bis Woche 1, Woche 4, Woche 8 und Woche 12
- EQ-5D-5L Index: Indexwert zu Baseline, bis Woche 1, Woche 4, Woche 8 und Woche 12

Sicherheits-/Verträglichkeitsendpunkte

Unerwünschte Ereignisse

Patientenrelevanz

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

- Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse (UEs; treatment emergent adverse events, TEAEs), schwerwiegende UEs (SUEs), UEs, die in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, Gesamtrate der Abbrüche wegen UE
- TEAEs nach System Organ Klasse (SOK)
- TEAEs die zum Abbruch führten mit Abbruchgrund

- UEs differenziert nach Schweregrad (mild, moderat, schwer),
- TEAEs nach SOK und Preferred Term (PT), die bei mind. 10 % der Patienten oder bei mind. 10 Patienten und 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- TEAEs von besonderem Interesse

Validierung & Operationalisierung

Unerwünschte Ereignisse wurden in der Studie 14-003 unter Verwendung des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) System (Version 18) klassifiziert nach primären SOK und Preferred Term erhoben und berichtet. Außerdem erfolgten deskriptive Darstellungen für TEAEs von Interesse nach Clustered Term (kardiovaskuläre und potenziell kardiovaskuläre TEAEs; psychiatrische Ereignisse; neuromotorische Ereignisse und Hypersensitivitäts- oder Hautreaktionsereignisse), welche definierte SOK und PT enthielt.

Analysen auf Studienebene

Studie 14-003

Die Analysen aus der Studie 14-003 zur Subpopulation der Patienten mit OSA, beschränken sich auf die im Studienbericht prädefinierte Subpopulation der Patienten, die sich compliant zur OSA-Primärtherapie verhalten.

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 OSA und compliant Anwendung der Primärtherapie die Zielpopulation. Zusätzlich wird die Gesamtpopulation der OSA-Patienten betrachtet. In der für die Nutzenbewertung herangezogenen RCT 14-003 wurden die Patienten nach non-compliant use / compliant use der OSA-Primärtherapie stratifiziert in die Behandlungsgruppen randomisiert. Für diese Population wurden Subgruppenanalysen präspezifiziert. Die für das vorliegende Dossier notwendigen zusätzlichen Analysen der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte, die für die Subpopulationen

durchgeführt wurden, basieren, wenn nicht anders angegeben, auf dem stratifizierten Teil der Probanden mit compliant Anwendung der OSA-Primärtherapie 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 14-003 Studie, d. h. der stratifizierten Subpopulationen (siehe Modul 5).

Zusätzliche Analyse binärer Endpunkte

Zum Vergleich von binären Endpunkten wurden das im IQWiG Methodenpapier empfohlene relativen Effektmaße, das Relative Risiko und die zugehörigen 95 %-KI berechnet und dargestellt [1]. Falls relative Risiken mit >1 angegeben wurden und statistisch signifikante Ergebnisse in den Endpunkten für die Nutzenbewertung relevanten Dimensionen auftraten, wurde das reversierte relative Risiko (rRR) berechnet und dargestellt.

Im Falle, dass Nullzellen auftraten, wurde gemäß IQWiG Methodenpapier der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zelle der entsprechenden Vierfeldertafel addiert [1].

Für die Subgruppen, welche für die Bewertung des Zusatznutzens relevant waren, wurden Interaktionstests durchgeführt. Es wurden Subgruppen und entsprechend Tests auf Interaktion nur dann durchgeführt, wenn die resultierende Subgruppe je Studienarm jeweils mindestens 10 Patienten umfasste. Bei binären Ereignissen wurden Interaktionstests nur dann durchgeführt, jeweils mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind.

Die Interaktionstests wurden in SAS® durchgeführt. Dafür wurde ein Interaktionsterm in das Modell eingefügt. Bei kontinuierlichen Variablen beruhte die Berechnung des p-Wertes des Interaktionstests nach Subgruppe auf einem ANCOVA-Modell mit Woche 12 Änderung von der Baseline als Responsevariable und Termen für Behandlung, Subgruppe, Behandlung nach Subgruppeninteraktion, Randomisierungsstratifizierungsfaktor und Kovariate der Baseline. Bei binären Endpunkten wurden die p-Werte mittels eines Breslow-Day-Test auf Homogenität berechnet.

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[5] erfolgen. 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.

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] 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.

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.

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 compliant / non-compliant Anwendung der OSA-Primärtherapie
- Probanden nach Region (Nordamerika und Europa)
- Probanden nach Land (z. B. USA, Kanada, Finnland, Frankreich, Deutschland, Italien)

Um potenzielle Effektmodifikatoren zu identifizieren, wurden Subgruppenanalysen mittels Interaktionstests für die patientenrelevanten Endpunkte der Studie 14-003 durchgeführt, die für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Auswahl der Subgruppen und Rationale

Um potenzielle Effektmodifikatoren der Therapieeffekte von Solriamfetol auf die patientenrelevanten Endpunkte zu identifizieren, werden im vorliegenden Dossier Subgruppen gemäß den aufgeführten Merkmalen für die Zielpopulation analysiert. Als Subgruppenmerkmale für Endpunkte zur Morbidität und der Sicherheit wurden sowohl die im Studienprotokoll definierten und bei der Randomisierung angewandten Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt als auch die im vom G-BA definierten Variablen. Für die Sicherheitsendpunkte wurden keine Subgruppenanalysen prädefiniert und daher nach Vorgaben dieser Vorlage entsprechend vorgenommen.

Es ergeben sich folgenden Subgruppen:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)

- Krankheitsschwere (Baseline ESS ≤ 15 Punkte vs. > 15 Punkte)
- Compliance / Non-Compliance zur OSA-Primärtherapie (nur Gesamtpopulation, Erläuterung siehe unten)
- Geographische Region (Nordamerika und Europa)
- Land (z. B. USA, Kanada, Finnland, Frankreich, Deutschland, Italien)

Da die Subgruppe compliant zur OSA-Primärtherapie die Zielpopulation dieses Dossiers darstellt, wird auf eine Darstellung von Subgruppenanalysen für die Gesamtpopulation mit Ausnahme der Subgruppenanalyse nach Compliance / Non-Compliance zur OSA-Primärtherapie verzichtet. Dieser Parameter wird auf eine mögliche Effektmodifikation untersucht, da ausgehend von der Bestimmung der zVT durch den G-BA (optimierte Standardtherapie) aus Sicht des pU ein möglicher Einfluss dieses Faktors näher betrachtet werden sollte.

Die Auswahl der Trennpunkte für die Subgruppen orientierte sich an gebräuchlichen Einteilungen und wird im Folgenden erläutert.

Geschlecht

Männer erkranken häufiger an der der residualen EDS zugrundeliegenden Erkrankung OSA. Das Verhältnis liegt für Männer vs. Frauen bei 2:1 bis 3:1 [14, 74, 75]. Der Anteil der Patienten männlichen Geschlechts betrug in der Studie 14-003 zwischen 56,9 - 66,1 % in den verschiedenen Behandlungsgruppen.

Alter

Hinsichtlich der Entwicklung einer OSA und hat sich hohes Alter als Prädiktor erwiesen, sodass der Threshold 65 Jahre gemäß der Definition der EMA für eine geriatrische Population adäquat erschien. Anhand dieses Trennpunktes wurden jüngere Patienten (< 65 Jahre) vs. ältere Patienten (≥ 65 Jahre) unterschieden [76-78].

Geographische Region / Land

Eine Analyse nach geographischer Region bzw. Land ermöglicht die Betrachtung von möglicherweise unterschiedlichen Versorgungssituationen. In der Studie 14-003 wurden hauptsächlich Probanden aus Nordamerika eingeschlossen, daher erschien eine Analyse für Zentrums-Ländereffekte nicht adäquat. Die Anzahl der Probanden in den einzelnen Dosisgruppen lag unter der geforderten Anzahl von n = 10, sodass von einer Darstellung abgesehen wurde.

Krankheitsschwere

Die EDS bei OSA wird regelhaft mit dem vom Patienten bewerteten Fragebogen ESS erhoben, welcher als Messinstrument allgemein anerkannt ist [6]. Hinsichtlich der Einteilung des Schweregrades wurde von Johns et al. eine Kategorisierung vorgenommen, welche die EDS Schweregrade als mild (ESS = 11-12 Punkte), moderat (ESS = 13-15 Punkte) und schwer (ESS = 16-24 Punkte) definiert [79]. Als Trennpunkt für die Subgruppen wurde der ESS-Score 15 Punkte gewählt, sodass ein Vergleich der schweren EDS mit der moderaten/milden Form ermöglicht wird.

Beurteilung der Relevanz von Effekten

Um eine Interaktion auf Relevanz zu beurteilen, muss ein signifikanter Interaktionsterm vorliegen und eine medizinische / biologische Begründung für die Interaktion zu Grunde liegen. Zudem ist die Konsistenz einer positiven Interaktion über verschiedene Endpunkte zu prüfen, um eine adäquate Interpretation der Ergebnisse zu gewährleisten.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

[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.

Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). 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.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten 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).*

---

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

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend

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, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
14-003	Ja	Ja	abgeschlossen	12 Wochen	A: Solriamfetol 37,5 mg/Tag B: Solriamfetol 75 mg/Tag C: Solriamfetol 150 mg/Tag D: Solriamfetol 300 mg/Tag E: Placebo
14-005	Ja	Ja	abgeschlossen	12 Monate	A: Solriamfetol 75 mg/Tag B: Solriamfetol 150 mg/Tag, C: Solriamfetol 300 mg/Tag, D: Placebo
14-004	Ja	Ja	abgeschlossen	6 Wochen	A: Solriamfetol 75 mg/Tag B: Solriamfetol 150 mg/Tag, C: Solriamfetol 300 mg/Tag, D: Placebo
15-004	Nein	Ja	abgeschlossen	2 Wochen	A: Solriamfetol, 150 mg/Tag (Tag1-3), 300 mg/Tag (Tag 4-8) B: Placebo
JZP110-405	Nein	Ja	laufend	5 Wochen	A: Solriamfetol 75 mg/Tag, 150 mg/Tag B: Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 Tabelle 4-7 ist der 04. August 2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
14-004	Zu kurze Studiendauer (Grund A6)
15-004	Zu kurze Studiendauer (Grund A6),
14-005	Open-Label, keine Kontrollintervention (Grund A3)
JZP110-405	Zu kurze Studiendauer (Grund A6), laufende Studie ohne berichtete Ergebnisse (Grund A7)

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

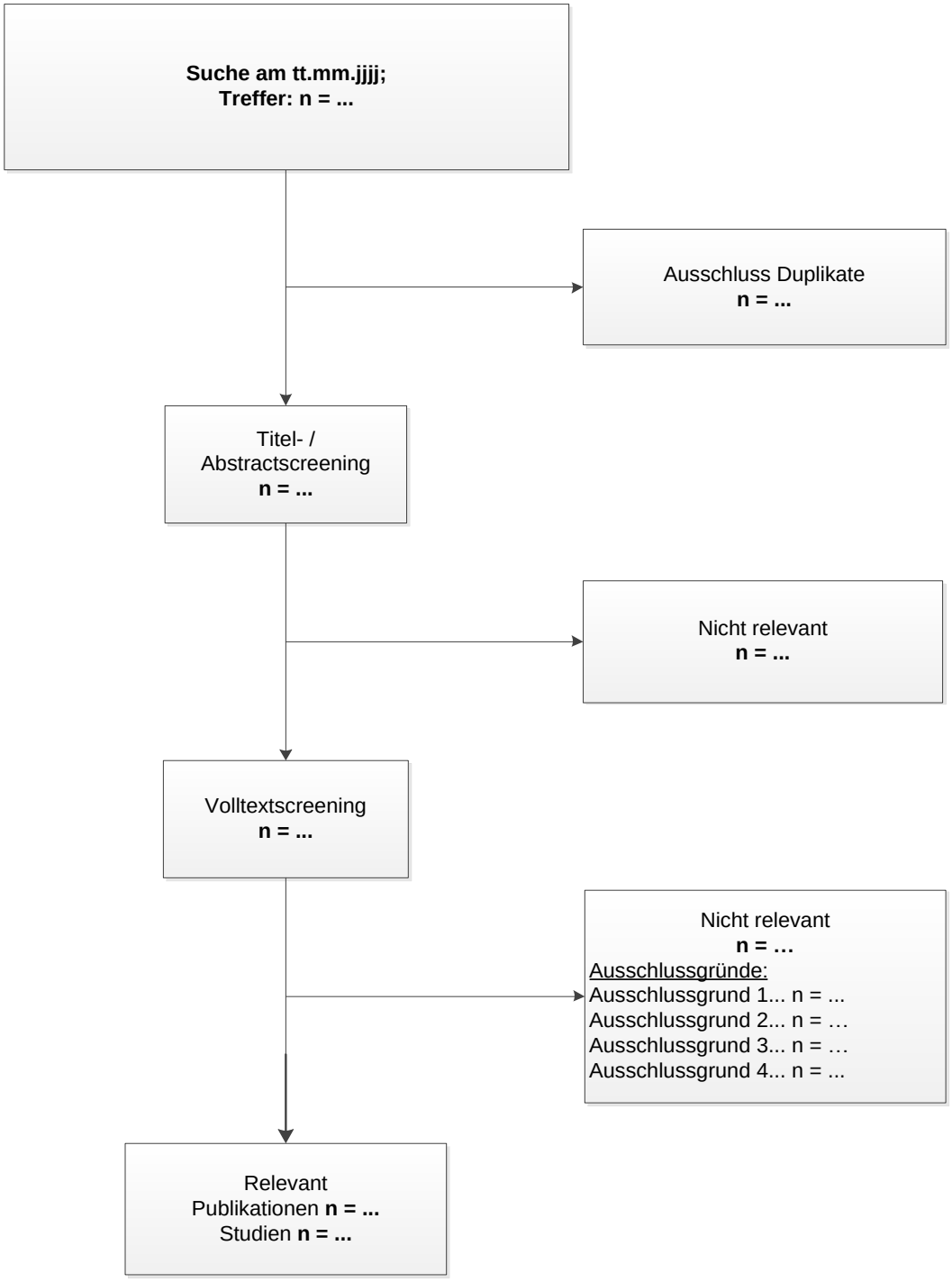


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bibliografische Literaturrecherche

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 04.08.2021 in MEDLINE®, EMBASE und in der Cochrane Datenbank CENTRAL durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine jeweils adaptierte Suchstrategie verwendet. Die Suche erfolgte ohne Einschränkungen der Sprache oder des Zeitraums. Die vollständigen Suchstrategien sind inklusive der Trefferzahl in Anhang 4-A dargestellt. Die bibliografische Literaturrecherche identifizierte insgesamt 163 Zitationen (17 in MEDLINE/Pubmed, 74 in EMBASE und 72 in der Cochrane-Datenbank). Es wurden 83 Treffer ausgeschlossen, da es sich um Duplikate handelte.

Selektion relevanter Studien

Alle Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche wurden anhand der vordefinierten Kriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) ausgehend vom Titel und/oder Abstract von zwei unabhängigen Prüfern selektiert. Alle Publikationen, die den Einschlusskriterien nicht entsprachen, wurden ausgeschlossen (n = 59). Die verbliebenen Publikationen, die möglicherweise von Relevanz sein könnten (n = 21), wurden im Volltext anhand der prädefinierten Kriterien von zwei unabhängigen Prüfern auf Relevanz geprüft. Bei Uneinigkeit zwischen den beiden Reviewern wurde diskutiert und gegebenenfalls eine dritte Person zur Entscheidung hinzugezogen. Insgesamt ergab die bibliografische Literaturrecherche 5 relevante Volltextpublikationen und 2 Registereinträge in CENTRAL mit dem zbAM Solriamfetol für den direkten Vergleich gegenüber der zVT [80-86]. Alle hier genannten Publikationen und Registereinträge sind der Studie 14-003 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 4-2 dargestellt.

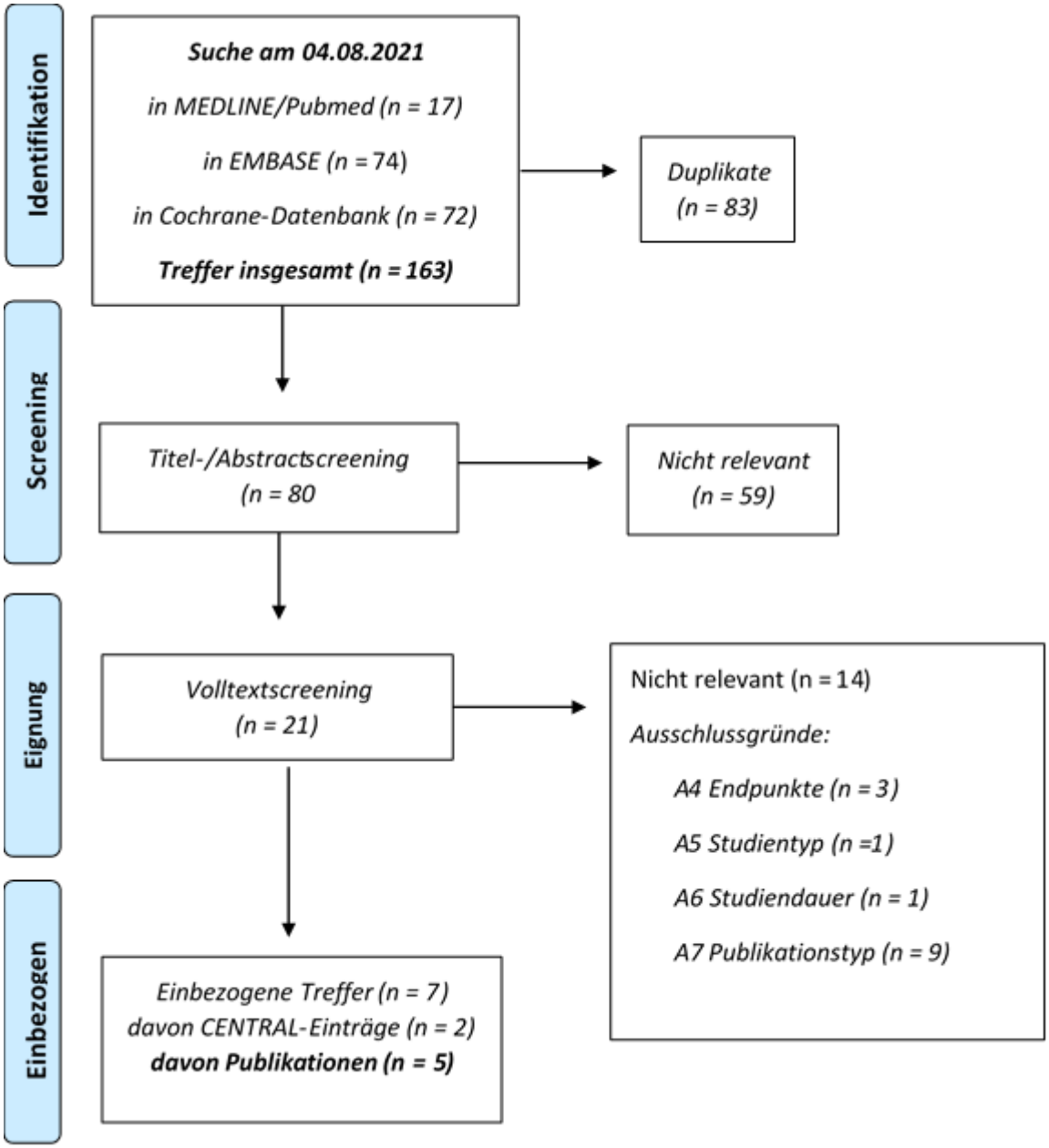


Abbildung 4-2: PRISMA-Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach RCT mit dem zbAM

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 / 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 4-7) 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 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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)**
14-003	clinicaltrials.gov NCT02348606 [87] EU-CTR EUCTR2014-005514-31 [88] ICTRP NCT02348606 [89] EUCTR2014-005514-31-DE [90] PharmNet.Bund EUCTR2014-005514-31 [91]	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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 ist der 04.08.2021 für clinicaltrials.gov, EU-CTR und PharmNet.Bund und der 26.08.2021 für WHO ICTRP.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Website 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 4-7) 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.

In der Suche auf der Website des G-BA wurden keine relevanten Studien zum zbAM identifiziert.

Tabelle 4-10: 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 4-10 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.

Nicht zutreffend. Es wurden keine relevanten Informationen auf der Website des G-BA identifiziert.

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, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) 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 aller 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 4-11: 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)**	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
placebokontrolliert						
14-003	ja	ja	nein	ja [2]	ja [87-91]	ja [80-86]

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 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Website des G-BA.

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. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. 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 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studien-design**	**Population**	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
14-003	RCT, doppelblind, parallel, Phase III, verschiedene Dosierungen	Erwachsene OSA-Patienten mit exzessiver Tages-schläfrigkeit	Arm A: 37,5 mg JZP-110 /Tag (n=59) Arm B: 75 mg JZP-110/Tag (n=61) Arm C: 150 mg JZP-110/Tag (n=118) Arm D: 300 mg JZP-110/Tag (n=119), Arm E: Placebo (n=119)	Run-in (Screening und Baseline): 28 Tage Behandlung: 12 Wochen Arm C: Tag 1-3 Auftitration von 75 mg JZP-110/Tag Arm D: Tag 1-3 Auftitration von 150 mg JZP-110/Tag Arm A, B, E: keine Titration Nachbeobachtung: 2 Wochen	Nordamerika (Kanada, USA) Europa (Deutschland, Frankreich, Niederlande) 19.05.2015 – 14.02.2017	<u>Primäre Zielkriterien:</u> • ESS: Veränderung des ESS Scores von Baseline zu Woche 12 • MWT: Veränderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit (in Minuten), wie sie aus den ersten 4 Trials mit einem 40-minütigen MWT von Baseline bis Woche 12 bestimmt wurde <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> • PGIc: Prozentsatz der Probanden, die in Woche 12 in der PGIc als verbessert (minimal, viel oder sehr stark) gemeldet wurden und Prozentsatz der Probanden, die in Woche 1, Woche 4 und Woche 8 als verbessert gemeldet wurden • Clinical Global Impression of change (CGIc): Prozentsatz der Probanden, die in Woche 12 als verbessert (minimal, viel oder sehr stark) gemeldet wurden • Zeitlicher Verlauf der Wirksamkeit mittels MWT: Änderung der Schlaf-Latenzzeit (in Minuten) bei jeder der 5 MWT-Studien in Woche 4 und Woche 12 • MWT: Änderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit (in Minuten), wie sie aus den ersten 4 Versuchen eines 40-minütigen MWT von Baseline bis Woche 4 bestimmt wurde

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

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						• Anzahl und Prozentsatz der Patienten in jedem der 5 Level (kein, leichtes, moderates, schwerwiegendes Problem oder nicht in der Lage) und jeder Dimension (z. B. Mobilität, Selbstversorgung) der EQ-5D Dimensionen über die gesamte Studiendauer • Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die im Laufe der Zeit Probleme (Level 2-5) für jede Dimension (z.B. Mobilität, Selbstversorgung) melden • EQ-Visuelle Analogskala (EQ VAS): Mittelwert und Standardabwei-chung (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

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						• 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 • Funktionelle Ergebnisse des Schlaf-Fragebogens Kurzversion (FOSQ-10): Änderung der Gesamtpunktzahl von Basislinie bis Woche 1, Woche 4, Woche 8 und Woche 12 Explorative Endpunkte: • Veränderung in der Frequenz der Verwendung der OSA-Primärtherapie von Baseline zu Woche 12

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

Studie	**Gruppen**					**Behandlung in der Run-in-Phase**
	JZP-110 37,5 mg	**JZP-110 75 mg**	**JZP-110 150 mg**	**JZP-110 300 mg**	**Placebo**	
14-003	Woche 1-12: JZP-110 37,5 mg, oral, QD	Woche 1-12: JZP-110 75 mg, oral, QD	Tag 1-3: Auftitration: JZP-110 75 mg, oral, QD Tag 4-Woche 12: Erhaltung: JZP-110 150 mg, oral, QD	Tag 1-3: Auftitration: Tag 1-3: JZP-110 150 mg, oral, QD Tag 4-Woche 12: Erhaltung: JZP-110 300 mg, oral, QD	Woche 1-12: Placebo, oral, QD	Wash-out von nicht erlaubten Medikamenten wie OTC-Schlafmittel oder Stimulanzien (z. B. Pseudoephedrin), Methylphenidat, Amphetamine, Modafinil, Armodafinil, Natriumoxybat, Pemolin, Trazodon, Hypnotika, Benzodiazepinen, Barbituraten und Opioiden. (bis Erreichen des Basislevels der Tagesschläfrigkeit mind. 7 Tage vor Studienstart)
OCT = over the counter (rezeptfrei); QD = einmal täglich						

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie 14-003 (mITT-Population; Gesamtpopulation)

Baseline Charakteristikum	**Placebo**	**37,5 mg JZP-110**	**75 mg JZP-110**	**150 mg JZP-110**
N	114	56	58	116
Mittleres Alter (SD) in Jahren	54,0 (11,54)	56,8 (10,25)	54,4 (11,40)	52,7 (10,62)
Geschlecht, n (%)				
Männlich	73 (64,0)	37 (66,1)	33 (56,9)	72 (62,1)
Weiblich	41 (36,0)	19 (33,9)	25 (43,1)	44 (37,9)
Abstammung, n (%)				
Indianer/Alaska Ureinwohner	1 (0,9)	0	0	0
Asiatisch	4 (3,5)	3 (5,4)	1 (1,7)	3 (2,6)
Afroamerikanisch	26 (22,8)	10 (17,9)	13 (22,4)	17 (14,7)
Pazifikinsulaner	1 (0,9)	0	0	1 (0,9)
Weiß	82 (71,9)	43 (76,8)	43 (74,1)	93 (80,2)
Mehrere	0	0	1 (1,7)	2 (1,7)
Ethnische Herkunft, n (%)				
Hispanisch oder Latino	11 (9,6)	5 (8,9)	3 (5,2)	11 (9,5)
Nicht hispanisch oder Latino	103 (90,4)	51 (91,1)	55 (94,8)	105 (90,5)
Region, n (%)				
Nordamerika	110 (96,5)	54 (96,4)	58 (100)	114 (98,3)
Europa	4 (3,5)	2 (3,6)	0	2 (1,7)
Mittlerer BMI in kg/m^2 (SD)	33,14 (5,283)	34,10 (5,377)	33,42 (5,693)	33,32 (4,744)
Mittlere Schlaf-Latenzzeit in min, n				
n	111	54	57	115
Mittelwert (SD)	12,58 (7,144)	13,58 (8,146)	12,44 (6,911)	12,54 (7,177)
Median (min, max)	10,88 (1,4, 29,5)	12,85 (1,4, 40,0)	12,00 (1,9, 26,9)	11,63 (1,1, 37,0)
ESS-Gesamtscore, n				
n	114	56	58	116
Mittelwert (SD)	15,6 (3,32)	15,1 (3,53)	15,0 (3,51)	15,1 (3,37)
Median (min, max)	15,0 (10, 24)	15,0 (10, 24)	14,0 (10, 23)	15,0 (10, 24)
Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor				

Compliant Use der OSA-Primärtherapie	80 (70,2)	39 (69,6)	42 (72,4)	80 (69,0)
Non-compliant Use der OSA-Primärtherapie	34 (29,8)	17 (30,4)	16 (27,6)	36 (31,0)
Baseline CGIs, n (%)				
1=Normal, not at all ill	0	0	0	0
2=Borderline ill	3 (2,6)	1 (1,8)	1 (1,7)	2 (1,7)
3=Mildly ill	8 (7,0)	5 (8,9)	4 (6,9)	7 (6,0)
4=Moderately ill	48 (42,1)	27 (48,2)	29 (50,0)	52 (44,8)
5=Markedly ill	35 (30,7)	14 (25,0)	13 (22,4)	41 (35,3)
6=Severely ill	14 (12,3)	8 (14,3)	7 (12,1)	14 (12,1)
7=Among the most extremely ill patients	4 (3,5)	1 (1,8)	3 (5,2)	0
Fehlend	2 (1,8)	0	1 (1,7)	0
AHI				
n	114	56	58	116
Mittelwert (SD)	10,89 (19,246)	9,81 (14,677)	6,08 (9,118)	8,14 (14,209)
Median (Spanne)	3,55 (0,0, 102,7)	3,25 (0,1, 60,3)	2,25 (0,0, 43,7)	2,10 (0,0, 85,7)
Nutzung der OSA-Primärtherapie				
Anteil der Nächte mit Nutzung der OSA-Primärtherapie (%)				
n	81	46	40	88
Mittelwert (SD)	88,78 (20,161)	90,84 (19,257)	92,21 (16,605)	87,41 (21,258)
Median (Spanne)	100,00 (3,3, 100)	100,00 (12,5 100,00)	100,00 (18,8 100,00)	100,00 (11,5 100,00)
Durchschnittliche Anzahl der Stunden mit Nutzung der OSA-Primärtherapie pro Nacht (h / Nacht) [1]				
n	53	26	22	60
Mittelwert (SD)	6,63 (1,137)	6,30 (1,536)	7,02 (1,733)	6,56 (1,509)
Median (Spanne)	6,79 (3,7, 9,0)	6,50 (3,8, 9,4)	6,85 (4,3, 13,0)	6,41 (1,5, 9,4)
Prozentsatz der Nächte mit Nutzung der OSA-Primärtherapie mehr als die Hälfte der Nacht (h / Nacht) [2]				
n	28	20	19	28
Mittelwert (SD)	93,15 (19,418)	92,93 (23,421)	88,32 (31,370)	87,19 (31,016)
Median (Spanne)	100,00 (16,7, 100,0)	100,00 (0,0, 100,0)	100,00 (0,0, 100,0)	100,00 (0,0, 100,0)

BMI = Body-Mass-Index, CGIs = Clinical Global Impression of severity, ESS = Epworth Sleepiness Scale, n = Anzahl, mITT = modified Intention to treat; OSA = Obstruktive Schlafapnoe; SD = Standardabweichung

[1] Probanden mit elektronisch auslesbarem Gerät

[2] Probanden ohne elektronisch auslesbares Gerät

Quellen: CSR 14-003 Tabelle 14.1.5.2, 14.1.6.2, 14.2.12.1, 14.2.13.1

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie 14-003 (mITT-Population, Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie)

Baseline Charakteristikum	**Placebo**	**37,5 mg JZP-110**	**75 mg JZP-110**	**150 mg JZP-110**
N	80	39	42	80
Mittleres Alter (SD) in Jahren	54,5 (11,65)	57,5 (9,31)	56,1 (11,21)	53,0 (9,96)
Geschlecht, n (%)				
Männlich	55 (68,8)	25 (64,1)	24 (57,1)	50 (62,5)
Weiblich	25 (31,3)	14 (35,9)	18 (42,9)	30 (37,5)
Abstammung, n (%)				
Indianer/Alaska Ureinwohner	0	0	0	0
Asiatisch	3 (3,8)	2 (5,1)	1 (2,4)	3 (3,8)
Afroamerikanisch	16 (20,0)	6 (15,4)	7 (16,7)	5 (6,3)
Pazifikinsulaner	1 (1,3)	0	0	1 (1,3)
Weiß	60 (75,0)	31 (79,5)	33 (78,6)	70 (87,5)
Mehrere	0	0	1 (2,4)	1 (1,3)
Ethnische Herkunft, n (%)				
Hispanisch oder Latino	9 (11,3)	2 (5,1)	2 (4,8)	4 (5,0)
Nicht hispanisch oder Latino	71 (88,8)	37 (94,9)	40 (95,2)	76 (95,0)
Region, n (%)				
Nordamerika	76 (95,0)	37 (94,9)	42 (100)	78 (97,5)
Europa	4 (5,0)	2 (5,1)	0	2 (2,5)
Mittlerer BMI in kg/m^2 (SD)	33,41 (5,396)	34,49 (5,095)	34,07 (6,209)	33,23 (5,051)
Mittlere Schlaf-Latenzzeit in min, n				
n	77	38	41	79
Mittelwert (SD)	13,20 (7,481)	14,91 (8,371)	13,12 (7,222)	13,52 (7,446)
Median (min, max)	12,50 (1,9, 29,5)	13,88 (1,4, 40,0)	12,00 (1,9, 26,9)	12,33 (1,3, 37,0)
ESS-Gesamtscore, n				
n	80	39	42	80
Mittelwert (SD)	15,3 (3,10)	14,7 (3,10)	14,4 (3,22)	14,8 (3,32)
Median (min, max)	15,0 (10, 24)	15,0 (10, 21)	13,0 (10, 22)	14,5 (10, 24)
Baseline CGIs, n (%)				
1=Normal, not at all ill	0	0	0	0

2=Borderline ill	2 (2,5)	0	1 (2,4)	2 (2,5)
3=Mildly ill	7 (8,8)	4 (10,3)	3 (7,1)	4 (5,0)
4=Moderately ill	35 (43,8)	18 (46,2)	24 (57,1)	33 (41,3)
5=Markedly ill	25 (31,3)	12 (30,8)	10 (23,8)	32 (40,0)
6=Severely ill	9 (11,3)	5 (12,8)	3 (7,1)	9 (11,3)
7=Among the most extremely ill patients	2 (2,5)	0	1 (2,4)	0
AHI				
n	80	39	42	80
Mittelwert (SD)	5,59 (8,91)	5,93 (10,65)	4,90 (7,66)	2,87 (4,59)
Median (Spanne)	2,55 (0,0, 44,0)	2,20 (0,1, 59,8)	2,10 (0,0, 35,6)	1,50 (0,0, 33,7)
Nutzung der OSA-Primärtherapie				
Anteil der Nächte mit Nutzung der OSA-Primärtherapie (%)				
n	73	38	37	75
Mittelwert (SD)	93,98 (11,133)	98,05 (3,771)	94,86 (13,701)	93,49 (10,374)
Median (Spanne)	100,00 (30,0, 100,0)	100,00 (85,7, 100,0)	100,00 (18,8, 100,0)	100,00 (38,5, 100,0)
Durchschnittliche Anzahl der Stunden mit Nutzung der OSA-Primärtherapie pro Nacht (h / Nacht) [1]				
n	48	19	20	52
Mittelwert (SD)	6,78 (0,982)	6,78 (1,298)	7,25 (1,647)	6,85 (1,224)
Median (Spanne)	6,92 (4,3, 9,0)	6,86 (4,7, 9,4)	7,00 (5,6, 13,0)	6,58 (2,4, 9,4)
Prozentsatz der Nächte mit Nutzung der OSA-Primärtherapie mehr als die Hälfte der Nacht (h / Nacht) [2]				
n	25	19	17	23
Mittelwert (SD)	94,32 (18,473)	97,82 (8,599)	98,71 (4,162)	99,28 (2,635)
Median (Spanne)	100,00 (16,7, 100,0)	100,00 (62,5, 100,0)	100,00 (83,3, 100,0)	100,00 (88,0, 100,0)

BMI = Body-Mass-Index, CGIs = Clinical Global Impression of severity, ESS = Epworth Sleepiness Scale, n = Anzahl, mITT = modified Intention to treat; OSA = Obstruktive Schlafapnoe; SD = Standardabweichung

[1] Probanden mit elektronisch auslesbarem Gerät

[2] Probanden ohne elektronisch auslesbares Gerät

Quellen: 14-003 Zusätzliche Analysen Tabelle 14.1.5.2a, 14.1.6.2a, 14.2.13.1a, 14.2.12.1a

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab

(d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Studie 14-003

Das Design der Studie ist in Tabelle 4-144 (Anhang 4-E) gemäß CONSORT-Kriterien detailliert beschrieben.

Studiendesign

Bei der Studie 14-003 handelt es sich um eine 12-wöchige, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, internationale, multizentrische, randomisierte, Phase-III-Studie in 5 parallelen Gruppen mit Zuteilungsverhältnis 1:1:2:2:2 (37,5 mg, 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 37,5 mg, 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 OSA verabreicht wurde.

Ein- und Ausschlusskriterien

An der Studie nahmen Patienten mit einer diagnostizierten OSA (nach ICSD-3 Kriterien) im Alter zwischen 18 bis einschließlich 75 Jahren teil, die unter residualer Tagesschläfrigkeit litten. Die EDS wurde anhand subjektiver und objektiver Kriterien bestimmt (ESS ≥ 10; MWT < 30 Minuten). Die Patienten mussten zum Einschluss in die Studie außerdem entweder eine Operation zur Behandlung der OSA oder die minimale Nutzung einer OSA-Primärtherapie (Positive airway pressure [PAP]-Therapie, orale Drucktherapie, intraorales Gerät (Synonym Unterkieferprotrusionsschiene [UPS]) oder Stimulator der oberen Atemwege) nachweisen. Die Primärtherapie musste an mindestens einer Nacht/Woche und mit einem stabilen Niveau über mindestens einen Monat vor Baseline angewendet werden. Alternativ musste der Nachweis über mindestens einen Therapieversuch mit einer oder mehreren OSA-Primärtherapien über einen Zeitraum von einem Monat mit Anpassung und Optimierung erbracht werden. Die Einnahme von Medikamenten zur Behandlung der exzessiven Tagesschläfrigkeit, einschließlich rezeptfreier Schlafmittel oder Stimulanzien, (z. B. Natriumoxybat, Methylphenidat, Amphetamine) war innerhalb eines Zeitraums vor den Baseline-Bewertungen, der mindestens fünf Halbwertszeiten der betreffenden Substanz entspricht, und während der Studie nicht erlaubt. Falls eines dieser Medikamente eingenommen wurde, sollten diese so abgesetzt werden, so dass der Patient mindestens 7 Tage vor dem Baseline-Besuch zu seinem Ausgangsniveau der übermäßigen Tagesschläfrigkeit zurückgekehrt war (Prüfarzt-bewertet).

Patienten, die bereits an einer klinischen Studie zu Solriamfetol teilgenommen hatten, wurden ausgeschlossen.

Intervention und Randomisierung

Es wurden 476 erwachsene Patienten mit exzessiver Tagesschläfrigkeit bei OSA eingeschlossen. Die Patienten wurden in einem Verhältnis 1:1:2:2:2 in die 5 Behandlungsarme über ein Interactive Voice Response System oder ein Interactive Web Response System randomisiert.

- Arm A: 37,5 mg JZP-110
- Arm B: 75 mg JZP-110
- Arm C: 150 mg JZP-110
- Arm D: 300 mg JZP-110
- Arm E: Placebo

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Compliance oder Non-Compliance zur OSA-Primärtherapie. Für die Einteilung in die Gruppe compliant musste der Patient eine adäquate PAP-Nutzung (≥ 4 Stunden / Nacht und ≥ 70 % der Nächte, d. h. ≥ 5 von 7 Tagen / Woche), Nutzung einer UPS in der gleichen Frequenz oder eine erfolgreiche Operation zur Behandlung der OSA-Symptome nachweisen. Teilnehmer ohne gegenwärtige primäre OSA-Therapie oder einer chirurgischen Intervention in der Vorgeschichte mussten gemäß der Einschlusskriterien die Anwendung einer primären OSA-Therapie mindestens 1 Monat lang versucht haben, wobei mindestens eine Anpassung der Therapie dokumentiert sein musste. Als non-compliant wurden solche Patienten angesehen, welche die Primärtherapie (PAP-Therapie, UPS) in weniger als der zuvor angegebenen Frequenz verwendeten oder den Nachweis einer erfolglosen Operation zur Behandlung der zugrundeliegenden Atemwegsobstruktion bei gleichzeitiger non-compliant Anwendung einer OSA-Primärtherapie (PAP oder UPS) erbrachten.

In Abbildung 4-3 ist das Design der Studie 14-003 zusammenfassend dargestellt. Die Studie bestand aus einer maximal 28-tägigen Run-In Phase, in der das Baseline-Screening und ggf. das Auswaschen von Medikamenten zur Behandlung der Tagesschläfrigkeit durchgeführt wurde. Folgend dem Screening wurden die Patienten zu den fünf Behandlungsarmen randomisiert. Die Probanden, die zufällig auf die 150 mg Dosis randomisiert wurden, erhielten zunächst 75 mg von Tag 1 bis Tag 3 der Behandlungsphase und 150 mg ab Tag 4. Personen, die zu der 300 mg Dosis randomisiert wurden, erhielten zunächst 150 mg von Tag 1 bis Tag 3 und ab Tag 4 300 mg JZP-110. Bei Probanden, die auf die 37,5 mg oder 75 mg Dosis randomisiert wurden, wurde keine Titration durchgeführt. Anschließend wurde die Einnahme des Studienmedikamentes für 12 Wochen fortgesetzt. Die Patienten wurden für 2 Wochen nach Studienabschluss weiter beobachtet.

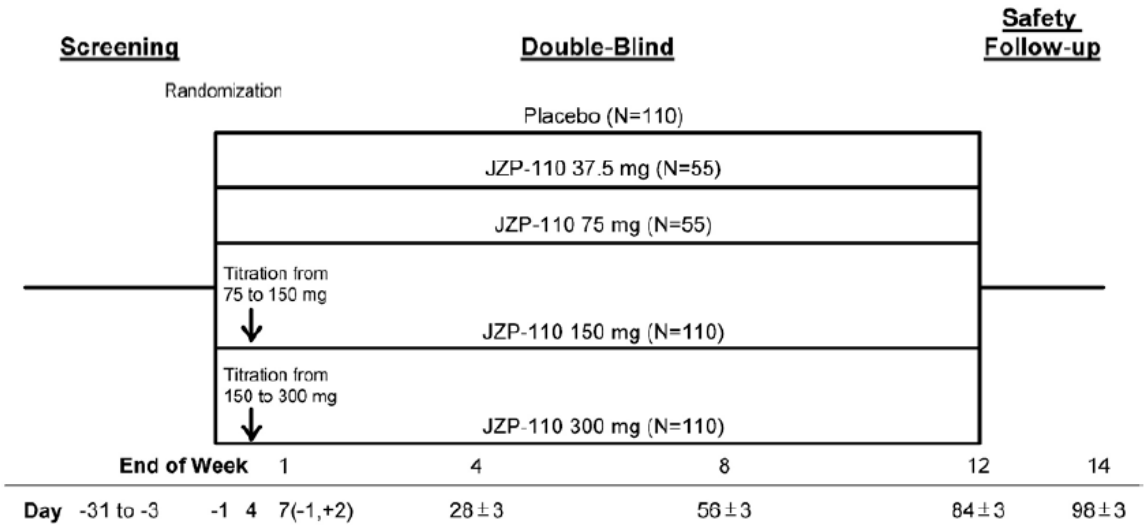


Abbildung 4-3: Design der Studie 14-003
Quelle: CSR 14-003 Abbildung 1

Ziele der Studie und Endpunkte

Das Ziel der Studie war Beurteilung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Solriamfetol, welches einmal täglich in Dosen von 37,5 mg, 75 mg, 150 mg und 300 mg im Vergleich zu Placebo für bis zu 12 Wochen zur Behandlung von exzessiver Tagesschläfrigkeit bei erwachsenen Patienten mit OSA verabreicht wurde.

Zur Bewertung der Wirksamkeit wurden als ko-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-Gesamtscores von Baseline bis hin zu Woche 12 formuliert. Sekundäre Zielkriterien waren der PGIc und CGIc: jeweils der 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-Studien 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-Gesamtscores von Baseline zu Woche 1, Woche 4 und Woche 8 als Zielkriterium formuliert.

Zur Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit wurden unerwünschte Ereignisse (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 Baseline bis Woche 1, Woche 4, Woche 8 und Woche 12

- 36-Item Short Form Health Survey 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 jeder der 5 Ebenen (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 Baseline 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:SHIP): 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

- Änderung der PSG-Parameter, einschließlich der Gesamtschlafzeit (TST), der Zeit in den Schlafphasen N1, N2, N3, des Wake after Sleep Onset (WASO), der Anzahl an Erwachen, des Apnoe-Index (AI), des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI), der Anzahl der zentralen Apnoen, des Sauerstoffsättigungs-Nadirs (SaO2) und des SaO2-Mittelwerts von Baseline bis Woche 4 und Woche 12

- Nutzung der OSA-Primärtherapie: Veränderung in der Frequenz der Verwendung der OSA Primärtherapie von Baseline zu Woche 12

Statistische Analysen

Gemäß SAP wurde zur Bewertung der Zielkriterien MWT, ESS und PGIc paarweise Behandlungsdifferenzen zwischen jeder der vier Dosen Solriamfetol und Placebo getestet. Die Familiy-Wise-Error-Rate wurde auf einem Signifikanzniveau von p = 0,05 kontrolliert. 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 multiplen Wirksamkeitsendpunkte und Dosierungsgruppen entsteht, wurde eine feste hierarchische Testsequenz (siehe Abbildung 4-4) 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 p = 0,05 für beide Endpunkte erreicht werden. Dieser Ansatz kontrollierte die Family-Wise-Error-Rate bei p = 0,05 für die Vergleiche der drei JZP-110 Dosierungen gegenüber Placebo für den MWT, ESS und PGIc. Die Tests wurden auf die in Abbildung 4-4 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.

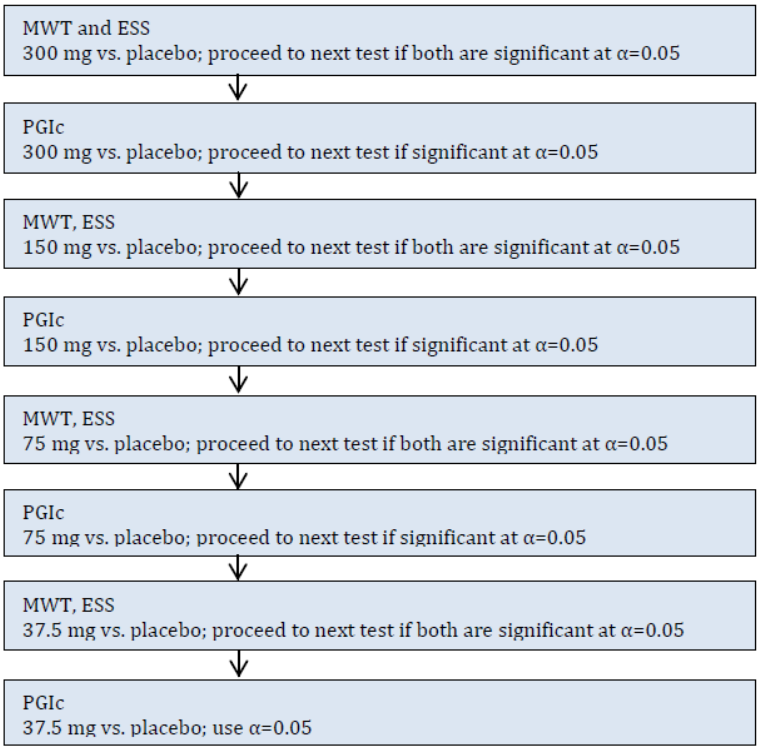


Abbildung 4-4: Hierarchische Testsequenz

Quelle: CSR 14-003 Abbildung 3

Für die Analyse der ko-primären Wirksamkeitsendpunkte wurde das Mixed-Effect Model with Repeated Measures (MMRM; gemischte Modelle für wiederholte Messwerte) 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 Imputationen (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 4-144 im Anhang 4-E detailliert beschrieben.

Die Anwendung der primären OSA-Therapie wurde nach dem Analysezeitraum zusammengefasst. Wenn der primäre OSA-Therapiegebrauch eines Probanden fehlte, wurden die fehlenden Tagesdaten mit der LOCF-Methode innerhalb des Zeitraums, bis zum Datum des frühzeitigen Abbruchs oder dem Datum des Endes dieses Zeitraums, je nachdem, welcher früher war, berechnet. Andernfalls wurden fehlende Daten nicht angerechnet. Die Variablen, die für jeden Analysezeitraum nach Behandlungsgruppen zusammengefasst sind, beinhalten:

- Prozentsatz der Nächte, in denen Probanden eine OSA-Primärtherapie zu Baseline und allen Post-Baseline Analysen angewendet haben
- Veränderung des Prozentsatzes der Nächte, in denen die OSA-Primärtherapie von Baseline bis zu jeder Post-Baseline Analyse angewendet wird

Die Veränderung des Prozentsatzes der Nächte, in denen die primäre OSA-Therapie von Baseline bis zu jedem Analysezeitraum nach Baseline angewendet wurde, wurde mittels des Wilcoxon-Rank-Summentests analysiert. Dies diente dem Vergleich der jeweiligen Behandlungsgruppe gegen Placebo und der kombinierten JZP-110 Gruppe gegen Placebo

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. Alle UE-Daten wurden nach Probanden, nach Behandlung, primärer Systemorganklasse (SOK) und Preferred Term (PT), Beginn,

Schweregrad, Beziehung zur Studie, ergriffene Maßnahmen und Enddatum (falls vorhanden) aufgelistet.

Im SAP wurden Subgruppen-Analysen wie folgt formuliert:

- Probanden, welche eine compliant bzw. non-compliant Anwendung einer OSA-Primärtherapie berichteten
- 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 ohne die Variable des Stratifizierungsfaktors (compliant oder non-compliant zur OSA-Primärtherapie) 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 23. Dezember 2016 untersucht. Der Sponsor hat die Studie planmäßig beendet und die dargestellten Ergebnisse bilden den finalen Datenschnitt ab.

Studienpopulation

Insgesamt wurden 476 Patienten in der Studie randomisiert. Davon erhielten 2 Probanden die Studienmedikation nicht und wurden daher aus der Safety-Population ausgeschlossen. Insgesamt erhielten 474 Patienten das Studienmedikament, wovon 15 Probanden aus der mITT-Population ausgeschlossen wurden. Die häufigsten Gründe für den Ausschluss waren das Fehlen von Baseline-Bewertungen oder weniger als mindestens eine Post-Baseline-Bewertung des MWT oder ESS (5 Probanden in der Placebo-Gruppe, jeweils 2 Probanden in der 37,5 mg, 75 mg, 150 mg JZP-110 Gruppe, 4 Probanden der 300 mg JZP-110 Gruppe).

Demographische Daten und Patientencharakteristika

Gesamtpopulation Studie 14-003

Die demographischen Charakteristika und Patientencharakteristika der Gesamtpopulation der Studie 14-003 sind in Tabelle 4-14 dargestellt. Es wird zunächst auf die Gesamtpopulation eingegangen, ehe die spezifischen Charakteristika der Population der Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie dargestellt werden. Die demographischen Daten der Patienten der mITT-Population zeigen, dass die Probanden in den verschiedenen Gruppen etwa gleich alt, im Durchschnitt zwischen 52,7 und 56,8 Jahre alt, waren. Das Geschlechterverhältnis war in allen

Gruppen zugunsten des männlichen Geschlechts verschoben (56,9-66,1 % Männer). Bei einem mittleren BMI von 33,14 (SD 5,283; Placebo) bzw. 34,10 (SD 5,377, JZP-110 37,5 mg), 33,42 (SD 5,693, 75 mg JZP-110) und 33,32 kg/m² (SD 4,744; JZP-110 150 mg), waren die meisten Patienten übergewichtig. Die überwiegende Mehrzahl der Studienteilnehmer war weiß (71,9-80,2 %).

Die Patientencharakteristika stellen sich in den verschiedenen Behandlungsgruppen zu Baseline wie folgt dar: Entsprechend den Einschlusskriterien weisen die Probanden im Durchschnitt eine mittlere Schlaf-Latenzzeit von < 25 Minuten und einen ESS-Gesamtscore ≥ 10 auf. In den Solriamfetol-Behandlungsgruppen lag die durchschnittliche Schlaf-Latenzzeit mit 13,58 min (SD 8,146) mit 37,5 mg JZP-110, 12,44 min (SD 6,911) mit 75 mg JZP-110 bzw. 12,54 min (SD 7,177) für 150 mg JZP-110 im Vergleich zu Placebo min 12,58 min (SD 7,144) auf einem vergleichbaren Niveau. Der ESS-Gesamtscore ist in den verschiedenen Behandlungsgruppen mit einem durchschnittlichen Wert von 15,6 (SD 3,32; Placebo), 15,1 (SD 3,53; JZP-110 3,75 mg), 15,0 (SD 3,51, JZP-110 75 mg) und 15,1 Punkten (SD 3,37; JZP-110 150 mg) ebenso vergleichbar. Der Patienten-bewertete ESS-Score dient zusammen mit der Bewertung der Schlaflatenzzeit mittels MWT der Bewertung der Tagesschläfrigkeit. Entsprechend den diagnostischen Kriterien im ICSD-3 ist ab einem ESS-Score von > 10 Punkten von einer übermäßigen Tagessschläfrigkeit auszugehen [6, 14]. Die schwerwiegende Symptomatik der EDS weisen die Probanden der Studie mit einem durchschnittlichen Score von ESS ≥ 15 Punkten eindeutig auf. Ausgehend von den Einschlusskriterien mussten Patienten zu Baseline eine Behandlung der zugrundeliegenden Schlafapnoe der OSA aufweisen oder mindestens einen Versuch zur Nutzung einer adäquaten Therapie nachweisen. Ein Review der Erfüllung der Einschlusskriterien zur Nutzung der OSA-Primärtherapie ergab, dass nahezu alle eingeschlossenen Patienten eine OSA-Primärtherapie bei Studieneinschluss, wie von den Einschlusskriterien vorgegeben, aktuell nutzten oder eine Operation zur Behandlung der OSA in der Anamnese vorzuweisen hatten. Lediglich ein Patient in der 150 mg Behandlungsgruppe berichtete ausschließlich einen Versuch der Nutzung einer Primärtherapie zur Behandlung der OSA (siehe Tabelle 4-16).

Tabelle 4-16: Zusammenfassung der Erfüllung der Einschlusskriterien 3a-c: Bericht der Nutzung der OSA-Primärtherapie (mITT-Population)

Kategorie Einschlusskriterium, n (%)	**Placebo (N = 114)**	**37,5 mg JZP-110 (N = 56)**	**75 mg JZP-110 (N = 58)**	**150 mg JZP-110 (N = 116)**
3a – Verwendung der OSA-Primärtherapie mindestens 1x/Woche	114 (100,0)	56 (100,0)	58 (100,0)	115 (99,1)
3b – Versuch der Anwendung einer Primärtherapie	114 (100,0)	56 (100,0)	58 (100,0)	116 (100,0)
3c – Anamnese mit einer operativen Intervention	29 (25,4)	17 (30,4)	12 (20,7)	33 (28,4)
Die Prozentangaben beziehen sich auf Anzahl N pro Behandlungsgruppe Quelle: 14-003 Zusätzliche Analysen Tabelle incl_3a,c				

Zwischen 69,6 – 72,4 % der Patienten in den Solriamfetol und der Placebo-Behandlungsgruppe wurde als compliant-Nutzer der OSA-Primärtherapie geführt. Die Nutzung der OSA-Primärtherapie wurde im Durchschnitt zwischen 88,78 - 92,21 % der Nächte und 6,30 - 7,02 h / Nacht Nutzung (bei elektronisch auslesbarem Gerät) oder mit 88,32 - 93,15 % mit mindestens der Hälfte der Nacht (bei nicht elektronisch auslesbaren Geräten) zu Baseline angegeben. Die meisten Patienten nutzten die OSA-Primärtherapie damit in einer hohen Frequenz und Dauer. Der AHI war in den verschiedenen Behandlungsgruppen entsprechend niedrig. Ziel der OSA-Primärtherapie ist das Erreichen eines AHI < 10. Die Baseline-Daten der Studienpopulation zeigen leicht unterschiedliche AHI-Mittelwerte von 10,89 (SD 19,246) in Placebo, 9,81 (SD 14,677) in 37,5 mg JZP-110, 6,08 (SD 9,118) in 75 mg JZP-110 und 8,14 (SD 14,209) in der 150 mg JZP-110 Gruppe. Das in der Gesamtpopulation nicht durchgängig Werte kleiner 10 erreicht werden, ist vermutlich damit zu begründen, dass ca. 30 % der Patienten die OSA-Primärtherapie non-compliant, d. h. in einer nicht ausreichenden Dauer und Frequenz (≥ 70 % der Nächte mit ≥ 4 h / Nacht), anwenden. Die Einschätzung der Krankheitsschwere durch den Prüfarzt (CGIs) zeigt, dass ein Großteil der Probanden als moderately ill (42,1 – 50 %) oder markedly ill (22,4 – 35,3 %) eingestuft werden.

Population Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie

Die demographischen Daten und Patientencharakteristika der Population der Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie der Studie 14-003 sind in Tabelle 4-15 dargestellt. Die demographischen Daten der mITT-Population sind mit denen der Gesamtpopulation insgesamt vergleichbar. Die Daten zeigen, dass die Probanden in den verschiedenen Gruppen etwa gleich alt waren, im Durchschnitt zwischen 53 und 57,5 Jahre alt. Das Geschlechterverhältnis war in den Studienarmen zugunsten des männlichen Geschlechts verschoben. Bei einem mittleren BMI zwischen 33,23 – 34,49 kg/m² waren die meisten Patienten übergewichtig. Die überwiegende Mehrzahl der Studienteilnehmer war weiß (75,0 – 87,5 %).

Die Patientencharakteristika der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie stellen sich im Vergleich zur Gesamtpopulation leicht unterschiedlich dar. In den Solriamfetol-Behandlungsgruppen 37,5 mg, 75 mg und 150 mg lag die durchschnittliche Schlaf-Latenzzeit (SD) mit 14,91 min (SD8,371), 13,12 min (SD 7,222) und 13,52 min im Vergleich zu Placebo (13,50 min, SD 7,481) auf vergleichbarem Niveau, aber fiel vergleichend zur Gesamtpopulation um 1-2 min höher aus. Der ESS-Gesamtscore ist in den verschiedenen Behandlungsgruppen mit einem durchschnittlichen Wert von 15,3 (Placebo), 14,7 (JZP-110 37,5 mg), 14,4 (JZP-110 75 mg) und 14,8 (JZP-110 150 mg) Punkten im Durchschnitt jeweils etwas niedriger als in der Gesamtpopulation. Dies könnte auf die compliant-Anwendung der Primärtherapie zurückzuführen sein, welche einen Effekt auf die EDS hat.

Der AHI fällt entsprechend der compliant Nutzung der Primärtherapie in dieser Teilpopulation geringer aus als in der Gesamtpopulation mit einem Mittelwert von 5,59 (SD 8,91) in der Placebo-Gruppe, 5,93 (SD 10,65) in der 37,5 mg JZP-110 Gruppe, 4,90 (SD 7,66) in der 75 mg JZP-110 Gruppe und 2,87 (SD 4,59) in der 150 mg JZP-110 Gruppe. Die niedrigen durchschnittlichen AHI-Werte weisen nach, dass die zugrunde liegende Schlafapnoe der Patienten adäquat behandelt ist. Denn das Therapieziel bei Behandlung der zugrundeliegenden Schlafapnoe der OSA, einen AHI < 10 zu erzielen, wurde mit der Primärtherapie erreicht. Trotz dessen leiden die Patienten weiterhin an EDS. Die Angaben zur Nutzung der OSA-Primärtherapie bestätigen die compliant-Nutzung mit einer durchschnittlichen Nutzungszeit von 6,78 - 7,25 h/Nacht (für elektronisch auslesbare Daten) oder 94,3 - 99,3 % mehr als die Hälfte der Nacht mit Nutzung der OSA-Primärtherapie (nicht elektronisch auslesbare Daten) in durchschnittlich 93,5 - 98,1 % der Nächte.

Eine Bewertung der Krankheitsschwere zu Baseline erfolgte durch den Prüfarzt mittels CGIs. Die Bewertung ergab, dass die meisten Probanden in den verschiedenen Behandlungsgruppen mit “moderately ill“ (41,3 – 57,1 %) und „markedly ill“ (23,8 – 40,0 %) vom Prüfarzt bewertet wurden. In der 150 mg Dosisgruppe waren insgesamt weniger Probanden vom Prüfarzt mit „markedly ill“ bewertet worden (23,8 %), als in der Placebo-Gruppe (31,3 %) und den Dosisgruppen 37,5 mg (30,8 %) und 150 mg JZP-110 (40,0 %).

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie 14-003 fand in Nordamerika und Europa statt. Der Hauptanteil der Patienten (mITT-Population) kam aus Nordamerika (96,5 % in der Placebo-Gruppe, 96,8 % in JZP-110 kombiniert). Da in dieser Studie hauptsächlich weiße Probanden eingeschlossen waren, ist das Patientenkollektiv für Patienten europäischer Abstammung repräsentativ. Somit kann von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

			Verblindung				
Studie	**Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz**	**Verdeckung der Gruppenzuteilung**	**Patient**	**Behandelnde Personen**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**
14-003	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 14-003 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 in der Studie verblindet.

<u>Gesamtpopulation:</u>

Die Patientenpopulationen der verschiedenen Behandlungsarme waren hinsichtlich wichtiger Faktoren wie Alter, Geschlecht und krankheitsspezifische Charakteristika vergleichbar. Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte basierte auf der mITT-Population. Diese Population schloss Probanden ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten und Baseline-Bewertungen sowie mindestens 1 post-Baseline-Bewertung des MWT oder ESS hatten. Das ITT-Prinzip wurde bei der Auswertung adäquat umgesetzt. Es wurden weniger als 5 % der Patienten aus der mITT-Population ausgeschlossen, welche nur eine Dosis des Studienmedikamentes erhielten und die Auswertung der Patienten erfolgte entsprechend ihrer Gruppenzuteilung. Fehlende Daten von ausgeschiedenen Patienten wurden mit dem MMRM

ausgewertet. Als Sensitivitätsanalyse diente eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) und fehlende Daten wurden mit der Methode LOCF imputiert. Der Patientenfluss der Studie ist transparent und nachvollziehbar. Daher wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Teilpopulation compliant zur OSA-Primärtherapie

Die Patientenpopulationen der verschiedenen Behandlungsarme waren hinsichtlich wichtiger Faktoren wie Alter, Geschlecht und krankheitsspezifische Charakteristika ausreichend vergleichbar. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Compliance / non-Compliance zur OSA-Primärtherapie, insofern ist die Randomisierungssequenz durch die Betrachtung der Subpopulationen nicht aufgehoben.

Die statistischen Analysen für diese Teilpopulationen wurden im SAP als Subgruppenanalyse für die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte präspezifiziert. Die Subgruppenanalysen basierten auf der stratifizierten Teilpopulationen 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 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
14-003	nein	• ESS-Score • Schlaf-Latenzzeit mittels MWT • CGIc • PGIc • Compliance zur OSA-Primärtherapie	• FOSQ-10 • EQ-5D • SF-36v2: 8-Domänen-Scores, der PCS-Scores und der MCS-Scores	• 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
AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index; CGIc = Clinical Global Impression of change; ESS = Epworth Sleepiness Scale; FOSQ-10 = Functional Outcome of Sleep Questionnaire, MWT = Maintenance of Wakefulness Test, PGIc = Patient Global Impression of Change, PCS = Physical Component Summary, MCS = Mental Component Summary; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TEAE = treatment emergent adverse event; UE = Unerwünschtes Ereignis				

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind 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 Veränderung des ESS-Gesamtscores - RCT

Tabelle 4-19: Operationalisierung von Veränderung des ESS-Gesamtscore

Studie	Operationalisierung
14-003	Die ESS basiert auf einem Fragebogen mit acht Fragen, mit dem die Wahrscheinlichkeit gemessen wird, in verschiedenen Alltagssituationen unfreiwillig einzunicken oder einzuschlafen [50]. 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 [51, 52]. Bei den 8 Alltagssituationen handelt es sich um: 1) im Stuhl sitzen und lesen, 2) beim Fernsehen, 3) inaktiv bei einer Veranstaltung sitzend (Kino, Theater, Treffen), 4) als Mitfahrer im Auto oder in öffentlichen Verkehrsmitteln für mindestens 1 Stunde ohne Pause, 5) beim Hinlegen nachmittags, 6) während einer Unterhaltung, 7) beim Sitzen nach dem Mittagessen, 8) in einem Auto, welches für ein paar Minuten an der Ampel hält. **Definitionen** Der Begriff „Baseline“ bezieht sich in dieser Studie auf den Baseline-Wert der Variable gesamter ESS-Score. Die Baseline-Messung für den ESS-Score (gesamt) wurde definiert als der letzte nicht fehlende Wert aus dem Baseline-Besuch, der vor der ersten Dosis des Studienmedikaments gemessen wurde. Wenn eine Person wiederholte Messungen vom Basisbesuch an durchgeführt hatte, wurde der letzte wiederholte, nicht fehlende Wert verwendet. Wenn es keinen Wert aus dem geplanten Baseline-Besuch gab, wurde der letzte nicht fehlende Wert aus anderen Screening-Besuchen, die vor der ersten Dosis des Studienmedikaments gemessen wurden, verwendet. **Untersuchungszeitpunkte** 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 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 Abschnitt 4.3.1.2.1). Die primäre Analyse erfolgte mit einem MMRM Modell. 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.

Es wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die potenziellen Auswirkungen fehlender Daten zu testen und die Robustheit der primären Analysemethode qualitativ zu bewerten. Zusätzlich zum MMRM wurde ein Kovarianzanalyse (ANCOVA) verwendet, um die Veränderung der ko-primären Endpunkte in Woche 12 mit 2 SI-Ansätzen zu bewerten: LOCF und mean imputation (MI). Das ANCOVA-Modell bezieht den Effekt für die Behandlung als festen Effekt und den Ausgangswert des Wirksamkeitsendpunkts und die randomisierten Stratifizierungsfaktor als Kovariaten ein. Sensitivitätsanalysen wurden ebenfalls mit den Ansätzen MMRM und MI durchgeführt: das „Markov Ketten Monte Carlo“ (MCMC)-Verfahren mit der Regressionsmethode und Pattern-Mixture Model mit Fehlwertmuster (Dropouts Pattern) Imputation.

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

Für die Subgruppe der Probanden, die compliant oder non-compliant zur OSA-Primärtherapie waren, wurde die primäre Analyse basierend auf der mITT-Population mittels MMRM analog zur Analyse des primären Endpunktes durchgeführt. Im MMRM wurde die Randomisierungs-Stratifizierungsvariable vom Modell entfernt.

Im Dossier werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation und der hier relevanten Subgruppe der Probanden mit compliant-use der OSA-Primärtherapie dargestellt.

<u>Responderanalysen</u>

Responderanalyse mit anerkanntem Schwellenwert ESS ≤ 10

Mit dieser Analyse wurde untersucht, wie hoch der Anteil der Probanden ist, welche einen Normalwert der EDS mit ESS ≤ 10 Punkten erreichen. Diese Analyse ist abhängig vom Ausgangswert der Tagesschläfrigkeit und wird daher nicht für die primäre Bewertung der klinischen Relevanz herangezogen, liefert aber wichtige Erkenntnisse hinsichtlich des Behandlungserfolgs der Therapie. Das Ziel der Responderanalyse ist eine erhöhte Responder-Rate zum Studienende zugunsten von JZP-110 im Vergleich zu Placebo zu zeigen. Die Responder-Verhältnisse wurden für jede JZP-110 Dosisgruppe und Placebo (mITT-Population) berechnet, wobei ein Patient als Responder betrachtet wird, wenn zum Ende der Behandlungsphase ein ESS ≤ 10 erreicht wird. Fehlende Werte zu Studienende wurden mit LOCF imputiert. Es wurden p-Werte für jeden JZP-110 Behandlungsgruppe vs. Placebo basierend auf einem Chi²-Test berechnet. Es handelt sich um nominale p-Werte.

Responderanalyse mit 15 % Schwellenwert

Als ergänzende Analyse zur Bestimmung der klinischen Relevanz der Effekte wurde eine Responderanalyse entsprechend den Kriterien aus dem IQWiG-Methodenpapier 6.0 durchgeführt [1]. Das Methodenpapier gibt als Response-Kriterium eine ≥ 15 % Schwelle der Skalenspannweite an, sodass hinsichtlich des ESS-Scores mit einer Spannweite von 25 Punkten (ESS-Score 0-24 Punkte, 0 als Punktwert möglich) eine Änderung ≥ 3,75 Punkte als Schwellenwert für einen Responder definiert wurde. Die Responder-Verhältnisse wurden für

	jede JZP-110 Dosisgruppe und Placebo (mITT-Population) berechnet. 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 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Veränderung des ESS-Gesamtscore 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**
14-003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential der Studie 14-003 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 SAP 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 (CSR) berichtet sind. Die ESS-Responderanalysen erfolgte post-hoc auf den vorhandenen Studiendaten. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist nicht zu vermuten, da der gewählte Schwellenwert von ESS ≤ 10 Punkten adäquat validiert ist [94] und für die Responderanalyse zur Bestimmung der klinischen Relevanz der Effekte die ≥ 15 % Schwelle aus dem IQWiG-Methodenpapier vorgegeben wird [1]. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt somit als niedrig eingestuft werden.

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

Für den Endpunkt ESS werden folgenden Analysen dargestellt:

1. Gesamtpopulation
   - Primäranalyse der mITT-Population (Veränderung zu Woche 12)
   - Sensitivitätsanalysen
   - Sekundäranalyse der Per-Protocol Population (Veränderung zu Woche 12)
   - Veränderung des ESS-Scores über die Zeit: Primäranalyse der mITT-Population (Veränderung zu Woche 1, 4, und 8)
   - Responderanalysen (Post-hoc)
     1. Response-Kriterium: ESS-Score ≤ 10 Punkte
     2. Response-Kriterium: Änderung des ESS-Scores um ≥ 3,75 Punkte

2. Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie
   - Primäranalyse der mITT-Population, Population compliant zur OSA-Primärtherapie (Veränderung zu Woche 12)
   - Veränderung des ESS-Scores über die Zeit: Primäranalyse der mITT-Population, Population Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie (Veränderung zu Woche 1, 4 und 8)
   - Responderanalysen (Post-hoc) Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie
     1. Response-Kriterium: ESS-Score ≤ 10 Punkte
     2. Response-Kriterium: Änderung des ESS-Scores um ≥ 3,75 Punkte

Damit folgt Jazz Pharmaceuticals dem zuvor dargestellten Ansatz sowohl die Ergebnisse der Gesamtpopulation als auch der Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie darzustellen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden zuerst die Ergebnisse der Gesamtpopulation dargestellt.

1. Gesamtpopulation

Primäranalyse der mITT-Population (Veränderung zu Woche 12)

Die primäre Analyse wurde mit der mITT-Population durchgeführt. Der ESS-Gesamtscore war zu Baseline zwischen den Behandlungsgruppen mit 15,6 (SD 3,32) für Placebo, 15,1 (SD 3,53) für 37,5 mg JZP-110, 15,0 (SD 3,51) für 75 mg JZP 110 und 15,1 (SD 3,37) für 150 mg JZP-110 vergleichbar (siehe Tabelle 4-21). Die Analyse des ESS-Gesamtscores von Baseline zu Woche 12 mittels MMRM zeigte im Vergleich zu Placebo eine signifikante Reduktion des ESS-Scores in allen JZP-110 Behandlungsgruppen, die eine Reduktion der exzessiven Schläfrigkeit indiziert (siehe Tabelle 4-21). Die LSM-Differenz im ESS-Score betrug -5,1 (SE 0,64) für 37,5 mg JZP-110, -5,0 (SE 0,62) mit 75 mg JZP-110 und -7,7 (SE 0,44) für 150 mg JZP-110 versus - 3,3 (SE 0,45) für Placebo. Die Reduktion des ESS-Gesamtscores im Vergleich zu Placebo war in allen JZP-110 Behandlungsgruppen signifikant und liegt für 37,5 mg und 75 mg JZP-110 auf fast gleichem Niveau bei -1,9 (95 % KI -3,4, -0,3; p = 0,0161) respektive - 1,7 (95 % KI -3,2, -0,2; p = 0,0233). Bei 150 mg JZP-110 betrug die LSM Differenz versus Placebo -4,5 (95 % KI -5,7, -3,2, p < 0,0001). Erste Effekte der Behandlung mit Solriamfetol auf den ESS-Gesamtscore waren bereits zu Woche 1 zu beobachten und blieben über die Dauer der Studie erhalten (37,5 mg / 75 mg) oder verstärkten sich bis zu Woche 12 (150 mg JZP-110; siehe Abbildung 4-5).

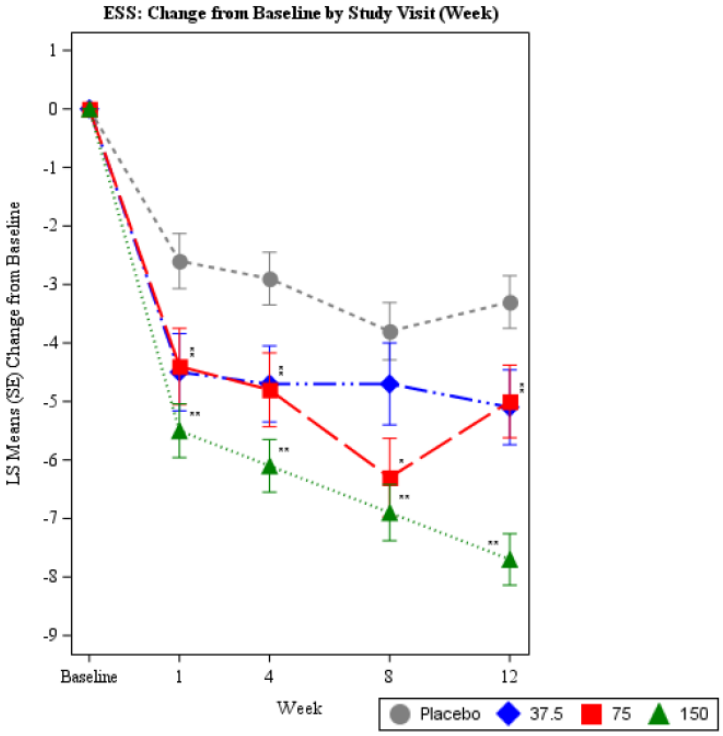


Abbildung 4-5: Veränderung des ESS-Scores gegenüber Baseline nach Studienbesuch (Woche) bei Patienten mit EDS bei OSA aus Studie 14-003.

Signifikanter Unterschied gegenüber Placebo (**p < 0,001, *p < 0,05). Quelle Fachinformation Sunosi [3]

Tabelle 4-21: Veränderung des ESS-Gesamtscore von Baseline zu Woche 12 aus der Studie 14-003 (Primäre Analyse, mITT-Population)

Behandlung	**Beobachtete Werte**						**Veränderung zu Baseline**			**Primäranalyse MMRM[a]**		
	Baseline			**Woche 12**						**JZP-110 vs. Placebo**		
	n	**Mittelwert (SD)**	**Median (min, max)**	**n**	**Mittelwert (SD)**	**Median (min, max)**	**n**	**Mittelwert (SD)**	**Median (min, max)**	**LSM (SE)**	**LSM Differenz (95% KI)**	**p-Wert[1]**
Placebo (N=114)	114	15,6 (3,32)	15,0 (10, 24)	102	12,2 (4,54)	12,0 (1, 23)	102	-3,3 (4,38)	-2,0 (-23, 5)	-3,3 (0,45)		
37,5 mg JZP-110 (N=56)	56	15,1 (3,53)	15,0 (10, 24)	49	9,7 (5,29)	10,0 (0, 22)	49	-5,1 (4,63)	-5,0 (-17, 3)	-5,1 (0,64)	-1,9 (-3,4, -0,3)	**0,0161**
75 mg JZP-110 (N=58)	58	15,0 (3,51)	14,0 (10, 23)	54	10,0 (5,23)	9,0 (1, 21)	54	-5,1 (5,45)	-5,0 (-19, 8)	-5,0 (0,62)	-1,7 (-3,2, -0,2)	**0,0233**
150 mg JZP-110 (N=116)	116	15,1 (3,37)	15,0 (10, 24)	106	7,5 (4,67)	7,0 (0, 18)	106	-7,6 (4,46)	-7,0 (-18, 4)	-7,7 (0,44)	-4,5 (-5,7, -3,2)	**< 0,0001**

[a] Woche 12 ist der primäre Analyse-Besuch, Mixed-effect model with repeated measures (MMRM) mit Veränderung von Baseline als die Zielgröße und den Faktoren Besuch, Behandlung, Behandlung*Besuch, Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (compliant und non-compliant Anwendung der OSA-Primärtherapie), 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 14-003 Tabelle 14.2.2.1.1 und Tabelle 14.2.2.2.1

Sensitivitätsanalysen

Um die potenziellen Auswirkungen fehlender Daten zu testen und die Robustheit der primären Analysemethode qualitativ zu bewerten, wurden Sensitivitätsanalysen basierend auf den Daten der mITT-Population durchgeführt. Die ersten drei Analysen wurden basierend auf einer ANCOVA mit den Faktoren Behandlung, Baseline ESS-Score und Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor durchgeführt und verwendeten verschiedene Imputationsmethoden. Im ANCOVA 1 wurden fehlende Werte mit LOCF ersetzt, im zweiten Modell (ANCOVA 2) wurden fehlende Daten unter Verwendung des korrespondierenden Mittelwertes der Behandlungsgruppe ersetzt und im ANCOVA 3 mit „Markov Ketten Monte Carlo“ (MCMC)-Verfahren und der Regressionsmethode. In der vierten Sensitivitätsanalyse wurde die Robustheit der Primäranalyse mittels multipler Imputation mit Pattern-Mixture Model analysiert. Die Sensitivitätsanalysen (siehe Tabelle 4-22) mittels ANCOVA (Modelle 1, 2 und 3) zeigen mit der primären Analyse konsistente Ergebnisse. Es konnte bei den JZP-110 Behandlungsgruppen eine statistisch signifikante Verbesserung für die Veränderung des ESS-Scores im Vergleich zu Placebo nachgewiesen werden. Die vierte Sensitivitätsanalyse verwendete die NMAR (Non missing at random)-Methode mit progressiv strengeren Analysekriterien, indem ein immer größerer Prozentsatz des Behandlungseffekts (K), der zu Ausfällen aufgrund von Unerwünschten Ereignissen (UE), mangelnde Wirksamkeit (LOE), und UE und LOE führte, abgezogen wurde. Diese Analyse ergab, dass die Behandlungsdifferenzen auch nach Anpassung für alle Dosisgruppen signifikant bleiben (siehe CSR 14-003 Tabelle 14.2.2.3.4).

Sekundäre Analyse (PP-Population)

Die sekundäre Analyse wiederholte die Primäranalyse mittels der gleichen Methode, wie bei der Primäranalyse, mit der Per-Protocol Population. Die Resultate der sekundären Analyse, die in Tabelle 4-23 dargestellt sind, bestätigen die Ergebnisse der Primäranalyse. Es ergibt sich wiederum ein signifikanter Effekt beim Vergleich der Veränderung des ESS-Scores der jeweiligen JZP-110 Behandlungsgruppen zu Placebo. Die Differenz (LSM) vs. Placebo ist dabei für die beiden JZP-110 Behandlungsgruppen 37,5 mg und 75 mg wiederum vergleichbar mit -2,0 (95 % KI -3,6, -0,5; p = 0,0114), respektive -1,9 (95 % KI -3,4, -0,3, p = 0,0169), und fiel für die 150 mg Dosisgruppe mit -4.5 (95 % KI -5,8, -3,3; p < 0,0001) höher aus.

Tabelle 4-22: Veränderung des ESS-Gesamtscore von Baseline zu Woche 12 aus der Studie 14-003 (Sensitivitätsanalysen, mITT-Population)

Analyse / Parameter	Placebo (N=114)	37,5 mg JZP-110 (N=56)	75 mg JZP-110 (N=58)	150 mg JZP-110 (N=116)
ANCOVA 1[1]				
LSM (SE)	-3,3 (0,45)	-5,0 (0,63)	-4,8 (0,62)	-7,6 (0,44)
LSM Differenz (95 % KI) JZP-110 vs. Placebo		-1,7 (-3,2, -0,2)	-1,5 (-3,0, -0,1)	-4,3 (-5,5, -3,1)
p-Wert		**0,0293**	**0,0427**	**< 0,0001**
ANCOVA 2[2]				
LSM (SE)	-3,2 (0,41)	-5,5 (0,58)	-5,1 (0,57)	-7,7 (0,41)
LSM Differenz (95 % KI) JZP-110 vs. Placebo		-2,3 (-3,7, -0,9)	-1,9 (-3,3, -0,6)	-4,5 (-5,6, -3,3)
p-Wert		**0,0012**	**0,0059**	**< 0,0001**
ANCOVA 3[3]				
LSM (SE)	-3,3 (0,45)	-5,1 (0,64)	-5,0 (0,61)	-7,7 (0,44)
LSM Differenz (95 % KI) JZP-110 vs. Placebo		-1,9 (-3,4, -0,3)	-1,8 (-3,2, -0,3)	-4,4 (-5,6, -3,2)
p-Wert		**0,0162**	**0,0192**	**< 0,0001**

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

Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: CSR 14-003 Tabelle 14.2.2.3.1, Tabelle 14.2.2.3.2, Tabelle 14.2.2.3.3

Tabelle 4-23: Veränderung des ESS-Gesamtscore von Baseline zu Woche 12 aus der Studie 14-003 (Sekundäranalyse, PP-Population)

Behandlung	**Beobachtete Werte**						**Veränderung zu Baseline**			**Primäranalyse MMRM[a]**		
	Baseline			**Woche 12**						**JZP-110 vs. Placebo**		
	n	**Mittelwert (SD)**	**Median (min, max)**	**n**	**Mittelwert (SD)**	**Median (min, max)**	**n**	**Mittelwert (SD)**	**Median (min, max)**	**LSM (SE)**	**LSM Differenz (95% KI)**	**p-Wert[1]**
Placebo (N=98)	98	15,5 (3,35)	15,0 (10, 24)	98	12,2 (4,61)	12,0 (1, 23)	98	-3,3 (4,46)	-2,0 (-23, 5)	-3,2 (0,47)		
37,5 mg JZP-110 (N=48)	48	14,8 (3,51)	14,5 (10, 24)	48	9,8 (5,32)	10,0 (0, 22)	48	-5,0 (4,66)	-4,5 (-17, 3)	-5,3 (0,66)	-2,0 (-3,6, -0,5)	**0,0114**
75 mg JZP-110 (N=52)	52	15,3 (3,51)	14,5 (10, 23)	52	10,2 (5,23)	9,0 (1, 21)	52	-5,1 (5,55)	-4,5 (-19, 8)	-5,1 (0,63)	-1,9 (-3,4, -0,3)	**0,0169**
150 mg JZP-110 (N=103)	103	15,2 (3,31)	15,0 (10, 24)	103	7,5 (4,65)	7,0 (0, 18)	103	-7,7 (4,28)	-7,0 (-18, 4)	-7,7 (0,46)	-4,5 (-5,8, -3,3)	**< 0,0001**

[a] Woche 12 ist der primäre Analyse-Besuch, Mixed-effect model with repeated measures (MMRM) mit Veränderung von Baseline als die Zielgröße und den Faktoren Besuch, Behandlung, Behandlung*Besuch, Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (compliant und non-compliant Anwendung der OSA-Primärtherapie), 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; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler

Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: CSR 14-003 Tabelle 14.2.2.1.2 und Tabelle 14.2.2.2.2

Responderanalyse 1 (Schwellenwert ESS ≤ 10)

In Tabelle 4-24 ist die Responder Analyse zur Ermittlung des Prozentsatzes in der Gesamtpopulation, welche einen ESS Score ≤ 10 erzielten, dargestellt. Ein ESS-Wert ≤ 10 liegt im Normbereich eines Gesunden [51, 79]. Mit dieser Analyse kann ermittelt werden, wie hoch der Anteil der Probanden ist, welche einen Normalwert der EDS mit ESS ≤ 10 Punkten erreichen. Das Ergebnis ist dabei abhängig vom Ausgangswert der Tagesschläfrigkeit und wird daher nicht für die primäre Bewertung der klinischen Relevanz herangezogen, liefert aber wichtige Erkenntnisse hinsichtlich des Behandlungserfolgs der Therapie.

Zu Woche 12 erreichen mehr als zwei Drittel der Probanden (70,8 %) mit 150 mg JZP-110 eine Verbesserung des ESS auf ≤ 10 Punkte. In den Gruppen 37,5 mg JZP-110 und 75 mg JZP-110 ist der Anteil an Probanden mit ESS ≤ 10 in etwa gleich groß mit einem Anteil von 57,1 % respektive 59,3 %. In der Placebo-Gruppe erreichen lediglich 38,2 % der Probanden eine Verbesserung des ESS ≤ 10 Punkte.

Damit ist bereits mit der kleinsten Dosierung von 37,5 mg JZP-110 vs. Placebo ein signifikant größerer Anteil an Probanden mit einer Verbesserung auf ≤ 10 Punkte im ESS zu verzeichnen (p = 0,0286). Ebenso erreicht im Vergleich zu Placebo ein signifikant größerer Anteil an Probanden mit 75 mg und 150 mg eine Verbesserung des ESS auf ≤ 10 Punkte. (75 mg JZP-110: p = 0,0121, 150 mg JZP-110: p < 0,0001).

Tabelle 4-24: Prozentsatz der Probanden, welche zu Woche 12 einen ESS-Score ≤ 10 erreichen konnten (mITT Population)

Behandlungsgruppe		**ESS-Werte**		**Differenz zu Placebo**	
	n	**> 10 (%)**	**≤ 10 (%)**	**% (95 % KI)**	**p-Wert**
Woche 12					
Placebo (N=114)	102	63 (61,8)	39 (38,2)		
37,5 mg JZP-110 (N=56)	49	21 (42,9)	28 (57,1)	18,9 (2,15, 35,67)	**0,0286**
75 mg JZP-110 (N=58)	54	22 (40,7)	32 (59,3)	21,0 (4,88, 37,17)	**0,0121**
150 mg JZP-110 (N=116)	106	31 (29,2)	75 (70,8)	32,5 (19,72, 45,32)	**< 0,0001**

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: 14-003 Zusatzanalyse ESS Responder 1

Responderanalyse 2 (15 % Änderung)

Als Analyse zur Bewertung der klinischen Relevanz wurde eine Auswertung der Responder mit einer Änderung um ≥ 15 % der Skalenspannweite des ESS (entspricht ≥ 3,75 Punkte) entsprechend den Anforderungen des IQWiG aus dem Methodenpapier 6.0 durchgeführt [1]. Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 4-25 dargestellt.

Zu Woche 12 zeigen 32 Probanden (57,1 %) der 37,5 mg Gruppe, 31 Probanden (53,4 %) der 75 mg Gruppe und 95 Probanden (81,9 %) der 150 mg Gruppe eine Verbesserung des ESS-Scores um ≥ 3,75 Punkte. Im Vergleich zu Placebo ergibt sich mit 46 Respondern (40,4 %) für die 37,5 mg und 150 mg JZP-110 ein signifikanter Unterschied mit p = 0,0389, respektive p < 0,0001. Das reversierte relative Risiko (rRR) im Vergleich zu Placebo beträgt 0,71 (95 % KI 0,51, 0,97) bei 37,5 mg JZP-110 und 0,49 (95 % KI 0,39, 0,63) bei 150 mg JZP-110.

Für die 75 mg JZP-110 Dosis ist ein numerischer Vorteil ersichtlich, der sich aber als nicht signifikant gegenüber Placebo erweist.

Damit kann geschlussfolgert werden, dass signifikant mehr Patienten mit der 37,5 mg und 150 mg JZP-110 Dosis eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung im ESS-Gesamtscore zu Woche 12 der Studie erfahren. Dabei zeigt sich ein konsistenter und robuster Effekt sowohl beim Schwellenwert von 10 Punkten als auch bei der 15 %-igen Veränderungen, die als Maßstab für klinische Relevanz angesetzt werden kann.

Tabelle 4-25: Prozentsatz der Probanden, welche zu Woche 12 eine Änderung des ESS Score um ≥ 3,75 Punkte erreichen konnten (mITT Population)

Zeitpunkt / Behandlungsgruppe	**Anteil der Probanden mit einer Veränderung des ESS-Scores um ≥ 3,75 Punkte**			
	n (%)	**Differenz zu Placebo**		
		% (95 % KI)	**p-Wert[1]**	**RR (95 % KI) / rRR (95 % KI)**
Placebo (N=114)	46 (40,4)			
37,5 mg JZP-110 (N=56)	32 (57,1)	16,8 (1,01, 32,57)	**0,0389**	**1,42 (1,03, 1,95) / 0,71 (0,51, 0,97)**
75 mg JZP-110 (N=58)	31 (53,4)	13,1 (-2,58, 28,78)	0,1025	1,32 (0,95, 1,84) / 0,75 (0,54, 1,05)
150 mg JZP-110 (N=116)	95 (81,9)	41,5 (30,14, 52,96)	**< 0,0001**	**2,03 (1,60, 2,58) / 0,49 (0,39, 0,63)**

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: 14-003 Zusatzanalyse ESS Responder 2

2. Population Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie

Primäranalyse der Veränderung des ESS-Gesamtscores von Woche 12 zu Baseline, Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie (mITT-Population)

Die primäre Analyse für die Teilpopulation compliant zur OSA-Primärtherapie wurde basierend auf der mITT Population durchgeführt. Der ESS-Gesamtscore war zu Baseline zwischen den vier Behandlungsgruppen der Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie mit 15,3 (SD 3,10) für Placebo 14,7 (SD 3,10) für 37,5 mg JZP-110, 14,4 (SD 3,22) für 75 mg JZP-110 und 14,8 (SD 3,32), für die 150 mg JZP-110 Gruppe vergleichbar (siehe Tabelle 4-26). 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 4-26). Die Differenz (LSM) war in der Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie mit einer Dosis von 37,5 mg mit -2,4 (95 % KI -4,2, -0,5; p = 0,0177) und mit 150 mg JZP-110 mit -4,2 (95 % KI -5,7, -2,7; p < 0,0001) statistisch

signifikant besser als mit Placebo. In der Dosisgruppe 75 mg JZP-110 ergab sich im Vergleich zu Placebo eine numerische Differenz von -1,3 (95 % KI -3,1, 0,5).

Tabelle 4-26: Veränderung des ESS-Gesamtscore von Baseline zu Woche 12 aus der Studie 14-003 (Primäre Analyse, mITT-Population, Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie)

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=80)	80	15,3 (3,10)	15,0 (10, 24)	71	12,2 (4,77)	12,0 (1, 23)	71	-3,2 (4,45)	-2,0 (-23, 5)	-3,0 (0,53)		
37,5 mg JZP-110 (N=39)	39	14,7 (3,10)	15,0 (10, 21)	35	9,1 (4,92)	9,0 (0, 20)	35	-5,2 (4,74)	-5,0 (-17, 3)	-5,3 (0,76)	-2,4 (-4,2, -0,5)	**0,0117**
75 mg JZP-110 (N=42)	42	14,4 (3,22)	13,0 (10, 22)	38	10,1 (4,93)	9,0 (1, 21)	38	-4,5 (5,15)	-4,0 (-19, 8)	-4,3 (0,73)	-1,3 (-3,1, 0,5)	0,1444
150 mg JZP-110 (N=80)	80	14,8 (3,32)	14,5 (10, 24)	73	7,7 (4,67)	7,0 (0, 18)	73	-7,1 (4,33)	-7,0 (-18, 4)	-7,2 (0,53)	-4,2 (-5,7, -2,7)	**< 0,0001**

[a] Woche 12 ist der primäre Analyse-Besuch, Mixed-effect model with repeated measures (MMRM) mit Veränderung von Baseline als die Zielgröße und den Faktoren Besuch, Behandlung, Behandlung*Besuch, 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 14-003 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 compliant zur OSA-Primärtherapie (Veränderung zu Woche 1, 4, 8 und 12)

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 compliant zur OSA-Primärtherapie durchgeführt. In der Analyse konnte eine Abnahme des ESS-Scores im Vergleich zu Placebo in allen JZP-110 Behandlungsgruppen bereits zu Woche 1 festgestellt werden (siehe Tabelle 4-27 und Abbildung 4-6). Dabei erreichten sowohl die Behandlungsgruppe mit 75 mg JZP-110 als auch die Dosisgruppe mit 150 mg JZP-110 mit einer Differenz (LSM) von -2,1 (95 % KI -4,0, -0,3, p = 0,0217), respektive -2,9 (95 % KI -4,4, -1,3; p = 0,0003) bereits nach einer Woche eine signifikante Verbesserung des ESS-Scores. Diese Reduktion des ESS-Scores blieb an Woche 4 und Woche 8 auf einem signifikanten Niveau stabil. Die 37,5 mg JZP-110 Gruppe zeigte im Vergleich zu Placebo zu Woche 4 eine signifikante Verbesserung mit LSM = -2,1 (95 % KI -4,0, -0,3; p = 0,0241). Zu Woche 1 und 8 fielen die Differenzen im Vergleich zu Placebo mit -1,6 (95 % KI -3,5, 0,3) und -1,3 (95 % KI -3,2, 0,7) etwas geringer aus. Zu Woche 12 wurde, wie im Abschnitt zuvor berichtet, mit der 37,5 mg und der 150 mg JZP-110 Dosis im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung im ESS-Score erzielt.

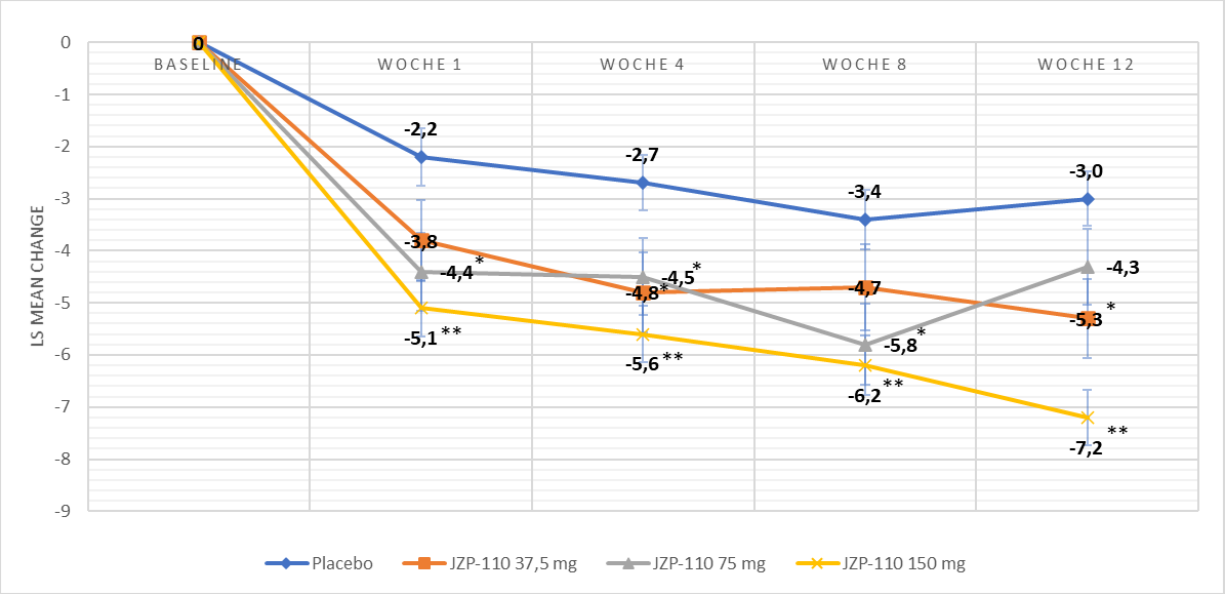


Abbildung 4-6: Veränderung des ESS-Scores gegenüber Baseline nach Studienbesuch (Woche) bei Patienten mit EDS bei OSA compliant zur OSA-Primärtherapie aus Studie 14-003 (mITT-Population).

Signifikanter Unterschied gegenüber Placebo (**p < 0,001, *p < 0,05). Eigene Darstellung

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung des ESS-Gesamtscore von Baseline zu Woche 1, 4, 8 und 12 aus RCT 14-003 (Primäre Analyse, mITT-Population, Population Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie).

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=80)	80	13,0 (4,78)	12,5 (0, 24)	80	-2,4 (4,44)	-1,0 (-17, 6)	-2,2 (0,55)		
37,5 mg JZP-110 (N=39)	39	11,0 (4,77)	12,0 (2, 19)	39	-3,7 (4,58)	-2,0 (-16, 4)	-3,8 (0,78)	-1,6 (-3,5, 0,3)	0,0971
75 mg JZP-110 (N=42)	42	10,3 (4,72)	10,5 (1, 20)	42	-4,1 (5,43)	-3,0 (-19, 4)	-4,4 (0,75)	-2,1 (-4,0, -0,3)	**0,0217**
150 mg JZP-110 (N=80)	80	9,8 (5,36)	10,5 (0, 20)	80	-5,0 (5,14)	-4,0 (-19, 5)	-5,1 (0,54)	-2,9 (-4,4, -1,3)	**0,0003**
Woche 4									
Placebo (N=80)	79	12,5 (5,07)	12,0 (0, 24)	79	-2,8 (4,54)	-2,0 (-17, 5)	-2,7 (0,53)		
37,5 mg JZP-110 (N=39)	36	9,7 (5,02)	10,5 (0, 19)	36	-4,7 (4,82)	-4,0 (-16, 3)	-4,8 (0,77)	-2,1 (-4,0, -0,3)	**0,0241**
75 mg JZP-110 (N=42)	39	9,8 (4,27)	10,0 (1, 21)	39	-4,7 (4,75)	-4,0 (-19, 4)	-4,5 (0,74)	-1,8 (-3,6, 0,0)	**0,0457**
150 mg JZP-110 (N=80)	75	9,3 (4,82)	9,0 (0, 19)	75	-5,5 (4,85)	-5,0 (-19, 6)	-5,6 (0,54)	-3,0 (-4,4, -1,5)	**0,0001**
Woche 8									
Placebo (N=80)	74	11,8 (4,74)	11,5 (2, 23)	74	-3,5 (4,47)	-3,0 (-21, 5)	-3,4 (0,57)		
37,5 mg JZP-110 (N=39)	35	9,7 (5,45)	9,0 (0, 20)	35	-4,6 (5,62)	-4,0 (-18, 5)	-4,7 (0,82)	-1,3 (-3,2, 0,7)	0,2035
75 mg JZP-110 (N=42)	39	8,6 (4,84)	9,0 (1, 19)	39	-5,9 (5,49)	-5,0 (-19, 6)	-5,8 (0,78)	-2,3 (-4,2, -0,4)	**0,0173**
150 mg JZP-110 (N=80)	75	8,7 (5,39)	8,0 (1, 22)	75	-6,1 (5,30)	-6,0 (-19, 7)	-6,2 (0,57)	-2,8 (-4,4, -1,2)	**0,0006**
Woche 12									
Placebo (N=80)	71	12,2 (4,77)	12,0 (1, 23)	71	-3,2 (4,45)	-2,0 (-23, 5)	-3,0 (0,53)		
37,5 mg JZP-110 (N=39)	35	9,1 (4,92)	9,0 (0, 20)	35	-5,2 (4,74)	-5,0 (-17, 3)	-5,3 (0,76)	-2,4 (-4,2, -0,5)	**0,0117**
75 mg JZP-110 (N=42)	38	10,1 (4,93)	9,0 (1, 21)	38	-4,5 (5,15)	-4,0 (-19, 8)	-4,3 (0,73)	-1,3 (-3,1, 0,5)	0,1444

150 mg JZP-110 (N=80)	73	7,7 (4,67)	7,0 (0, 18)	73	-7,1 (4,33)	-7,0 (-18, 4)	-7,2 (0,53)	-4,2 (-5,7, -2,7)	< **0,0001**

[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 14-003 Tabelle 14.2.2.1.1 und Tabelle 14.2.2.2.1

Responderanalyse 1 (Schwellenwert ESS ≤ 10)

In Tabelle 4-28 und Abbildung 4-7 ist die post hoc abgeleitete Responderanalyse zur Ermittlung des Prozentsatzes der Probanden, welche einen ESS Score ≤ 10 zu Woche 12 erzielen konnten, dargestellt. Ein ESS Wert ≤ 10 liegt im Normbereich eines Gesunden [51, 79]. Somit haben Patienten, welche nach Woche 12 einen ESS ≤ 10 aufweisen, den Normbereich erreicht. Die Analyse liefert daher wichtige Erkenntnisse hinsichtlich des Behandlungserfolgs der Therapie, wird aber aufgrund der Abhängigkeit vom Baseline-Wert nicht zur Bewertung der klinischen Relevanz herangezogen.

Zu Woche 12 liegt der Anteil der Probanden mit einer Verbesserung auf einen ESS Score ≤ 10 in einem hohen Bereich; Es erzielten 40,8 % in der Placebo Gruppe, 57,1 % in der 37,5 mg JZP-110 Gruppe, 63,2 % in der 75 mg JZP-110 Gruppe und fast zwei Drittel (72,6 %) in der 150 mg JZP-110 einen ESS Score ≤ 10 (siehe auch Abbildung 4-7). Mit der 75 mg JZP-110 Dosis und der 150 mg JZP-Dosis ist im Vergleich zu Placebo ein statistisch signifikanter Unterschied erzielt worden mit einer prozentualen Differenz des Anteils an Respondern von 22,3 % (95 % KI 3,18, 41,44; p = 0,0263), respektive 31,8 % (95 % KI 16,41, 47,10; p = 0,0001).

Tabelle 4-28: Prozentsatz der Probanden, welche zu Woche 12 einen ESS Score ≤ 10 erreichen konnten (mITT Population, Population Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie)

Zeitpunkt		**ESS-Werte**		**Differenz zu Placebo**	
Behandlungsgruppe	**n**	**> 10 (%)**	**≤ 10 (%)**	**% (95 % KI)**	**p-Wert**
Placebo (N=80)	71	42 (59,2)	29 (40,8)		
37,5 mg JZP-110 (N=39)	35	15 (42,9)	20 (57,1)	16,3 (-3,69, 36,29)	0,1135
75 mg JZP-110 (N=42)	38	14 (36,8)	24 (63,2)	22,3 (3,18, 41,44)	**0,0263**
150 mg JZP-110 (N=80)	73	20 (27,4)	53 (72,6)	31,8 (16,41, 47,10)	**0,0001**

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

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

Quelle: 14-003 Zusatzanalyse ESS Responder 1

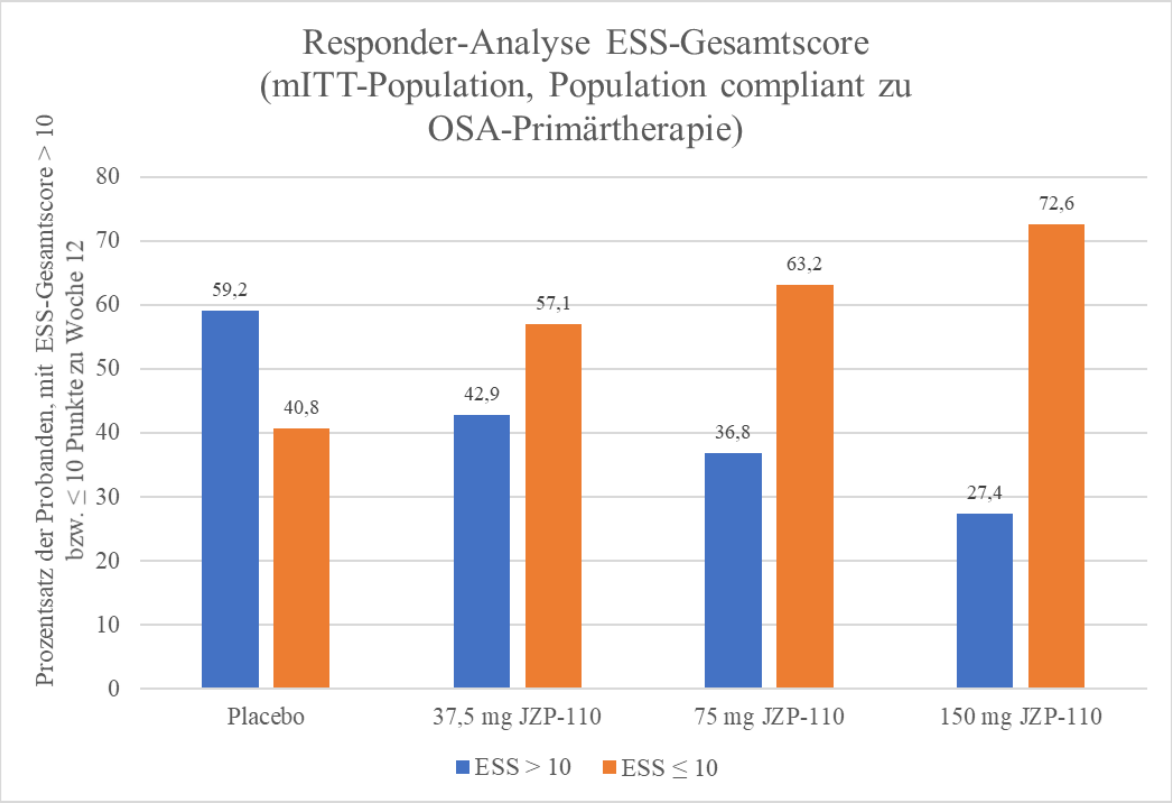


Abbildung 4-7: Responderanalyse zur Ermittlung des Prozentsatzes der Probanden, welche einen ESS Score ≤ 10 zu Woche 12 erzielten (mITT-Population, Population compliant zur OSA-Primärtherapie)

Responderanalyse 2 (15 % Änderung)

Für die Population der compliant-Anwender der OSA-Primärtherapie (mITT) wurden Analysen hinsichtlich der Responder mit einer Änderung um 15 % der Skalenspannweite des ESS (entspricht ≥ 3,75 Punkte) entsprechend den Anforderungen des IQWiG aus dem Methodenpapier 6.0 durchgeführt, um die klinische Relevanz der Effekte zu bewerten [1]. Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 4-29 dargestellt.

Zu Woche 12 zeigen 22 Probanden (56,4 %) der 37,5 mg Gruppe, 21 Probanden (50,0 %) der 75 mg Gruppe und 63 Probanden (78,8 %) der 150 mg Gruppe eine Verbesserung des ESS-Scores um ≥ 3,75 Punkte. Im Vergleich zu Placebo ergibt sich mit 29 Respondern (36,3 %) für die 37,5 mg und 150 mg JZP-110 ein signifikanter Unterschied mit p = 0,0370, respektive p < 0,0001. Das rRR im Vergleich zu Placebo beträgt 0,64 (95 % KI 0,43, 0,96) mit 37,5 mg JZP-110 und 0,46 (95 % KI 0,34, 0,63) mit 150 mg JZP-110.

Für die 75 mg JZP-110 Dosis ist ein numerischer Vorteil ersichtlich, der sich aber als nicht signifikant gegenüber Placebo erweist (p = 0,1423).

Damit kann auch für die Population der compliant Anwender der OSA-Primärtherapie geschlussfolgert werden, dass mehr Patienten mit der 37,5 mg und 150 mg JZP-110 Dosis eine

signifikante und klinisch relevante Verbesserung im ESS-Gesamtscore zu Woche 12 der Studie erfahren. Dies ist anhand der Konfidenzintervalle abzuleiten, die unter der relevanten Schwelle von 1,0 für die schwere Symptomatik der EDS liegen [1].

Tabelle 4-29: Prozentsatz der Probanden, welche zu Woche 12 eine Änderung des ESS Score um ≥ 3,75 Punkte erreichen konnten (mITT Population, Population Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie)

Zeitpunkt / Behandlungsgruppe	**Anteil der Probanden mit einer Veränderung des ESS-Scores um ≥ 3,75 Punkte**			
	n (%)	**Differenz zu Placebo**		
		% (95 % KI)	**p-Wert[1]**	**RR (95 % KI) / rRR (95 % KI)**
Placebo (N=80)	29 (36,3)			
37,5 mg JZP-110 (N=39)	22 (56,4)	20,2 (1,37, 38,95)	**0,0370**	**1,56 (1,04, 2,32) / 0,64 (0,43, 0,96)**
75 mg JZP-110 (N=42)	21 (50,0)	13,8 (-4,68, 32,18)	0,1423	1,38 (0,91, 2,10) / 0,72 (0,48, 1,10)
150 mg JZP-110 (N=80)	63 (78,8)	42,5 (28,67, 56,33)	**< 0,0001**	**2,17 (1,59, 2,97) / 0,46 (0,34, 0,63)**

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

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

Quelle: 14-003 Zusatzanalyse ESS Responder 2

Zusammenfassung

Insgesamt zeigt sich für die Gesamtpopulation der OSA-Patienten mit EDS in allen JZP-110 Behandlungsgruppen im Vergleich zu Placebo ein signifikanter Anteil an Probanden mit Verbesserung des ESS-Scores auf einen Normalwert (ESS ≤ 10) zu Woche 12. Der dosisabhängige positive Effekt der Behandlung mit Solriamfetol ist bereits zu Woche 1 zu verzeichnen und bleibt über die Dauer der Studie erhalten bzw. verstärkt sich noch weiter. Zu Woche 12 wird eine Reduktion des ESS (LSM) um -5,1 Punkte (SE 0,64) mit 37,5 mg JZP-110, -5,0 Punkte (SE 0,62) mit 75 mg JZP-110 und -7,7 Punkte (SE 0,44) mit 150 mg JZP-110 erreicht, während mit Placebo eine Reduktion um -3,3 Punkte (SE 0,45) eintritt. Alle JZP-110 Dosierungen sind gegenüber Placebo signifikant besser; Mit 37,5 mg und 75 mg JZP-110 wird

mit einer Differenz um -1,9 Punkte (95 % KI -3,4, -0,3, p = 0,0161) respektive -1,7 Punkte (95 % KI -3,2, -0,2, p = 0,0233) ein signifikanter Unterschied zu Placebo erreicht, mit 150 mg JZP-110 wird ein signifikanter Unterschied zu Placebo (-4,5, 95 % KI -5,7, -3,2, p < 0,0001) erzielt. Hinsichtlich der klinischen Relevanz zeigt sich anhand der Responderanalyse mit der klinisch relevanten Veränderung (15 % Schwelle), dass bereits mit der 37,5 mg JZP-110 Dosis bei signifikant mehr Probanden ein klinisch relevanter Vorteil erzielt wird als mit Placebo (p = 0,0389; rRR = 0,71 [95 % KI 0,51, 0,97]). Dies ist ebenso bei der 150 mg JZP-110 Gruppe im Vergleich zu Placebo dar mit p < 0,0001 und rRR = 0,49 (95 % KI 0,39, 0,63) der Fall. Die Responderanalyse mit dem Schwellenwert ESS ≤ 10 Punkte zeigt für alle Dosisgruppen im Vergleich zu Placebo einen signifikant höheren Anteil an Probanden (p < 0,05), die zu Woche 12 einen ESS ≤ 10 Punkte und damit einen Normalwert erreichen.

Betrachtet man die Population der OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie, wird mit den Dosierungen 37,5 mg und 150 mg eine signifikante Verbesserung der ESS Werte nach 12 Wochen Behandlung erzielt. Im Vergleich zu Placebo beträgt die Verbesserung -2,4 Punkte (95 % KI -4,2, -0,5, p = 0,0177), respektive -4,2 Punkte (95 % KI – 5,7, -2,7; p < 0,0001). Anhand der Analyse der Veränderung des ESS-Scores über die Zeit ist erkennbar, dass die Wirkung von Solriamfetol bereits nach einer Woche sowohl mit der 75 mg und 150 mg Dosis JZP-110 eintritt und nach 4 Wochen Behandlung jede Dosierung gegenüber Placebo signifikant besser ist. Die ergänzende Responderanalyse zur Bewertung der klinischen Relevanz der Effekte mit einer Änderung um 15 % bestätigt die klinisch relevante Wirksamkeit von Solriamfetol. Bereits mit der JZP-110 Dosis von 37,5 mg erreichen signifikant mehr Probanden eine Verbesserung um ≥ 3,75 Punkte (p = 0,0370; rRR = 0,64 [95 % KI 0,43, 0,96]) als mit Placebo. Eine klinisch relevante Verbesserung wird ebenso mit 150 mg JZP-110 zu Woche 12 im Vergleich zu Placebo erreicht (p < 0,0001; rRR = 0,46 [95 % KI 0,34, 0,63]). Die Responderanalyse mit dem anerkannten Schwellenwert von ESS ≤ 10 Punkte zeigt, dass 57,1 % der Probanden mit 37,5 mg JZP-110, 63,2 % mit 75 mg JZP-110 und 72,6 % der Probanden mit 150 mg JZP-110 in Woche 12 ESS Werte ≤ 10 erreichen und somit im Normbereich liegen. In der 75 mg JZP-110 Dosisgruppe ist im Vergleich zu Placebo zugunsten von JZP-110 eine signifikante (p = 0,0263) Verbesserung unter den ESS-Score von ≤ 10 Punkten zu verzeichnen. Dies gilt ebenso für die 150 mg JZP-110 Dosis mit einem signifikanten p-Wert (p = 0,0001). Mit der 37,5 mg JZP-110 Dosis wird in dieser Responderanalyse keine signifikante Änderung vs. Placebo gezeigt, weil die Baseline-Werte in der Dosisgruppe zu hoch waren.

Die ESS-Responderanalyse unter Verwendung der 15 % Schwelle zeigt damit eine signifikante und klinisch relevante Änderung in der 37,5 mg und 150 mg JZP-110 Dosisgruppe. Ausgehend von den Ergebnissen der zur Nutzenbewertung herangezogenen Ergebnisse der 37,5 mg Dosis ist ein geringer Zusatznutzen abzuleiten. Für die 150 mg JZP-110 wäre aufgrund der klinisch relevanten Verbesserung ein beträchtlicher Zusatznutzen ableitbar.

4.3.1.3.1.2 Schlaflatenzzeit mittels MWT - RCT

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Schlaflatenzzeit mittels MWT

Studie	Operationalisierung
14-003	Der MWT misst die individuelle Wachbleibefähigkeit einer Person in einer definierten Zeit. Dieser Test wird standardmäßig in der Diagnostik der EDS bei OSA und bei anderen schlafbezogenen Atmungsstörungen eingesetzt [24]. Jeder MWT während der Studie sollte ungefähr zur gleichen Tageszeit gestartet werden. In der Studie bestand jeder 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. 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. Vor dem Start des ersten MWT-Versuchs durften Probanden ein leichtes Frühstück einnehmen. Während der MWT-Versuche sollten die Probanden in einem abgedunkelten Raum im Bett sitzen, wobei der Rücken und der Kopf durch eine Bettstütze (Nackenkissen) gestützt werden sollten, so dass der Nacken nicht unangenehm gebeugt oder gestreckt ist [8]. Die Probanden werden angewiesen, still zu sitzen und so lange wie möglich wach zu bleiben, während jeder der 5 40-minütigen Versuche, die durch 2-stündige Intervalle unterbrochen wurden. Wenn der Proband während der Studie einschlief, wurde er geweckt und angewiesen, bis zur nächsten Untersuchung wach zu bleiben. Wenn der Proband nicht einschlief, wurde die spezifische Studie nach 40 Minuten beendet und eine Schlaflatenz von 40 Minuten aufgezeichnet. Die Testperson wurde dann angewiesen, bis zum nächsten Versuch wach zu bleiben (und wurde geweckt, wenn sie einschläft). **Validierung** In mehreren Studien konnten signifikante Unterschiede in der mittleren Schlaflatenzzeit zwischen gesunden Probanden und Patienten mit übermäßiger Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie nachgewiesen werden. Der MWT ist als Endpunkt für die Fähigkeit Wachzubleiben in der Schlafmedizin anerkannt und wurde in den Solriamfetol-Studien als primärer Endpunkt erhoben. Subjektiv wird die Einschlafneigung unter kontrollierten Bedingungen wiederholt gemessen. Dieser Test wird standardmäßig in der Diagnostik der Schlafmedizin und zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Behandlung von Erkrankungen, die mit übermäßiger Schläfrigkeit assoziiert ist, eingesetzt [6, 8]. 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 [8]. Üblicherweise wird ein MWT über einen Zeitraum von 20 bis 40 Minuten durchgeführt. Als Protokoll Standard wird von AASM ein 40-minütiges Protokoll mit 2-stündigen Intervallen empfohlen, um aussagekräftige Daten zu generieren. In diesem Verfahren wird ein möglicher Höchstwerteffekt („ceiling effect“) abgeschwächt, der im Rahmen eines 20-minütigen Tests auftreten kann [8, 14]. **Definitionen** Der Begriff „Baseline“ bezieht sich in dieser Studie auf den Baseline-Wert der Variablen mittlere MWT Schlaf-Latenzzeit. Die Baseline-Messung die Variable wurde definiert als der letzte nicht fehlende Wert aus dem Baseline-Besuch, der vor der ersten Dosis des Studienmedikaments gemessen wurde. Wenn eine Person wiederholte Messungen vom Basisbesuch an durchgeführt hatte, wurde der letzte wiederholte, nicht fehlende Wert

verwendet. Wenn es keinen Wert aus dem geplanten Baseline-Besuch gab, wurde der letzte nicht fehlende Wert aus anderen Screening-Besuchen, die vor der ersten Dosis des Studienmedikaments gemessen wurden, verwendet.

Erhebungszeitpunkte

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 vier Dosen JZP-110 und Placebo getestet. Zur Adressierung der Multiplizität der ko-primären Endpunkte und der verschiedenen Dosisgruppen wurde eine feste hierarchische Testsequenz durchgeführt. Die primäre Analyse erfolgte mit einem MMRM Modell. Die Zielgröße war die Änderung von Baseline zu jedem Post-Baseline-Besuch und der primäre Endpunkt war die Änderung von Baseline zu Woche 12. Das MMRM 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.

Es wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die potenziellen Auswirkungen fehlender Daten zu testen und die Robustheit der primären Analysemethode qualitativ zu bewerten. Zusätzlich zum MMRM wurde ein Kovarianzanalyse (ANCOVA) verwendet, um die Veränderung der ko-primären Endpunkte in Woche 12 mit 2 SI-Ansätzen zu bewerten: LOCF und mean imputation (MI). Das ANCOVA-Modell bezieht den Effekt für die Behandlung als festen Effekt und den Ausgangswert des Wirksamkeitsendpunkts und die randomisierten Stratifizierungsfaktor als Kovariaten ein. Sensitivitätsanalysen wurden ebenfalls mit den Ansätzen MMRM und MI durchgeführt: das „Markov Ketten Monte Carlo“ (MCMC)-Verfahren mit der Regressionsmethode und Pattern-Mixture Model mit Fehlwertmuster (Dropouts Pattern) Imputation.

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

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

Im SAP wurden Analysen für die prädefinierten Subpopulation compliant / non compliant Anwendunf der Primärtherapie prädefiniert. Die Analysen basierten auf der mITT-Population und wurden mit der MMRM-Methode für die primäre Endpunktanalyse und dem Chi-Quadrat-Test für die sekundäre Endpunktanalysen durchgeführt Im MMRM wurde die Variable Randomisierungs-Stratifzierungs-Faktor entfernt.

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Schlaflatenzzeit 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**
14-003	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 14-003 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 14-003. 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 übermäßigen Tagesschläfrigkeit verbundenen

Erkrankung liefert [8]. Der MWT wird unter experimentellen Bedingungen erhoben und wird vom Patienten individuell wahrgenommen.

Folgende Analysen werden präsentiert:

1. Gesamtpopulation

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

2. Population Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie

- mITT-Analyse (Primäranalyse, Population Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie)

1. Gesamtpopulation

Die primäre MMRM-Analyse des Endpunktes Veränderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit von Baseline zu Woche 12 wurde mit der mITT-Population (Gesamtpopulation) durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen eine dosisabhängige Verbesserung der Schlaflatenzzeit von Baseline zu Woche 12 zugunsten der JZP-110 Dosisgruppen (Tabelle 4-32) mit LSM-Werten von 4,74 min (SE 1,418) in 37,5 mg JZP-110, 9,08 min (SE 1,358) mit 75 mg JZP-110 und 10,96 min (SE 0,973) in der 150 mg JZP-110 Dosisgruppe, während mit Placebo eine LSM von 0,21 min (SE 0,997) erzielt wurde. Die Patienten erreichen zu Woche 12 eine mittlere Schlaflatenzzeit von 18,57 min (SD 12,342) mit 37,5 mg JZP-110, 21,79 min mit 75 mg JZP-110 (SD 11,280) und 23,64 min (SD 10,962) mit 150 mg JZP-110, während sich mit Placebo eine Schlaflatenzzeit von 13,41 min (SD 10,309) ergibt. Eine Schlaflatenzzeit von 19,4 min stellt die untere Grenze des Normalwertes dar [9]. Somit erreichen Probanden mit 75 mg und 150 mg JZP-110 zu Woche 12 im Mittel eine normale Schlaflatenzzeit.

Im Vergleich zu Placebo sind alle JZP-110 Behandlungsgruppen zu Woche 12 statistisch signifikant verbessert: Mit 37,5 mg JZP-110 wurde im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante LSM-Differenz von 4,53 min (95 % KI 1,16, 7,90, $p = 0,0086$), mit 75 mg eine LSM-Differenz von 8,87 min (95 % KI 5,59, 12,14, $p < 0,0001$) und mit 150 mg von 10,74 min (95 % KI 8,05, 13,44, $p < 0,0001$) erreicht.

Die dosisabhängigen Effekte der JZP-110 Behandlung waren bereits zu Woche 1 zu beobachten (siehe Abbildung 4-8) und blieben über die Dauer der Studie (Visite an Woche 4 und 12) auf stabilem Niveau erhalten.

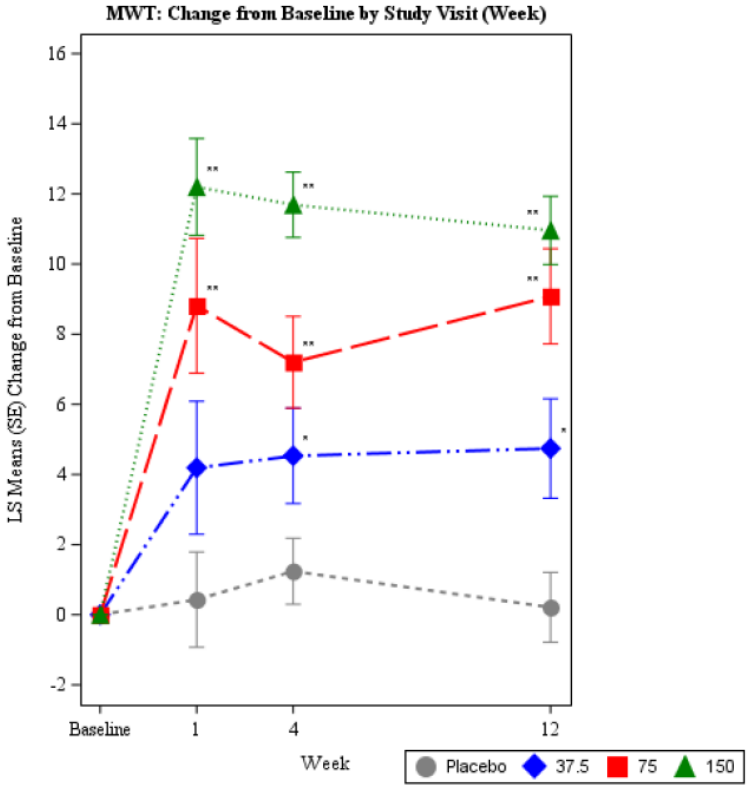


Abbildung 4-8: Veränderung des MWT gegenüber Baseline nach Studienbesuch (Woche) bei Patienten mit EDS bei OSA aus Studie 14-003

Signifikanter Unterschied gegenüber Placebo (**p < 0,001, *p < 0,05); Quelle: Fachinformation Sunosi [3]

Tabelle 4-32: Änderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit der ersten vier MWT-Versuche aus der Studie 14-003 (Primäre Analyse, mITT-Population)

Behandlung	**Beobachtete Werte**						**Veränderung zu Baseline**			**Primäranalyse MMRM[a]**		
	Baseline			**Woche 12**						**JZP-110 vs. Placebo**		
	n	**Mittelwert (SD)**	**Median (min, max)**	**n**	**Mittelwert (SD)**	**Median (min, max)**	**n**	**Mittelwert (SD)**	**Median (min, max)**	**LSM (SE)**	**LSM Differenz (95% KI)**	**p-Wert[1]**
Placebo (N=114)	111	12,58 (7,144)	10,88 (1,4, 29,5)	100	13,41 (10,309)	10,50 (0,8, 40,0)	99	0,23 (10,163)	-0,88 (-23,0, 35,6)	0,21 (0,997)		
37,5 mg JZP-110 (N=56)	54	13,58 (8,146)	12,85 (1,4, 40,0)	49	18,57 (12,342)	16,00 (3,5, 40,0)	49	4,64 (10,399)	2,63 (-19,5, 22,3)	4,74 (1,418)	4,53 (1,16, 7,90)	**0,0086**
75 mg JZP-110 (N=58)	57	12,44 (6,911)	12,00 (1,9, 26,9)	54	21,79 (11,280)	21,69 (1,3, 40,0)	54	9,33 (9,671)	8,44 (-11,3, 31,8)	9,08 (1,358)	8,87 (5,59, 12,14)	**< 0,0001**
150 mg JZP-110 (N=116)	115	12,54 (7,177)	11,63 (1,1, 37,0)	105	23,64 (10,962)	23,88 (0,9, 40,0)	105	11,14 (10,212)	11,00 (-16,5, 29,6)	10,96 (0,973)	10,74 (8,05, 13,44)	**< 0,0001**

[a] Woche 12 ist der primäre Analyse-Besuch, Mixed-effect model with repeated measures (MMRM) mit Veränderung von Baseline als die Zielgröße und den Faktoren Besuch, Behandlung, Behandlung*Besuch, Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (compliant und non-compliant Anwendung der OSA-Primärtherapie), 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 14-003 Tabelle 14.2.1.1.1 und Tabelle 14.2.1.2.1.

Sensitivitätsanalysen

Es wurden Sensitivitätsanalysen basierend auf den Daten der mITT-Population durchgeführt, um die potenziellen Auswirkungen fehlender Daten zu testen und die Robustheit der primären Analysemethode qualitativ zu bewerten. Die ersten drei Analyse wurden basierend auf einer ANCOVA mit den Faktoren Behandlung, Baseline ESS-Score und Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor durchgeführt und verwendete verschiedenen Imputationsmethoden. Im ANCOVA 1 wurden fehlende Werte mit LOCF ersetzt, im zweiten Modell (ANCOVA 2) wurden fehlende Daten unter Verwendung des korrespondierenden Mittelwertes der Behandlungsgruppe ersetzt und im ANCOVA 3 mit „Markov Ketten Monte Carlo“ (MCMC)-Verfahren und der Regressionsmethode ersetzt. In der vierten Sensitivitätsanalyse wurde die Robustheit der Primäranalyse mittels multipler Imputation mit Pattern-Mixture Model analysiert. Die Sensitivitätsanalysen (siehe Tabelle 4-33) mittels ANCOVA (Modelle 1, 2 und 3) zeigen für die Änderung der Schlaf-Latenzzeit mittels MWT mit der primären Analyse konsistente Ergebnisse.

Die vierte Sensitivitätsanalyse verwendete die NMAR (Non missing at random) -Methode mit progressiv strengeren Analysekriterien, indem ein immer größerer Prozentsatz des Behandlungseffekts (K), der zu Ausfällen aufgrund von Adverse Events (AE), mangelnde Wirksamkeit (LOE), und AE und LOE führte, abgezogen wurde. Diese Analyse ergab, dass die Behandlungsdifferenzen auch nach Anpassung für alle Dosisgruppen signifikant bleiben (siehe CSR 14-003 Tabelle 14.2.1.3.4).

Sekundäranalyse

Zur Validierung der primären Analyse wurde die primäre Analyse mit der PP-Population wiederholt. Die Ergebnisse dieser sekundären Analyse unterstützen die primäre Analyse: Ebenso ist eine statistisch signifikante Verbesserung in der mittleren MWT Schlaf-Latenzzeit von Baseline zu Woche 12 im Vergleich zu Placebo für die JZP-110 Dosis-Gruppen zu beobachten (Tabelle 4-34).

Tabelle 4-33: Änderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit der ersten vier MWT-Versuche aus der Studie 14-003 (Sensitivitätsanalysen, mITT-Population)

Analyse / Parameter	Placebo (N=114)	37,5 mg JZP-110 (N=56)	75 mg JZP-110 (N=58)	150 mg JZP-110 (N=116)
ANCOVA 1[1]				
LSM (SE)	0,26 (0,964)	4,63 (1,381)	8,96 (1,344)	10,93 (0,952)
LSM Differenz (95 % KI) JZP-110 vs. Placebo		4,36 (1,10, 7,62)	8,69 (5,50, 11,89)	10,67 (8,06, 13,28)
p-Wert		**0,0088**	**< 0,0001**	**< 0,0001**
ANCOVA 2[2]				
LSM (SE)	0,31 (0,946)	5,01 (1,356)	9,07 (1,319)	10,96 (0,934)
LSM Differenz (95 % KI) JZP-110 vs. Placebo		4,70 (1,50, 7,89)	8,76 (5,62, 11,90)	10,65 (8,09, 13,21)
p-Wert		**0,0041**	**< 0,0001**	**< 0,0001**
ANCOVA 3[3]				
LSM (SE)	0,24 (0,999)	4,68 (1,435)	9,04 (1,362)	10,98 (0,973)
LSM Differenz (95 % KI) JZP-110 vs. Placebo		4,44 (1,06, 7,82)	8,80 (5,52, 12,07)	10,74 (8,05, 13,43)
p-Wert		**0,0100**	**< 0,0001**	**< 0,0001**

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

[1] Fehlende Daten wurden mit LOCF ersetzt.

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

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

ANCOVA= Analysis of covariance, LSM = Least Square Means, N = Anzahl an Probanden SE = Standardfehler, MCMC = Markov chain Monte Carlo; mITT = modified Intent-to-Treat; MWT = Maintenance of Wakefulness Test

Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

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

Tabelle 4-34: Änderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit der ersten vier MWT-Versuche aus der Studie 14-003 (Sekundäranalyse, PP-Population)

Behandlung	**Beobachtete Werte**						**Veränderung zu Baseline**			**Primäranalyse MMRM[a]**		
	Baseline			**Woche 12**						**JZP-110 vs. Placebo**		
	n	**Mittelwert (SD)**	**Median (min, max)**	**n**	**Mittelwert (SD)**	**Median (min, max)**	**n**	**Mittelwert (SD)**	**Median (min, max)**	**LSM (SE)**	**LSM Differenz (95% KI)**	**p-Wert[1]**
Placebo (N=98)	95	12,99 (6,982)	11,63 (1,4, 29,5)	96	13,59 (10,330)	10,75 (0,8, 40,0)	95	0,42 (10,274)	-0,63 (-23,0, 35,6)	0,34 (1,042)		
37,5 mg JZP-110 (N=48)	48	13,39 (7,593)	13,13 (1,4, 28,5)	48	18,22 (12,225)	15,13 (3,5, 40,0)	48	4,83 (10,420)	2,69 (-19,5, 22,3)	4,83 (1,458)	4,49 (1,00, 7,98)	**0,0117**
75 mg JZP-110 (N=52)	52	12,59 (6,795)	12,19 (1,9, 26,9)	52	21,96 (11,462)	21,88 (1,3, 40,0)	52	9,37 (9,857)	8,44 (-11,3, 31,8)	9,16 (1,400)	8,81 (5,42, 12,21)	**< 0,0001**
150 mg JZP-110 (N=103)	103	12,18 (6,493)	11,50 (1,3, 28,9)	102	23,54 (10,958)	23,81 (0,9, 40,0)	102	11,25 (10,237)	11,06 (-16,5, 29,6)	10,90 (1,008)	10,55 (7,75, 13,36)	**< 0,0001**

[a] Woche 12 ist der primäre Analyse-Besuch, Mixed-effect model with repeated measures (MMRM) mit Veränderung von Baseline als die Zielgröße und den Faktoren Besuch, Behandlung, Behandlung*Besuch, Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (compliant und non-compliant Anwendung der OSA-Primärtherapie), 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 14-003 Tabelle 14.2.1.1.2 und Tabelle 14.2.1.2.2.

2. Population Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie

Die MMRM-Analyse des Endpunktes Veränderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit von Baseline zu Woche 12 wurde mit der mITT-Population der Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie durchgeführt. Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 4-35 in der Übersicht dargestellt. Es zeigt sich in den Ergebnissen sehr deutlich eine Verbesserung zugunsten der JZP-110 Dosisgruppen, mit LSM von 5,74 min (SE 1,741) in 37,5 mg JZP-110, 9,32 min (SE 1,671) in 75 mg JZP-110 und 11,11 min (SE 1,211) in der 150 mg JZP-110 Dosisgruppe, während mit Placebo eine LSM von 0,93 min (SE 1,233) von Baseline zu Woche 12 erreicht wird. Die Differenz ist mit jeder JZP-110 Dosierung im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant ($p = 0,0248$ für 37,5 mg und $p < 0,0001$ für 75 mg und 150 mg JZP-110).

Die primäre MMRM-Analyse des sekundären Endpunktes Veränderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit von Baseline zu Woche 4 zeigt ebenso einen dosisabhängigen Anstieg der MWT Schlaf-Latenzzeit in den JZP-110 Behandlungsgruppen: Die Veränderung LSM von Baseline zu Woche 4 war ähnlich hoch wie zu Woche 12 mit 5,44 min (SE 1,571) mit 37,5 mg JZP-110, 8,28 min (SE 1,499) für 75 mg JZP-110, 11,18 min (SE 1.091) für 150 mg JZP-110 sowie 2,08 min (SE 1.074) in der Placebo-Gruppe. Eine Differenz von Baseline zu Woche 4 konnte in der 75 mg und 150 mg JZP-110 Dosisgruppen vs. Placebo beobachtet werden. Die Differenz (LSM) vs. Placebo betrug 3,37 min (95 % KI -0,38, 7,11; $p = 0,0777$) für 37,5 mg JZP-110, 6,20 min (95 % KI 2,57, 9,83; $p = 0,0009$) mit 75 mg JZP 110 und 9,10 min (95 % KI 6,09, 12,12; $p < 0,0001$) für 150 mg JZP-110 (Quelle CSR 14-003, Tabelle 14.2.1.2.1.).

Tabelle 4-35: Änderung der mittleren Schlaf-Latenzzeit der ersten vier MWT-Versuche aus der Studie 14-003 (Primäre Analyse, mITT-Population, Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie)

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=80)	77	13,20 (7,481)	12,50 (1,9, 29,5)	69	14,56 (11,133)	11,00 (0,8, 40,0)	68	0,80 (11,179)	1,69 (-23,0, 35,6)	0,93 (1,233)		
37,5 mg JZP-110 (N=39)	38	14,91 (8,371)	13,88 (1,4, 40,0)	35	20,33 (12,104)	19,75 (4,1, 40,0)	35	5,20 (10,888)	2,75 (-19,5, 22,0)	5,74 (1,741)	4,81 (0,61, 9,00)	**0,0248**
75 mg JZP-110 (N=42)	41	13,12 (7,222)	12,00 (1,9, 26,9)	38	22,51 (11,430)	21,69 (1,3, 40,0)	38	9,30 (10,324)	8,50 (-11,3, 31,8)	9,32 (1,671)	8,38 (4,30, 12,47)	**< 0,0001**
150 mg JZP-110 (N=80)	79	13,52 (7,446)	12,33 (1,3, 37,0)	72	24,45 (11,031)	24,44 (0,9, 40,0)	72	11,16 (10,702)	11,06 (-16,5, 29,6)	11,11 (1,211)	10,18 (6,78, 13,58)	**< 0,0001**

[a] Woche 12 ist der primäre Analyse-Besuch, Mixed-effect model with repeated measures (MMRM) mit Veränderung von Baseline als die Zielgröße und den Faktoren Besuch, Behandlung, Behandlung*Besuch, 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 14-003 Tabelle 14.2.1.1.1 und Tabelle 14.2.1.2.1.

Zusammenfassung

In der Gesamtschau der Ergebnisse aus der Gesamtpopulation und der Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie führt die Behandlung mit Solriamfetol im Vergleich zu Placebo dosisabhängig zu einer signifikant verlängerten Schlaflatenzzeit zu Woche 12.

In der Gesamtpopulation erreichen die Probanden der 37,5 mg Gruppe zu Woche 12 eine Schlaflatenzzeit von 18,57 min (SD 12,342) und verbessern sich um 4,64 min (SD 1,399) zu Woche 12. In der 75 mg Dosierungsgruppe verbessern sich die Probanden im Mittel um 9,33 min und erreichen zu Woche 12 eine Schlaflatenz von 21,79 min (SD 11,280). Die Probanden der 150 mg Dosierungsgruppe erreichen nach Woche 12 eine mittlere Schlaflatenz von 23,64 min. Mit Placebo wird zu Woche 12 im Mittel kaum eine Veränderung (0,23 min, SD 10,163) erzielt. Die Probanden in der Placebo-Gruppe weisen zu Woche 12 eine mittlere Schlaflatenzzeit von 13,41 min (SD 10,309) auf. Im Vergleich zu Placebo wird mit Soriamfetol eine dosisabhängige, signifikante Verbesserung der Schlaflatenzzeit erreicht. Probanden der 75 mg und 150 mg JZP-110 Dosisgruppen erreichen im Mittel eine normale Schlaflatenzzeit von ≥ 19,4 Minuten.

In der Population der Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie werden ähnliche Ergebnisse wie in der Gesamtpopulation erreicht. Es zeigt sich ein stärkerer Effekt von Solriamfetol in dieser Teilpopulation, da in allen JZP-110 Dosisgruppen zu Woche 12 eine Schlaflatenzzeit von ≥ 19,4 min erreicht wird, was die untere Grenze des Normalwertes überschreitet. Die Population wies zu Baseline aber auch eine etwas höhere Schlaflatenzzeit auf als die Gesamtpopulation. In allen JZP-110 Behandlungsgruppen ist im Vergleich zu Placebo zu Woche 12 eine statistisch signifikante Verbesserung der Schlaflatenzzeit zu berichten. Der Effekt ist, wie in der Gesamtpopulation, dosisabhängig.

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 4-36: Operationalisierung des Endpunktes PGIc

Studie	Operationalisierung
14-003	Der PGIc ist ein subjektives, Patienten-bewertetes Messinstrument, welches eingesetzt wird, um klinisch relevante Veränderungen der Lebensqualität zu erfassen [61]. Subjektive Einschätzungen werden als „Goldstandard“ für klinisch relevante Veränderungen herangezogen. Der PGIc wurde in den Solriamfetol-Studien als Messinstrument eingesetzt, um eine subjektive Bewertung der Lebensqualität zu erhalten. Der PGIc wurde in der Studie mit einer Likert-Skala von 1 - 7 verwendet, auf der der Patient zwei Gesundheitszustände (vor und nach Therapie) bewertet: 1. very much improved 2. much improved 3. minimally improved 4. no change 5. minimally worse 6. much worse 7. very much worse **Untersuchungszeitpunkte** Der PGIc wurde an Woche 1, 4, 8 und 12 (oder bei vorzeitigem Abbruch) erhoben. **Statistische Analyse** Als sekundäre Endpunkte wurde der Prozentsatz an Probanden, die in Woche 1, Woche 4 und Woche 8 im PGIc als verbessert gemeldet wurden sowie der Prozentsatz der Probanden die in Woche 12 in der PGIc als verbessert (minimal, viel oder sehr stark) gemeldet wurden, formuliert. Für die primäre Analyse des sekundären Endpunkts Prozent der Probanden, die in Woche 12 eine verbesserte PGIc erreichten, wurden Vergleiche für die mITT-Population zwischen jeder JZP-110-Gruppe und Placebo unter Verwendung eines Chi-Quadrat-Tests durchgeführt; 95% Konfidenzintervalle wurden für die Differenz in Prozent berechnet. Fehlende Daten in Woche 12 wurden mit Hilfe des LOCF berechnet. Zwei SI-Ansätze (Worst-Case und variiert je nach vorzeitigem Abbruchgrund) wurden verwendet, um fehlende Daten zu ersetzen und so mögliche Auswirkungen fehlender Daten als Sensitivitätsanalysen zu bewerten. Der andere PGIc Endpunkt (d. h. Verbesserungen an Wochen 1, 4 und 8) wurde mit dem Chi-Quadrat-Test analysiert. Für die Subpopulation der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie 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 compliant zur OSA-Primärtherapie dargelegt.

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 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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**
14-003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential der Studie 14-003 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. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt somit als niedrig eingestuft werden.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkte PGIc wird als niedrig bewertet, da die doppelte Verblindung gewährleistet war und sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergaben. Die Auswertung dieses Endpunktes erfolgte wie im SAP definiert.

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

Für den Endpunkt PGIc werden folgende Analysen für die Gesamtpopulation und die Population compliant zur OSA-Primärtherapie dargestellt:

1. Gesamtpopulation

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

2. Population Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie

- Primäranalyse zu Woche 12 (mITT-Population, Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie)

1. Gesamtpopulation

Primäranalyse und Sekundäranalyse zu Woche 12 (mITT-Population)

In Tabelle 4-38 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 angaben. Die primäre Analyse basiert auf der mITT-Population. Die Analyse zeigt, dass in den JZP-110 Behandlungsgruppen mit 75 mg und 150 mg 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 72,4 %, in der 150 mg JZP-110 Gruppe ein Anteil von 89,7 % während in der Dosisgruppe mit 37,5 mg JZP-110 ein leicht höherer Anteil an Probanden mit Verbesserung (55,4 %) als in der Placebo Gruppe mit 49,1 % der Probanden eine Verbesserung meldeten. Im Vergleich zu Placebo zeigte sich in den JZP-110 Gruppen 75 mg und 150 mg ein statistisch signifikanter Unterschied (75 mg JZP-110, $p = 0{,}0035$; 150 mg JZP-110, $p < 0{,}0001$). Das rRR ist mit der 75 mg und der 150 mg Dosis zugunsten von JZP-110 verschoben mit einem rRR von 0,68 (95 % KI 0,53, 0,87), respektive 0,55 (95 % KI 0,45, 0,67).

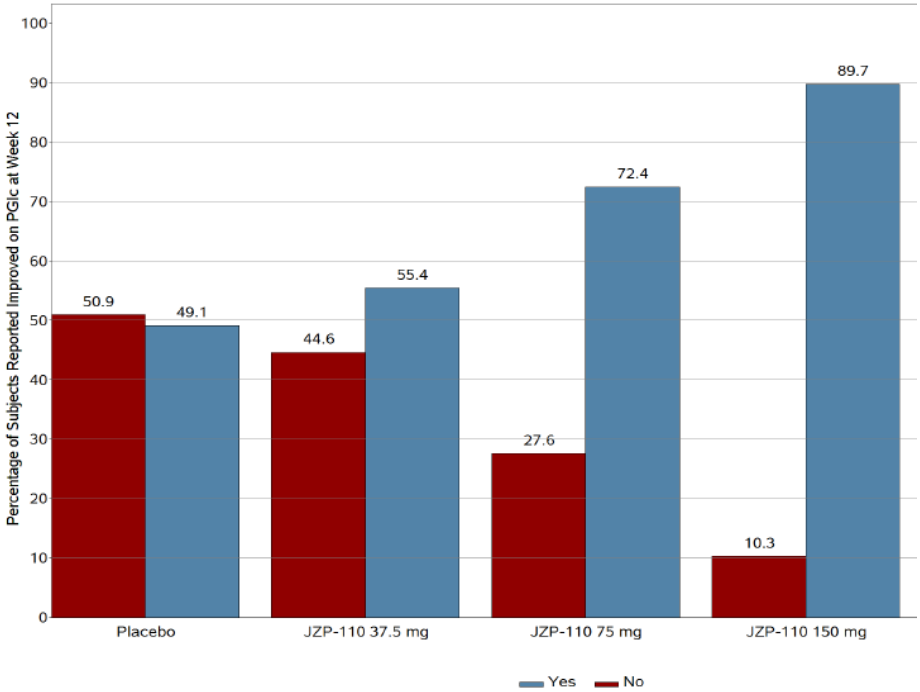


Abbildung 4-9: Prozentsatz der Probanden, die eine Verbesserung mittels PGIc zu Woche 12 meldeten (Minimally, Much, or Very Much) (mITT Population)

Quelle: CSR 14-003 Abbildung 14.2.3

Die sekundäre Analyse wiederholte die primäre Analyse mit der PP-Population. Diese Analyse ist in Tabelle 4-39 dargestellt und bestätigt die Ergebnisse der Primäranalyse. Die JZP-110 Behandlungsgruppen 75 mg und 150 mg zeigen im Vergleich zu Placebo einen signifikant höheren Anteil an Probanden mit einer mindestens minimalen Verbesserung im PGIc zu Woche 12. In der 75 mg JZP-110 Gruppe zeigte sich bei einem Anteil von 80,8 % (p = 0,0038) und in der 150 mg JZP-110 Gruppe in einem Anteil von 90,3 % (p < 0,0001) eine Verbesserung.

Sensitivitätsanalysen

Zur Überprüfung der Effekte von fehlenden Daten an Woche 12 wurden zwei weitere Einzelansätze der Imputation in zusätzlichen Sensitivitätsanalysen verwendet (Tabelle 4-40, Tabelle 4-41). In der ersten Sensitivitätsanalyse wurden fehlende Daten von Non-Respondern, definiert nach Abbruchgrund (Probanden, die aufgrund fehlender Wirksamkeit oder unerwünschtem Ereignis abbrachen, wurden als Non-Responder betrachtet) ersetzt. In der zweiten Sensitivitätsanalyse wurden fehlende Daten als Non-Responder angesehen („worst case“). Die Sensitivitätsanalyse 1 zeigte einen Anstieg des prozentualen Anteils der Probanden, die im Vergleich zu Placebo eine Verbesserung erfuhren mit 72,4 % (p = 0,0018) und 86,2 % (p < 0,0001) für die 75 mg, respektive 150 mg JZP-110 Gruppe. Die Sensitivitätsanalyse 2 zeigte im Vergleich zur Primäranalyse ebenso einen Anstieg des prozentualen Anteils an Probanden der gleichen JZP-110 Dosis-Gruppen, die an Woche 12 eine Verbesserung im PGIc

meldeten. Dieser lag bei 69,0 % (p = 0,0013) in der 75 mg JZP-110 Gruppe und 83,6 % (p < 0,0001) in der 150 mg JZP-110 Gruppe. Der Anteil mit einer Verbesserung im PGIc in der 37,5 mg Gruppe war in diesen Sensitivitätsanalysen jeweils in Übereistimmung mit der Primäranalyse nicht signifikant unterschiedlich zu Placebo. Somit unterstützen diese beiden Analysen die Ergebnisse aus der Primäranalyse.

Tabelle 4-38: PGIc – Probanden, die eine Verbesserung zu Woche 12 berichten (Primäranalyse, mITT-Population)

Zeitpunkt / Behandlung	**PGIc[1]**								**Analyse**					
	Beobachtete Werte, n (%)								**Probanden mit Verbesserung[2], n (%)**			**Differenz zu Placebo**		
	n	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**n**	**Ja**	**Nein**	**% (95 % KI)**	**p-Wert[3]**	**RR (95 % KI) / rRR (95 % KI)**
mITT-Population – LOCF[4]														
Placebo (N=114)	114	3 (2,6)	28 (24,6)	34 (29,8)	46 (40,4)	2 (1,8)	1 (0,9)	0	114	56 (49,1)	58 (50,9)			
37,5 mg JZP-110 (N=56)	56	3 (5,4)	12 (21,4)	17 (30,4)	19 (33,9)	4 (7,1)	1 (1,8)	0	56	31 (55,4)	25 (44,6)	6,2 (-9,69, 22,16)	0,4447	1,13 (0,83, 1,52) / 0,89 (0,66, 1,20)
75 mg JZP-110 (N=58)	58	6 (10,3)	24 (41,4)	16 (27,6)	12 (20,7)	0	0	0	58	42 (72,4)	16 (27,6)	23,3 (8,58, 38,01)	**0,0035**	**1,47 (1,15, 1,88) / 0,68 (0,53, 0,87)**
150 mg JZP-110 (N=116)	116	25 (21,6)	49 (42,2)	29 (25,0)	10 (8,6)	2 (1,7)	1 (0,9)	0	116	104 (89,7)	12 (10,3)	40,5 (29,81, 51,25)	**< 0,0001**	**1,83 (1,50, 2,22) / 0,55 (0,45, 0,67)**

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

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

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

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

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.; RR = Relatives Risiko; rRR = reversiertes relatives Risiko

Quelle: CSR 14-003 Tabelle 14.2.3.1.1. und Tabelle 14.2.3.2.1

Tabelle 4-39: PGIc – Probanden, die eine Verbesserung zu Woche 12 berichten (Sekundäranalyse, mITT-Population)

Zeitpunkt / Behandlung	**PGIc[1]**								**Analyse**				
	Beobachtete Werte, n (%)								**Probanden mit Verbesserung[2], n (%)**			**Differenz zu Placebo**	
	n	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**n**	**Ja**	**Nein**	**% (95 % KI)**	**p-Wert[3]**
mITT-Population – LOCF[4]													
Placebo (N=98)	98	4 (4,1)	23 (23,5)	21 (21,4)	45 (45,9)	5 (5,1)	0	0	98	56 (57,1)	42 (42,9)		
37,5 mg JZP-110 (N=48)	48	8 (16,7)	8 (16,7)	10 (20,8)	16 (33,3)	4 (8,3)	1 (2,1)	1 (2,1)	48	27 (56,3)	21 (43,8)	-0,9 (-18,01, 16,22)	0,9185
75 mg JZP-110 (N=52)	52	7 (13,5)	17 (32,7)	15 (28,8)	13 (25,0)	0	0	0	52	42 (80,8)	10 (19,2)	23,6 (9,11, 38,14)	**0,0038**
150 mg JZP-110 (N=103)	103	21 (20,4)	44 (42,7)	29 (28,2)	5 (4,9)	3 (2,9)	0	1 (1,0)	103	93 (90,3)	10 (9,7)	33,1 (21,80, 44,49)	**< 0,0001**

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

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

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

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

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.

Quelle: CSR 14-003 Tabelle 14.2.3.1.2 und Tabelle 14.2.3.2.2

Tabelle 4-40: PGIc – Probanden, die eine Verbesserung zu Woche 12 berichten (Sensitivitätsanalysen, mITT-Population)

Zeitpunkt / Behandlung	**Sensitivitätsanalyse 1[a]**					**Sensitivitätsanalyse 2 [b]**				
	Probanden mit Verbesserung[1], n (%)			**Differenz zu Placebo**		**Probanden mit Verbesserung[1], n (%)**			**Differenz zu Placebo**	
	n	**Ja**	**Nein**	**% (95 % KI)**	**p-Wert[2]**	**n**	**Ja**	**Nein**	**% (95 % KI)**	**p-Wert[2]**
Placebo (N=114)	114	54 (47,4)	60 (52,6)			114	49 (43,0)	65 (57,0)		
37,5 mg JZP-110 (N=56)	56	29 (51,8)	27 (48,2)	4,4 (-11,56, 20,39)	0,5881	56	27 (48,2)	29 (51,8)	5,2 (-10,70, 21,16)	0,5190
75 mg JZP-110 (N=58)	58	42 (72,4)	16 (27,6)	25,0 (10,34, 39,75)	**0,0018**	58	40 (69,0)	18 (31,0)	26,0 (11,01, 40,96)	**0,0013**
150 mg JZP-110 (N=116)	116	100 (86,2)	16 (13,8)	38,8 (27,73, 49,95)	**< 0,0001**	116	97 (83,6)	19 (16,4)	40,6 (29,33, 51,95)	**< 0,0001**

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

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

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

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

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

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

Quelle: CSR 14-003 Tabelle 14.2.3.2.3 und Tabelle 14.2.3.2.4

2. Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie

Primäranalyse zu Woche 12 (mITT-Population, Population Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie)

In Tabelle 4-41 sind die beobachteten Werte des PGIc und der Anteil an Patienten in der Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie (mITT-Population) zusammengefasst, welche eine mindestens minimale Verbesserung im PGIc (minimally, much oder very much improved) an Woche 12 meldeten. Die Analyse zeigt, dass analog zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation in den Dosisgruppen 75 mg und 150 mg JZP-110 im Vergleich zu Placebo ein signifikant höherer Anteil an Probanden mit einer Verbesserung im PGIc zu Woche 12 zu finden sind. Dieser Effekt ist dosisabhängig mit einem Anteil von 71,4 % in der 75 mg JZP-110 Gruppe und 86,3 % in der 150 mg JZP-110 Gruppe. In der Placebo Gruppe zeigten 48,8 % der Probanden eine Verbesserung. In der 37,5 mg JZP-110 Gruppe war ein höherer Anteil von 61,5 % als verbessert gemeldet, der im Vergleich zu Placebo numerisch überlegen ist. In den anderen beiden JZP-110 Gruppen ist im Vergleich zu Placebo ein statistisch signifikanter Unterschied (75 mg JZP-110 p = 0,0163; 150 mg JZP-110 p < 0,0001) festzustellen. Das rRR vs. Placebo unter der 75 mg JZP-110 und der150 mg JZP-110 Dosis ist zugunsten von Solriamfetol verschoben mit 0,68 (95 % KI 0,51, 0,92), respektive 0,57 (95 % KI 0,44, 0,72).

Zusammenfassung

In der Gesamtschau der Ergebnisse aus der Gesamtpopulation und der Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie führt die Behandlung mit Solriamfetol 75 mg und 150 mg vs. Placebo dosisabhängig zu einem signifikant höheren Anteil an Probanden, die im PGIc eine mindestens minimale Verbesserung zu Woche 12 meldeten. In der Gesamtpopulation beträgt dieser Anteil in Placebo 49,1 %, in der 37,5 mg JZP-110 Gruppen 55,4 %, in der 75 mg JZP-110 Gruppe 72,4 % und in der 150 mg JZP-110 Gruppe 89,7 %. Der Vergleich zu Placebo zeigt ein hoch signifikantes Ergebnis für die JZP-110 Gruppen 75 mg JZP-110 mit p = 0,0035 und 150 mg JZP-110 mit p < 0,0001. Die Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der Primäranalyse.

In der Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie fällt der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im PGIc in den JZP-110 Behandlungsgruppen zu Woche 12 etwas anders verteilt aus als in der Gesamtpopulation. Hier zeigen mehr Probanden der 37,5 mg Gruppe eine Verbesserung mit 61,5 %. In der 75 mg JZP-110 und 150 mg JZP-110 Gruppe ist der Anteil mit der Gesamtpopulation vergleichbar hoch mit 71,4 % und 86,3 %. Im Vergleich von JZP-110 versus Placebo ist ergibt sich ein hoch signifikanter Unterschied des Anteils der Patienten mit einer mindestens minimalen Verbesserung mit den beiden höchsten Dosen (75 mg JZP-110, p = 0,0163; 150 mg JZP-110, p < 0,0001).

Tabelle 4-41: PGIc – Probanden, die eine Verbesserung zu Woche 12 berichten (Primäranalyse: mITT-Population, Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie)

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]**	**RR (95 % KI) / rRR (95 % KI)**
mITT-Population – LOCF[4]														
Placebo (N=80)	80	5 (6,3)	15 (18,8)	19 (23,8)	36 (45,0)	5 (6,3)	0	0	80	39 (48,8)	41 (51,3)			
37,5 mg JZP-110 (N=39)	39	6 (15,4)	7 (17,9)	11 (28,2)	11 (28,2)	3 (7,7)	1 (2,6)	0	39	24 (61,5)	15 (38,5)	12,8 (-6,00, 31,58)	0,1895	1,26 (0,90, 1,76) / 0,79 (0,57, 1,11)
75 mg JZP-110 (N=42)	42	7 (16,7)	10 (23,8)	13 (31,0)	12 (28,6)	0	0	0	42	30 (71,4)	12 (28,6)	22,7 (5,17, 40,19)	**0,0163**	**1,47 (1,09, 1,97) / 0,68 (0,51, 0,92)**
150 mg JZP-110 (N=80)	80	18 (22,5)	28 (35,0)	23 (28,8)	8 (10,0)	2 (2,5)	0	1 (1,3)	80	69 (86,3)	11 (13,8)	37,5 (24,20, 50,80)	**< 0,0001**	**1,77 (1,39, 2,25) / 0,57 (0,44, 0,72)**

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

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

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

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

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.

Quelle: CSR 14-003 Tabelle 14.2.3.1.1. und Tabelle 14.2.3.2.1

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von CGIc

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

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

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

Tabelle 4-43: 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**
14-003	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 [45]. 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.

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

Die Ergebnisse des Endpunktes CGIc werden im Folgenden für die Gesamtpopulation und die Population compliant zur OSA-Primärtherapie dargestellt.

In Tabelle 4-44 und Tabelle 4-45 sind die Ergebnisse der CGIc Bewertung zu Woche 12 der mITT-Population (jeweils Gesamtpopulation und Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie), 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 Gesamtpopulation ist in der 75 mg Gruppe ein Anteil von 70,7 % der Probanden als verbessert gemeldet und in der 150 mg Gruppe ein Anteil von 90,5 %. In der Placebo-Gruppe ist ein Anteil von 49,1 % zu Woche 12 als verbessert gemeldet. Für einem numerisch höherer Anteil an Probanden der 37,5 mg JZP-110 Behandlungsgruppe (58,9 %) wurde eine Verbesserung gemeldet. Der Unterschied zu Placebo erwies sich mit 9,8 % (95 %

KI -6,01, 25,62; p = 0,2289) als nicht signifikant. Im Vergleich der beiden anderen JZP-110 Gruppen zu Placebo ergibt sich jeweils eine hoch signifikante Differenz zugunsten der JZP-110 Behandlungsgruppen (p = 0,0070 bei 75 mg JZP-110 und p < 0,0001 in der 150 mg JZP-110 Gruppe).

In der Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie sind ähnliche Ergebnisse zu verzeichnen. Der Anteil der Probanden mit Verbesserung in der 37,5 mg JZP-110 Gruppe liegt im Vergleich zu Placebo mit 64,1 % vs. 47,5 % etwas höher als in der Gesamtpopulation. Die Differenz zu Placebo beträgt 16,6 % (95 % KI -2,01, 35,21; p = 0,0885). In den beiden anderen JZP-110 Behandlungsgruppen ergeben sich mit 66,7 % (75 mg JZP-110) und 86,3 % (150 mg JZP-110) mit einer Verbesserung im CGIc zu Woche 12 ähnliche Ergebnisse wie in der Gesamtpopulation. Die Differenz zu Placebo ist jeweils signifikant mit p = 0,0435 (75 mg JZP-110) und p < 0,0001 (150 mg JZP-110).

Zusammenfassung

Die Ergebnisse korrelieren sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie mit den Ergebnissen des PGIc. Die beiden JZP-110 Dosen 75 mg und 150 mg resultieren in einem signifikant höheren Anteil an Patienten, die eine Verbesserung des Gesundheitszustandes meldeten. Damit wird das Ergebnis des PGIc über die Beurteilung des Prüfarztes bestätigt.

Tabelle 4-44: CGIc – Probanden, die eine Verbesserung zu Woche 12 berichten (Primäranalyse, mITT-Population)

Behandlung	**CGIc[1]**								**Analyse**				
	Beobachtete Werte, n (%)								**Probanden mit Verbesserung[2], n (%)**			**Differenz zu Placebo**	
	n	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**n**	**Ja**	**Nein**	**% (95 % KI)**	**p-Wert[3]**
mITT-Population – LOCF[4]													
Placebo (N=114)	114	11 (9,6)	19 (16,7)	26 (22,8)	55 (48,2)	2 (1,8)	1 (0,9)	0	114	56 (49,1)	58 (50,9)		
37,5 mg JZP-110 (N=56)	56	8 (14,3)	7 (12,5)	18 (32,1)	22 (39,3)	1 (1,8)	0	0	56	33 (58,9)	23 (41,1)	9,8 (-6,01, 25,62)	0,2289
75 mg JZP-110 (N=58)	58	11 (19,0)	17 (29,3)	13 (22,4)	16 (27,6)	0	1 (1,7)	0	58	41 (70,7)	17 (29,3)	21,6 (6,69, 36,45)	**0,0070**
150 mg JZP-110 (N=116)	116	26 (22,4)	52 (44,8)	27 (23,3)	10 (8,6)	0	0	1 (0,9)	116	105 (90,5)	11 (9,5)	41,4 (30,78, 52,01)	**< 0,0001**

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

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

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

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

CGIc = Clinical Global Impression of Change 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)

Quelle: CSR 14-003 Tabelle 14.2.5.1. und Tabelle 14.2.5.2

Tabelle 4-45: CGIc – Probanden, die eine Verbesserung zu Woche 12 berichten (Primäranalyse, mITT-Population, Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie)

Behandlung	**CGIc[1]**								**Analyse**				
	Beobachtete Werte, n (%)								**Probanden mit Verbesserung[2], n (%)**			**Differenz zu Placebo**	
	n	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**n**	**Ja**	**Nein**	**% (95 % KI)**	**p-Wert[3]**
mITT-Population – LOCF[4]													
Placebo (N=80)	80	9 (11,3)	13 (16,3)	16 (20,0)	40 (50,0)	1 (1,3)	1 (1,3)	0	80	38 (47,5)	42 (52,5)		
37,5 mg JZP-110 (N=39)	39	6 (15,4)	6 (15,4)	13 (33,3)	13 (33,3)	1 (2,6)	0	0	39	25 (64,1)	14 (35,9)	16,6 (-2,01, 35,21)	0,0885
75 mg JZP-110 (N=42)	42	9 (21,4)	11 (26,2)	8 (19,0)	13 (31,0)	0	1 (2,4)	0	42	28 (66,7)	14 (33,3)	19,2 (1,19, 37,14)	**0,0435**
150 mg JZP-110 (N=80)	80	19 (23,8)	35 (43,8)	15 (18,8)	10 (12,5)	0	0	1 (1,3)	80	69 (86,3)	11 (13,8)	38,8 (25,46, 52,04)	**< 0,0001**

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

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

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

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

CGIc = Clinical Global Impression of Change 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)

Quelle: CSR 14-003 Tabelle 14.2.5.1. und Tabelle 14.2.5.2

4.3.1.3.1.5 FOSQ-10 – RCT

Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunktes FOSQ-10

Studie	Operationalisierung
14-002	Der Functional Outcome of Sleep Questionäre (FOSQ) wurde ursprünglich als Fragebogen mit 30 Fragen in 5 Dimensionen (general productivity, activity level, vigilance, social outcome und sexual relationships) entwickelt, um den Einfluss der Tagesschläfrigkeit auf funktionale Zielkriterien, die für das tägliche Leben relevant sind, und um die schlafbezogene Lebensqualität zu untersuchen [63, 64]. Im Jahr 2009 wurde eine kürzere Version des FOSQ mit nur 10 Fragen (FOSQ-10) entwickelt und validiert [10]. Billings 2014 zeigt, dass der FOSQ-10 in der Behandlung der OSA mit Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) eng mit dem SF-36 korreliert. Die Korrelation mit der ESS ist ebenso signifikant, aber weniger stark ausgeprägt [65, 66]. Weaver et al. 2021 haben auf Basis der pivotalen Phase 3 Studien zu Solriamfetol (14-002 und 14-003) zur Behandlung der Tagesschläfrigkeit bei OSA und Narkolepsie mittels Anker-basierter und verteilungsbasierter Methoden klinisch relevante Veränderungen des FOSQ-10 bestimmt [11]. Als MID wird eine Veränderung des FOSQ-10 zwischen 1,8 und 2,2 Punkten für die EDS bei OSA vorgeschlagen. Dabei wurden als Anker der PGIc und der CGIc verwendet [11]. Der FOSQ-10 wurde in der Studie 14-003 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. Die Subskalen umfassen die Bereiche Allgemeine Produktivität, Aktivitätsniveau, Vigilanz, soziale Auswirkungen, Intimität und sexuelle Beziehung. Der FOSQ-10 Gesamtscore wurde ermittelt, indem der Mittelwert der Subskalen berechnet und mit 5 multipliziert wurde. Der FOSQ-10-Gesamtscore reicht von 5-20, wobei niedrigere Werte mehr Schwierigkeiten anzeigen, eine positive Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bedeutet eine Verbesserung des Funktionsstatus. **Untersuchungszeitpunkte** Die Probanden wurden an den Besuchen zur Baseline, Woche 1, 4, 8 und 12 (oder frühzeitiger Abbruch) gebeten, den FOSQ-10-Fragebogen auszufüllen. **Statistische Analyse** Im CSR wurde die Änderung der Gesamtpunktzahl des FOSQ-10 von Basislinie bis Woche 1, Woche 4, Woche 8 und Woche 12 als weiteres Zielkriterium definiert. Zur Auswertung wurde, wie im finalen SAP festgelegt, das MMRM analog zu dem für die Primäranalyse von ko-primären Endpunkten Änderung der Schlaflatenzzeit mit MWT und Änderung des ESS-Gesamtscore verwendeten MMRM-Modell verwendet. Für die Analyse der Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie wurde analog das MMRM Model verwendet und die Variable Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor aus dem Modell 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 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt 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
14-003	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.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt FOSQ-10 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden die Analysen der Gesamtpopulation und der Teilpopulation der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie dargestellt:

- Veränderung der FOSQ-10 Gesamtpunktzahl (mITT-Population)
- Veränderung des FOSQ-10 Gesamtpunktzahl (mITT-Population, Population Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie)

Veränderung der FOSQ-10 Gesamtpunktzahl (mITT-Population)

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Analyse zur Änderung des FOSQ-10 zu Woche 4, 8 und 12 dargestellt. Die Analyse erfolgte äquivalent zur Primäranalyse der ko-primären Endpunkte der Studie 14-003 mittels MMRM.

In Tabelle 4-48 und Tabelle 4-49 sind die mittleren Gesamtpunktzahlen des FOSQ-10 der mITT-Population zu Baseline und Woche 4, 8 und 12, als auch die jeweilige Änderung von Baseline und die primäre Analyse dargestellt. Zu Baseline ist in allen Gruppen ein für diese Population entsprechend erniedrigter FOSQ-10 Gesamtscore (Normalwert 17,41 [10]) von im Mittel 13,46 (SD 3,102) in der Placebo Gruppe, 14,05 (SD 3,389) in 37,5 mg JZP-110 Gruppe,

13,63 (SD 3,024) in der 75 mg JZP-110 Gruppe und 14,14 (SD 2,731) in der 150 mg JZP-110 Gruppe zu verzeichnen.

Im Vergleich von Baseline zu Woche 4, 8 und 12 wurde in den JZP-110 Behandlungsgruppen eine dosisabhängige Verbesserung der Gesamtpunktzahl erreicht. Die Verbesserung war bereits zu Woche 1 zu verzeichnen und nahm über die Dauer der Studie (Visite 4, 8 und 12) weiter zu (siehe Abbildung 4-10, Tabelle 4-48). Zu Woche 4 zeigt sich mit den Dosierungen 75 mg und 150 mg eine signifikante Verbesserung gegenüber Placebo mit einer LSM Differenz von 0,81 (95 % KI 0,04, 1,59, p = 0,0405), respektive 1,24 (95 % KI 0,61, 1,88, p = 0,0001). Mit der 37,5 mg Dosis zeigte sich eine numerische Differenz von 0,74 (95 % KI -0,05, 1,54). Zu Woche 8 stiegt die Gesamtpunktzahl weiter leicht an (siehe Tabelle 4-48) und verbleibt gegenüber Placebo in der 75 mg und 150 mg JZP-110 Gruppe signifikant.

Die LSM Veränderung zum Ende der Studie zu Woche 12 betrug in der 37,5 mg JZP-110 Gruppe 1,99 (SE 0,345), in der 75 mg JZP-110 Gruppe 2,47 (SE 0,4) und in der 150 mg Gruppe 2,95 (SE 0,236), während in der Placebo Gruppe eine Differenz von 1,72 (SE 0,241) festgestellt wurde. Im Vergleich zu Placebo ergibt sich mit 37,5 mg und 75 mg JZP-110 ein Trend einer Verbesserung mit einer LSM Differenz von 0,26 (95 % KI -0,55, 1,08), respektive 0,75 (95 % KI -0,04, 1,55). Mit der Dosis 150 mg JZP-110 ergibt sich im Vergleich zu Placebo ein signifikanter Unterschied von 1,22 (95 % KI 0,57, 1,88, p = 0,0003)

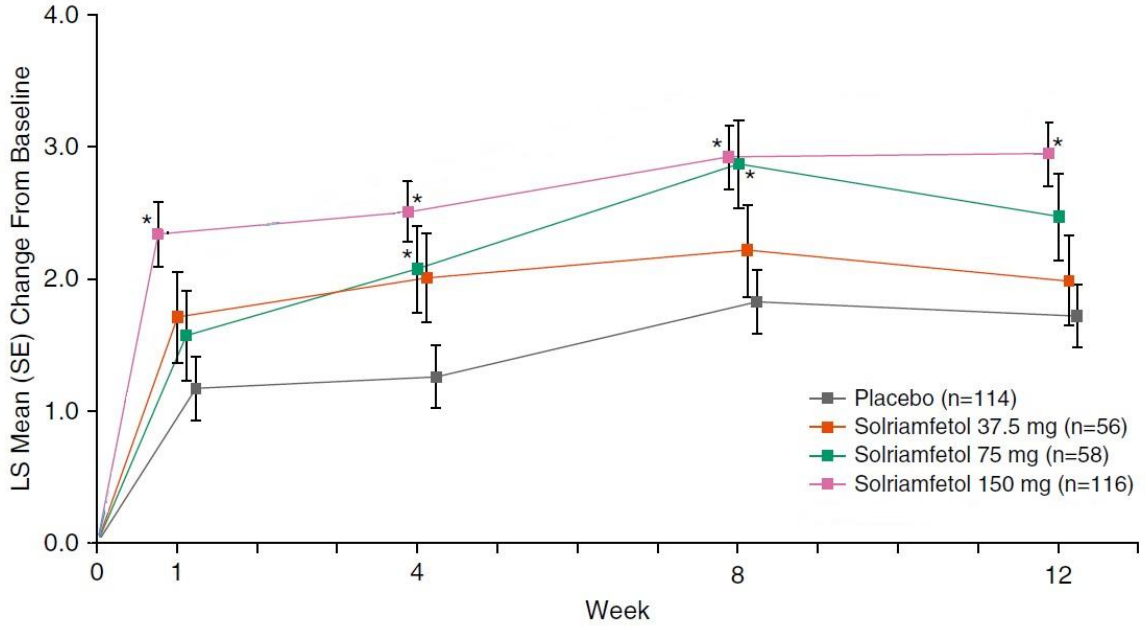


Abbildung 4-10: Veränderung der FOSQ-10-Gesamtscores von Baseline bis Woche 12 (mITT-Population).

*p = 0,05 und †p = 0,0001 gegenüber Placebo. p-Werte sind nominal. Ein positives Ansprechen gegenüber dem Ausgangswert bedeutet eine Verbesserung. FOSQ-10 = Functional Outcome of Sleep Questionaire short version (10-item); LS = Least squares; mITT = modified intention to treat; SE = Standardfehler. Verändert nach [83]

Veränderung der FOSQ-10 Gesamtpunktzahl (mITT-Population, Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie)

In Tabelle 4-50 sind die Ergebnisse der Analyse der Änderung des FOSQ-10 Gesamtscores von Baseline zu Woche 12 der Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie (mITT-Population) dargestellt.

Wie in der Gesamtpopulation sind in dieser Teilpopulation niedrige Ausgangswerte (Mittelwert) des FOSQ-10 Gesamtscores festzustellen mit 13,18 (SD 2,825) in der Placebo-Gruppe, 14,43 (SD 3,223) in der 37,5 mg JZP-110 Gruppe, 14,05 (SD 2,914) mit 75 mg JZP-110 und 14,14 (SD 2,780) mit 150 mg JZP-110.

Zu Woche 12 zeigt sich eine dosisabhängige Verbesserung des Scores in den JZP-110 Behandlungsgruppen. Die LSM Veränderungen betragen 2,15 (SE 0,146) mit 37,5 mg JZP-110, 2,55 (SE 0,398) mit 75 mg JZP-110 und 2,90 (SE 0,287) mit 150 mg JZP-110. Im Vergleich zu Placebo ist die LSM-Differenz mit der 150 mg JZP-110 Dosis signifikant besser (1,20, 95 % KI 0,40, 2,01, p = 0,0035). Mit 37,5 mg und 75 mg JZP-110 zeigt sich ein Trend einer Verbesserung mit einer LSM Differenz vs. Placebo von 0,45 (95 % KI -0,55, 1,45), respektive 0,85 (95 % KI -0,12, 1,82).

Tabelle 4-48: Veränderung der FOSQ-10 Gesamtpunktzahl zwischen Woche 4 / 8 und Baseline (Primäranalyse, mITT-Population)

Visite / Behandlung	**Beobachtete Werte**						**Veränderung zu Baseline**			**Primäranalyse MMRM[a]**		
	Baseline			**Woche 4 / 8**						**JZP-110 vs. Placebo**		
	n	**Mittelwert (SD)**	**Median (min, max)**	**n**	**Mittelwert (SD)**	**Median (min, max)**	**n**	**Mittelwert (SD)**	**Median (min, max)**	**LSM (SE)**	**LSM Differenz (95% KI)**	**p-Wert[1]**
Woche 4												
Placebo (N=114)	114	13,46 (3,102)	13,52 5,0, 19,3	110	14,94 (3,045)	15,33 5,0, 20,0	110	1,42 (2,539)	1,21 -5,0, 8,7	1,26 (0,234)		
37,5 mg JZP-110 (N=56)	56	14,05 (3,389)	14,17 6,0, 20,0	51	16,14 (3,108)	16,67 5,8, 20,0	51	1,95 (2,403)	1,50 -1,9, 7,3	2,01 (0,336)	0,74 (-0,05, 1,54)	0,0671
75 mg JZP-110 (N=58)	58	13,63 (3,024)	13,67 7,3, 18,5	55	15,80 (3,018)	15,83 7,3, 19,7	55	2,29 (2,793)	1,83 -3,3, 9,3	2,08 (0,327)	0,81 (0,04, 1,59)	**0,0405**
150 mg JZP-110 (N=116)	116	14,14 (2,731)	14,42 6,5, 19,0	111	16,52 (2,725)	17,00 6,7, 20,0	111	2,35 (2,826)	2,25 -7,0, 9,8	2,51 (0,231)	1,24 (0,61, 1,88)	**0,0001**
Woche 8												
Placebo (N=114)	114	13,46 (3,102)	13,52 5,0, 19,3	105	15,50 (2,943)	16,25 6,7, 20,0	105	1,99 (2,845)	2,08 -5,0, 12,8	1,83 (0,242)		
37,5 mg JZP-110 (N=56)	56	14,05 (3,389)	14,17 6,0, 20,0	49	16,35 (3,113)	16,50 6,0, 20,0	49	2,11 (2,565)	2,04 -4,3, 7,7	2,21 (0,349)	0,38 (-0,45, 1,20)	0,3674
75 mg JZP-110 (N=58)	58	13,63 (3,024)	13,67 7,3, 18,5	55	16,59 (2,586)	16,33 10,8, 20,0	55	3,08 (2,975)	2,83 -4,5, 12,7	2,87 (0,334)	1,04 (0,24, 1,83)	**0,0113**
150 mg JZP-110 (N=116)	116	14,14 (2,731)	14,42 6,5, 19,0	110	16,94 (2,756)	17,21 6,0, 20,0	110	2,78 (2,840)	2,33 -3,8, 9,0	2,92 (0,237)	1,09 (0,43, 1,75)	**0,0012**

[a] Mixed-effect model with repeated measures (MMRM) mit Veränderung von Baseline als die Zielgröße und den Faktoren Besuch, Behandlung, Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (compliant und non-compliant zur OSA-Primärtherapie), Behandlung*Besuch, Baseline als Kovariate und unstrukturierter Varianz-/Kovarianz Struktur. Placebo-Schätzer basieren auf Primäranalysen anstelle von explorativen Analysen (Placebo vs. kombinierter JZP-110).

FOSQ-10 = Functional Outcomes of Sleep Questionnaire Short Version; 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; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler

FOSQ-10-Gesamtscore = Mittelwert der nicht fehlenden Werte der 5 Subskalen (Allgemeine Produktivität, Aktivitätsniveau, Vigilanz, soziale Auswirkungen, Intimität und sexuelle Beziehung) multipliziert mit 5. Der FOSQ-10-Gesamtscore reicht von 5-20, wobei niedrigere Werte mehr Schwierigkeiten anzeigen, eine positive Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bedeutet eine Verbesserung des Funktionsstatus.

Quelle: CSR 14-003 Tabelle 14.2.6.1 und Tabelle 14.2.6.2

Tabelle 4-49: Veränderung der FOSQ-10 Gesamtpunktzahl zwischen Woche 12 und Baseline (Primäranalyse, mITT-Population)

Behandlung	**Beobachtete Werte**						**Veränderung zu Baseline**			**Primäranalyse MMRM[a]**		
	Baseline			**Woche 12**						**JZP-110 vs. Placebo**		
	n	**Mittelwert (SD)**	**Median (min, max)**	**n**	**Mittelwert (SD)**	**Median (min, max)**	**n**	**Mittelwert (SD)**	**Median (min, max)**	**LSM (SE)**	**LSM Differenz (95% KI)**	**p-Wert[1]**
Placebo (N=114)	114	13,46 (3,102)	13,52 5,0, 19,3	102	15,39 (2,973)	15,83 5,4, 20,0	102	1,93 (2,737)	1,67 -4,9, 10,3	1,72 (0,241)		
37,5 mg JZP-110 (N=56)	56	14,05 (3,389)	14,17 6,0, 20,0	49	16,12 (3,171)	16,67 5,8, 20,0	49	1,88 (2,493)	1,38 -2,5, 7,0	1,99 (0,345)	0,26 (-0,55, 1,08)	0,5261
75 mg JZP-110 (N=58)	58	13,63 (3,024)	13,67 7,3, 18,5	54	16,25 (2,663)	16,58 10,2, 20,0	54	2,71 (2,740)	2,58 -2,5, 8,0	2,47 (0,331)	0,75 (-0,04, 1,55)	0,0638
150 mg JZP-110 (N=116)	116	14,14 (2,731)	14,42 6,5, 19,0	106	16,99 (2,717)	17,67 6,0, 20,0	106	2,84 (3,079)	2,33 -5,7, 10,9	2,95 (0,236)	1,22 (0,57, 1,88)	**0,0003**

[a] Mixed-effect model with repeated measures (MMRM) mit Veränderung von Baseline als die Zielgröße und den Faktoren Besuch, Behandlung, Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (compliant und non-compliant zur OSA-Primärtherapie), Behandlung*Besuch, Baseline als Kovariate und unstrukturierter Varianz-/Kovarianz Struktur. Placebo-Schätzer basieren auf Primäranalysen anstelle von explorativen Analysen (Placebo vs. kombinierter JZP-110).

FOSQ-10 = Functional Outcomes of Sleep Questionnaire Short Version; 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; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler

FOSQ-10-Gesamtscore = Mittelwert der nicht fehlenden Werte der 5 Subskalen (Allgemeine Produktivität, Aktivitätsniveau, Vigilanz, soziale Auswirkungen, Intimität und sexuelle Beziehung) multipliziert mit 5. Der FOSQ-10-Gesamtscore reicht von 5-20, wobei niedrigere Werte mehr Schwierigkeiten anzeigen, eine positive Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bedeutet eine Verbesserung des Funktionsstatus.

Quelle: CSR 14-003 Tabelle 14.2.6.1 und Tabelle 14.2.6.2

Tabelle 4-50: Veränderung der FOSQ-10 Gesamtpunktzahl zwischen Woche 12 und Baseline (Primäranalyse, mITT-Population, Population compliant zur OSA-Primärtherapie)

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=80)	80	13,18 (2,825)	13,42 (5,4, 18,5)	71	15,23 (3,030)	16,00 (5,4, 20,0)	71	2,13 (2,762)	1,83 -4,9, 10,3	1,70 (0,290)		
37,5 mg JZP-110 (N=39)	39	14,43 (3,223)	14,17 (6,7, 20,0)	35	16,59 (2,945)	17,00 (7,1, 20,0)	35	1,76 (2,317)	1,38 -2,5, 6,5	2,15 (0,416)	0,45 (-0,55, 1,45)	0,3780
75 mg JZP-110 (N=42)	42	14,05 (2,914)	14,19 (7,3, 18,5)	38	16,55 (2,635)	17,00 (10,2, 20,0)	38	2,60 (2,876)	2,42 -2,5, 8,0	2,55 (0,398)	0,85 (-0,12, 1,82)	0,0844
150 mg JZP-110 (N=80)	80	14,14 (2,780)	14,50 (6,7, 19,0)	73	16,97 (2,847)	17,67 (6,0, 20,0)	73	2,75 (3,155)	2,33 -5,7, 9,8	2,90 (0,287)	1,20 (0,40, 2,01)	**0,0035**

[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. Placebo-Schätzer basieren auf Primäranalysen anstelle von explorativen Analysen (Placebo vs. kombinierter JZP-110).

FOSQ-10 = Functional Outcomes of Sleep Questionnaire Short Version; 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; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler

FOSQ-10-Gesamtscore = Mittelwert der nicht fehlenden Werte der 5 Subskalen (Allgemeine Produktivität, Aktivitätsniveau, Vigilanz, soziale Auswirkungen, Intimität und sexuelle Beziehung) multipliziert mit 5. Der FOSQ-10-Gesamtscore reicht von 5-20, wobei niedrigere Werte mehr Schwierigkeiten anzeigen, eine positive Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bedeutet eine Verbesserung des Funktionsstatus.

Quelle: CSR 14-003 Tabelle 14.2.6.1 und Tabelle 14.2.6.2

Zusammenfassung

In der Gesamtschau zeigen sich in der Gesamtpopulation und der Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie mit der 150 mg JZP-110 Dosis zu Woche 12 signifikante Unterschiede im Vergleich zu Placebo. Die Verbesserung des Scores zeigte sich bereits zu Woche 1, 4 und 8. Damit erreichen die Probanden mit dieser Dosis in einem kurzen Zeitraum nach Beginn der Therapie eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung der schlafbezogenen Lebensqualität, die über die Dauer der Studie erhalten bleibt [11]. Zudem liegen numerische Differenzen in der Veränderung des Gesamtscore des FOSQ-10 von Baseline zu Woche 12 für die JZP-110 Behandlungsgruppen 37,5 mg und 75 mg vor. Diese betragen zwischen 1,99-2,95 Punkte und liegen damit über der MCID von 1,8-2,2 Punkten [11].

4.3.1.3.1.6 SF-36v2 – RCT

Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunktes SF-36v2

Studie	Operationalisierung
14-002	Der SF-36 ist ein krankheitsunspezifisches Messinstrument und kann krankheitsbedingte Belastungen im Verlauf dokumentieren, messen und vergleichen [67]. Er ist als Messinstrument insgesamt weltweit etabliert und findet in den unterschiedlichsten Fachbereichen der Medizin Anwendung [68]. Jenkinson et al. 1998 konnten die Validität des SF-36 in einer OSA-Population (n = 89), welche mit einer CPAP Therapie behandelt wurden, nachweisen [69]. Entsprechend § 2 Satz 3AM-NutzenV ist der SF-36v2 als patientenrelevant zu bewerten. Der SF-36 besteht aus 36 Fragen aus insgesamt 8 Dimensionen. 1. Allgemeine Gesundheitswahrnehmung 2. Physische Gesundheit 3. Körperliche Rollenfunktion 4. Körperliche Schmerzen 5. Vitalität 6. Mentale Gesundheit 7. Emotionale Rollenfunktion 8. Soziale Funktionsfähigkeit **Untersuchungszeitpunkte** Die Probanden wurden an den Besuchen zur Baseline, Woche 4, 8 und 12 (oder frühzeitiger Abbruch) gebeten, den SF-36v2 auszufüllen. **Statistische Analyse** Im CSR wurde die Änderung der 8-Domänen-Scores, der 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-Modell analog zu dem für die Primäranalyse von ko-primären Endpunkten Änderung der Schlaflatenzzeit mit MWT und Änderung des ESS-Gesamtscore verwendeten MMRM-Modell verwendet.

Für die Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie wurde keine Analyse im SAP prädefiniert und die Daten wurden im Rahmen der Erstellung des Dossiers entsprechend der im SAP beschriebenen Analyse für diese Population durchgeführt und im Dossier dargestellt.

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

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SF-36v2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
14-003	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.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt SF36v2 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden die Analysen der Gesamtpopulation und der Teilpopulation der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie dargestellt:

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

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

In Tabelle 4-53 sind die Ergebnisse der Gesamtpopulation des Endpunktes SF-36v2 (8 Domänen, MCS und PCS) zu Baseline und zu Woche 12 sowie die primäre Analyse mittels MMRM: (Veränderung des Scores von Woche 12 zu Baseline) der drei JZP-110 Behandlungsgruppen im Vergleich zu Placebo dargestellt. Zu Baseline lagen die mittleren PCS- und MCS-Scores in den Behandlungsgruppen zwischen etwa 45 und 50.

Für den PCS-Score (Zusammenfassung der 4 Domänen allgemeine Gesundheitswahrnehmung, physische Gesundheit, körperliche Rollenfunktion und körperliche Schmerzen) wurden in allen Solriamfetol-Gruppen mittlere Steigerungen der LS von Baseline bis zur 12. Woche beobachtet, mit dem größten und auch signifikanten Unterschied zu Placebo in der 150 mg JZP-110 Behandlungsgruppe (mittlere Differenz 2,07 (95 % KI 0,42, 3,72, p = 0,0140; siehe auch Abbildung 4-11). Die Verbesserung des PCS-Scores indiziert eine Verbesserung des gesamten Gesundheitszustandes.

Diese Verbesserung wurde auch im MCS-Score (Zusammenfassung der 4 Domänen Vitalität, mentale Gesundheit, emotionale Rollenfunktion und soziale Funktionsfähigkeit) mit der JZP-110 Behandlung beobachtet. Im Vergleich zu Placebo war die 150 mg Dosis signifikant besser mit einer LSM Differenz von 2,05 (95 % KI 0,1, 3,96, p = 0,0354).

In den verschiedenen Subscores zeigten sich zum Teil dosisabhängige Verbesserungen zugunsten von JZP-110. In der Domäne Physiologische Rollenfunktion lag bei einer JZP-110 Dosis von 37,5 mg, 75 mg und 150 mg eine dosisabhängige Veränderung um 3,23 (SD 1,034), 4,62 (SD 0,987) bzw. 4,96 (SD 0,706) von Baseline zu Woche 12 vor. Die Differenz (LSM) zu Placebo wird für 37,5 mg, 75 mg JZP-110 und 150 mg JZP-110 mit 1,68 (95 %KI -0,77, 4,12), 3,07 (95 % KI 0,70, 5,44, p = 0,0111) respektive 3,42 (95 % KI 1,47, 5,36, p = 0,0006) angegeben. Damit sind die Veränderungen für die beiden Dosierungen 75 mg und 150 mg JZP-110 signifikant besser als Placebo (siehe auch Abbildung 4-11).

In der Domäne Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität und soziale Funktionsfähigkeit war zu Woche 12 ebenso ein dosisabhängige Verbesserung zugunsten von JZP-110 gegeben. Für die höchste Dosis von 150 mg war jeweils ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo zu verzeichnen ($p < 0,05$).

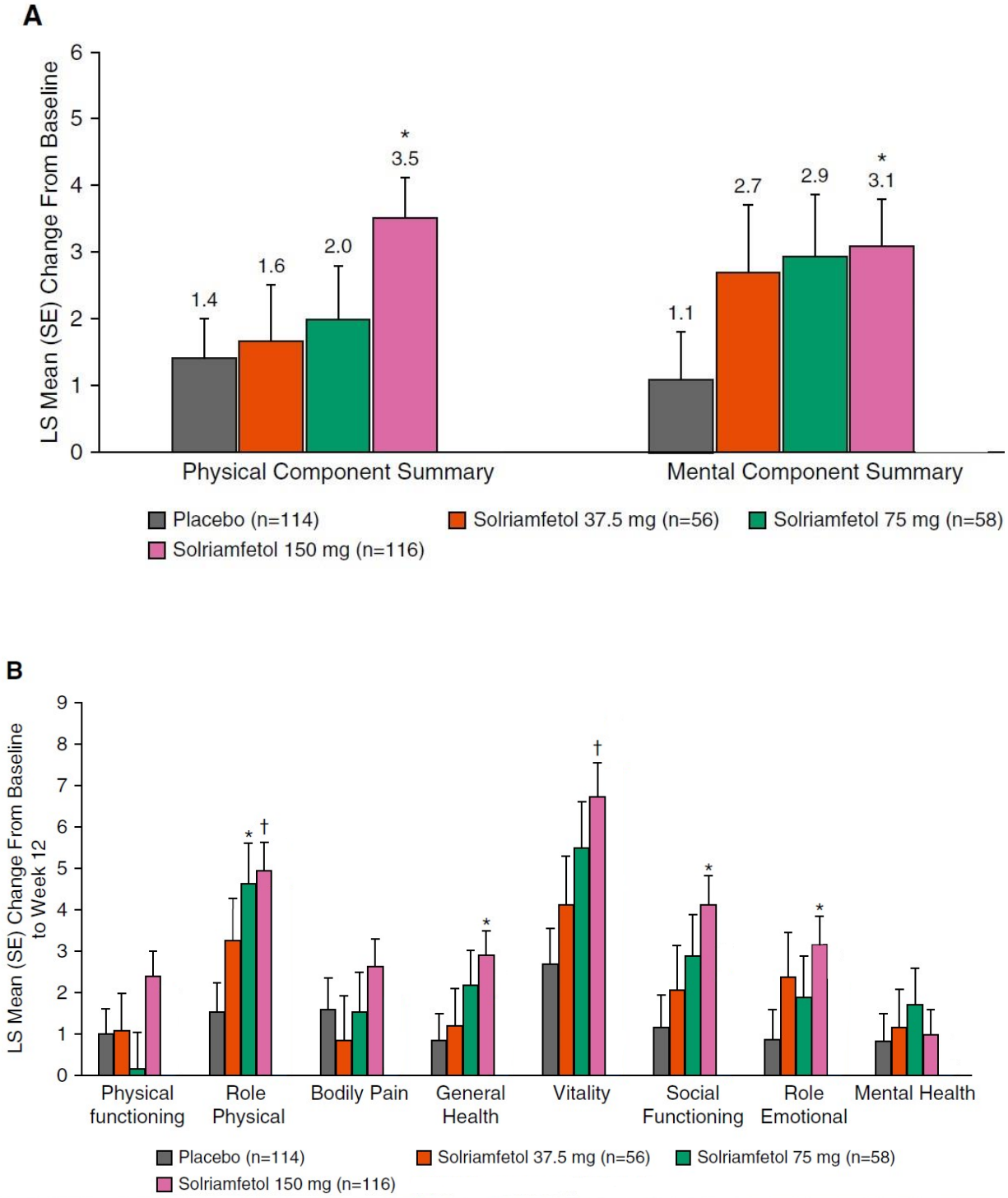


Abbildung 4-11: Veränderung der SF-36v2 (A) PCS und MCS und (B) Subskalenwerte von Baseline bis Woche 12 (mITT-Population).

P-Werte sind nominal. *p = 0,05 versus Placebo. †P = 0,001 versus Placebo. Ein positives Ansprechen vom Ausgangswert bedeutet eine Verbesserung. LS = Least squares; MCS= Zusammenfassung der mentalen Komponente; mITT = modifizierte Intention to Treat; PCS= Zusammenfassung der physischen Komponente Zusammenfassung; SE = Standardfehler; SF-36v2 = 36-Item Short Form Health Survey Version 2. Verändert nach [83]

Tabelle 4-53: Änderung der 8-Domänen-Scores, der MCS und der PCS des SF-36v2 an Woche 12 (mITT-Population)

Domänen-Scores 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=114)	48,24 (8,047) n=114	49,23 (7,987) n=102	1,07 (7,359) n=102	1,00 (0,628)		
37,5 mg JZP-110 (N=56)	46,06 (8,613) n=56	47,62 (9,025) n=49	1,87 (6,589) n=49	1,08 (0,907)	0,09 (-2,06, 2,23)	0,9378
75 mg JZP-110 (N=58)	49,39 (7,817) n=58	49,32 (8,048) n=54	0,11 (6,033) n=54	0,17 (0,866)	-0,83 (-2,90, 1,25)	0,4348
150 mg JZP-110 (N=116)	48,02 (7,987) n=116	50,70 (8,013) n=105	2,53 (7,008) n=105	2,42 (0,617)	1,42 (-0,28, 3,12)	0,1016
Physiologische Rollenfunktion Score						
Placebo (N=114)	44,87 (9,658) n=114	46,26 (8,918) n=102	1,50 (8,516) n=102	1,55 (0,718)		
37,5 mg JZP-110 (N=56)	43,16 (9,764) n=56	47,40 (9,128) n=49	4,08 (8,608) n=49	3,23 (1,034)	1,68 (-0,77, 4,12)	0,1780
75 mg JZP-110 (N=58)	45,39 (10,089) n=58	49,63 (7,781) n=54	4,12 (8,249) n=54	4,62 (0,987)	3,07 (0,70, 5,44)	**0,0111**
150 mg JZP-110 (N=116)	45,23 (9,182) n=116	49,86 (7,939) n=105	4,47 (8,953) n=105	4,96 (0,706)	3,42 (1,47, 5,36)	**0,0006**
Körperliche Schmerzen Score						
Placebo (N=114)	48,53 (8,926) n=114	49,88 (8,407) n=102	1,76 (7,867) n=102	1,61 (0,720)		
37,5 mg JZP-110 (N=56)	46,45 (10,310) n=56	48,01 (10,447) n=49	1,89 (9,421) n=49	0,88 (1,037)	-0,73 (-3,19, 1,72)	0,5583
75 mg JZP-110 (N=58)	47,44 (8,765) n=58	49,05 (7,566) n=54	1,74 (6,578) n=54	1,53 (0,990)	-0,08 (-2,45, 2,30)	0,9495
150 mg JZP-110 (N=116)	48,67 (9,587) n=116	51,01 (8,503) n=105	2,27 (9,089 n=105	2,60 (0,708)	0,99 (-0,96, 2,95)	0,3196
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung Score						
Placebo (N=114)	49,90 (9,585) n=114	50,55 (9,927) n=102	0,82 (6,335) n=102	0,86 (0,618)		
37,5 mg JZP-110 (N=56)	49,82 (8,351) n=56	51,21 (8,343) n=49	1,06 (6,691) n=49	1,20 (0,891)	0,34 (-1,77, 2,45)	0,7498
75 mg JZP-110 (N=58)	49,44 (9,238) n=58	51,45 (8,736) n=54	2,18 (7,149) n=54	2,19 (0,851)	1,33 (-0,72, 3,37)	0,2027

150 mg JZP-110 (N=116)	48,45 (9,122) n=116	51,93 (8,637) n=105	3,17 (6,729) n=105	2,92 (0,608)	2,06 (0,38, 3,74)	**0,0164**
Vitalität Score						
Placebo (N=114)	45,17 (8,635) n=114	47,71 (10,549) n=102	2,91 (9,487) n=102	2,71 (0,845)		
37,5 mg JZP-110 (N=56)	44,85 (10,411) n=56	49,69 (10,720) n=49	4,36 (7,956) n=49	4,12 (1,217)	1,41 (-1,47, 4,28)	0,3361
75 mg JZP-110 (N=58)	45,27 (9,739) n=58	50,95 (9,335) n=54	5,56 (8,463) n=54	5,45 (1,163)	2,74 (-0,05, 5,53)	0,0541
150 mg JZP-110 (N=116)	45,25 (8,006) n=116	52,12 (9,222) n=105	6,93 (9,181) n=105	6,72 (0,830)	4,01 (1,72, 6,30)	**0,0006**
Soziale Funktionsfähigkeit Score						
Placebo (N=114)	48,19 (9,391) n=114	49,72 (8,776) n=102	1,57 (9,171) n=102	1,21 (0,731)		
37,5 mg JZP-110 (N=56)	47,40 (9,043) n=56	50,38 (10,172) n=49	2,15 (7,658) n=49	2,08 (1,051)	0,87 (-1,62, 3,36)	0,4940
75 mg JZP-110 (N=58)	48,44 (9,155) n=58	51,58 (7,379) n=54	2,79 (7,770) n=54	2,86 (1,004)	1,64 (-0,77, 4,06)	0,1812
150 mg JZP-110 (N=116)	49,04 (8,799) n=116	52,95 (7,764) n=105	4,01 (8,639) n=105	4,11 (0,719)	2,90 (0,91, 4,88)	**0,0044**
Emotionale Rollenfunktion Score						
Placebo (N=114)	50,70 (8,886) n=114	50,95 (8,898) n=102	0,24 (9,365) n=102	0,87 (0,733)		
37,5 mg JZP-110 (N=56)	46,90 (11,563) n=56	51,55 (7,863) n=49	3,27 (9,196) n=49	2,39 (1,054)	1,52 (-0,98, 4,02)	0,2338
75 mg JZP-110 (N=58)	48,37 (10,174) n=58	51,20 (8,134) n=54	2,39 (9,393) n=54	1,89 (1,005)	1,02 (-1,40, 3,44)	0,4087
150 mg JZP-110 (N=116)	48,91 (9,383) n=116	52,39 (7,115) n=105	3,15 (9,795) n=105	3,15 (0,720)	2,28 (0,28, 4,28)	**0,0252**
Mentale Gesundheit Score						
Placebo (N=114)	51,76 (7,898) n=114	53,28 (8,545) n=102	1,46 (7,116) n=102	0,85 (0,642)		
37,5 mg JZP-110 (N=56)	53,06 (7,595) n=56	54,29 (8,498) n=49	0,80 (5,657) n=49	1,18 (0,926)	0,33 (-1,86, 2,52)	0,7665
75 mg JZP-110 (N=58)	52,22 (7,484) n=58	54,50 (5,979) n=54	1,65 (6,040) n=54	1,72 (0,883)	0,87 (-1,25, 3,00)	0,4193
150 mg JZP-110 (N=116)	51,93 (6,917) n=116	53,36 (6,935) n=105	1,35 (7,611) n=105	0,98 (0,631)	0,13 (-1,61, 1,88)	0,8796
Physiologische Komponenten Zusammenfassung (PCS)						

Placebo (N=114)	46,31 (7,785) n=114	47,49 (8,332) n=102	1,45 (6,181) n=102	1,43 (0,608)		
37,5 mg JZP-110 (N=56)	44,54 (8,443) n=56	46,49 (8,976) n=49	2,40 (6,863) n=49	1,64 (0,876)	0,21 (-1,87, 2,28)	0,8450
75 mg JZP-110 (N=58)	46,87 (8,796) n=58	48,43 (7,662) n=54	1,90 (6,593) n=54	1,99 (0,838)	0,56 (-1,45, 2,56)	0,5867
150 mg JZP-110 (N=116)	46,33 (8,458) n=116	49,89 (7,909) n=105	3,42 (6,704) n=105	3,50 (0,598)	2,07 0,42, 3,72)	**0,0140**
Mentale Komponenten Zusammenfassung (MCS)						
Placebo (N=114)	50,72 (9,053) n=114	52,03 (9,057) n=102	1,31 (8,739) n=102	1,05 (0,703)		
37,5 mg JZP-110 (N=56)	50,33 (9,365) n=56	53,83 (8,626) n=49	2,28 (6,793) n=49	2,65 (1,012)	1,60 (-0,80, 4,00)	0,1904
75 mg JZP-110 (N=58)	49,80 (8,748) n=58	53,63 (7,034) n=54	3,16 (7,698) n=54	2,94 (0,965)	1,89 (-0,43, 4,22)	0,1097
150 mg JZP-110 (N=116)	50,28 (7,989) n=116	53,69 (7,289) n=105	3,33 (7,740) n=105	3,10 (0,691)	2,05 (0,14, 3,96)	**0,0354**

[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. 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: CSR 14-003 Tabelle 14.2.7.1 und Tabelle 14.2.7.2

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

In Tabelle 4-54 sind die Ergebnisse der Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie des Endpunktes SF-36v2 (8 Domänen, MCS und PCS) zu Baseline und zu Woche 12 sowie die primäre Analyse mittels MMRM: (Veränderung des Scores von Woche 12 zu Baseline) der drei JZP-110 Behandlungsgruppen im Vergleich zu Placebo dargestellt.

In dieser Subpopulation waren im MCS und PCS ähnliche Ausgangswerte wie in der Gesamtpopulation zwischen 45-52 festzustellen. Die primäre Analyse zu Woche 12 ergab in dieser Teilpopulation im MCS eine numerische Differenz vs. Placebo in allen drei JZP-110 Behandlungsgruppen mit 2,50 (95 % KI -0,41, 5,41) für 37,5 mg JZP-110, 2,76 (95 % KI -0,06, 5,59) für 75 mg JZP-110 und 2,33 (95 % KI -0,01, 4,67) für 150 mg JZP-110. Ein statistisch signifikanter Unterschied zu Placebo wurde knapp nicht erreicht. Im PCS waren im Vergleich zu Placebo keine nennenswerten Unterschiede zu verzeichnen.

Die Auswertung der einzelnen Domänen-Scores ergab eine dosisabhängige Verbesserung in den Domänen Physiologische Rollenfunktion, Vitalität und soziale Funktionsfähigkeit. In Analogie zur Gesamtpopulation war jeweils mit der 150 mg Dosis im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung erreicht worden (p < 0,05).

In der Domäne Vitalität war im Unterschied zur Gesamtpopulation sowohl in der 75 mg JZP-110 als auch in der 150 mg JZP-110 Behandlungsgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied erkennbar. Der Score verbesserte sich numerisch mit der 37,5 mg JZP-110 Dosis im Vergleich zu Placebo um 2,66 Punkte (95 % KI -0,80, 6,11), und signifikant um 3,57 Punkte (95 % KI 0,22, 6,93, p = 0,0369) mit 75 mg JZP-110 bzw. 3,68 Punkte (95 % KI 0,90, 6,46, p = 0,0096).

Tabelle 4-54: Änderung der 8-Domänen-Scores, der MCS und der PCS des SF-36v2 an Woche 12 (mITT-Population, Population Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie)

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=80)	47,80 (8,166) n=80	49,29 (7,928) n=71	1,56 (7,471) n=71	1,57 (0,780)		
37,5 mg JZP-110 (N=39)	45,67 (8,605) n=39	47,86 (8,533) n=35	2,41 (6,700) n=35	1,58 (1,134)	0,01 (-2,70, 2,72)	0,9941
75 mg JZP-110 (N=42)	49,25 (8,289) n=42	48,93 (8,532) n=38	-0,05 (7,097) n=38	0,15 (1,084)	-1,42 (-4,05, 1,21)	0,2890
150 mg JZP-110 (N=80)	47,52 (8,302) n=80	50,47 (8,569) n=72	2,76 (7,668) n=72	2,66 (0,783)	1,10 (-1,08, 3,27)	0,3219
Physiologische Rollenfunktion Score						
Placebo (N=80)	43,54 (9,428) n=80	45,80 (9,045) n=71	2,37 (8,032) n=71	1,72 (0,852)		
37,5 mg JZP-110 (N=39)	43,68 (9,215) n=39	48,24 (8,411) n=35	4,11 (8,179) n=35	3,92 (1,230)	2,21 (-0,74, 5,15)	0,1416
75 mg JZP-110 (N=42)	46,20 (10,732) n=42	49,77 (8,353) n=38	3,31 (8,461) n=38	4,31 (1,181)	2,60 (-0,27, 5,47)	0,0755
150 mg JZP-110 (N=80)	45,37 (9,057) n=80	49,33 (7,906) n=72	3,71 (9,187) n=72	4,27 (0,854)	2,56 (0,18, 4,93)	**0,0350**
Körperliche Schmerzen Score						
Placebo (N=80)	47,58 (8,930) n=80	49,67 (8,466) n=71	2,78 (7,483) n=71	2,21 (0,857)		

37,5 mg JZP-110 (N=39)	45,97 (10,796) n=39	48,64 (11,165) n=35	2,27 (10,069) n=35	1,67 (1,236)	-0,54 (-3,50, 2,41)	0,7173
75 mg JZP-110 (N=42)	47,34 (9,302) n=42	49,04 (7,224) n=38	1,89 (6,955) n=38	1,79 (1,184)	-0,42 (-3,30, 2,45)	0,7732
150 mg JZP-110 (N=80)	48,36 (9,021) n=80	50,16 (8,141) n=72	1,76 (8,999) n=72	1,99 (0,858)	-0,23 (-2,61, 2,16)	0,8528
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung Score						
Placebo (N=80)	49,25 (8,665) n=80	50,06 (9,185) n=71	0,90 (5,453) n=71	0,77 (0,713)		
37,5 mg JZP-110 (N=39)	50,49 (7,723) n=39	51,41 (8,442) n=35	0,63 (6,605) n=35	1,08 (1,036)	0,31 (-2,16, 2,79)	0,8026
75 mg JZP-110 (N=42)	50,01 (8,744) n=42	52,82 (7,147) n=38	3,00 (7,708) n=38	3,14 (0,991)	2,37 (-0,03, 4,78)	0,0529
150 mg JZP-110 (N=80)	47,59 (9,399) n=80	50,93 (8,784) n=72	2,94 (6,797) n=72	2,56 (0,718)	1,79 (-0,20, 3,79)	0,0774
Vitalität Score						
Placebo (N=80)	44,06 (8,028) n=80	46,82 (10,388) n=71	3,22 (10,078) n=71	2,82 (0,995)		
37,5 mg JZP-110 (N=39)	45,59 (9,912) n=39	50,90 (9,754) n=35	4,84 (6,952) n=35	5,47 (1,447)	2,66 (-0,80, 6,11)	0,1317
75 mg JZP-110 (N=42)	45,24 (9,957) n=42	51,66 (8,955) n=38	6,25 (9,210) n=38	6,39 (1,385)	3,57 (0,22, 6,93)	**0,0369**
150 mg JZP-110 (N=80)	44,76 (8,192) n=80	51,44 (9,803) n=72	6,73 (9,473) n=72	6,50 (1,002)	3,68 (0,90, 6,46)	**0,0096**
Soziale Funktionsfähigkeit Score						
Placebo (N=80)	47,81 (8,577) n=80	48,94 (9,541) n=71	1,48 (9,337) n=71	1,00 (0,891)		
37,5 mg JZP-110 (N=39)	47,96 (7,983) n=39	51,75 (8,491) n=35	2,87 (6,691) n=35	3,41 (1,283)	2,41 (-0,66, 5,49)	0,1237
75 mg JZP-110 (N=42)	48,27 (9,918) n=42	51,93 (7,498) n=38	3,17 (8,194) n=38	3,50 (1,230)	2,50 (-0,49, 5,49)	0,1006
150 mg JZP-110 (N=80)	48,57 (8,793) n=80	52,54 (8,517) n=72	4,18 (9,446) n=72	4,26 (0,891)	3,27 (0,79, 5,75)	**0,0100**
Emotionale Rollenfunktion Score						
Placebo (N=80)	50,64 (8,099) n=80	50,92 (9,192) n=71	0,34 (10,078) n=71	0,69 (0,902)		
37,5 mg JZP-110 (N=39)	48,04 (10,608) n=39	51,99 (7,497) n=35	2,98 (9,372) n=35	2,41 (1,294)	1,72 (-1,38, 4,83)	0,2756
75 mg JZP-110 (N=42)	48,63 (10,598) n=42	51,13 (8,556) n=38	1,83 (9,466) n=38	1,42 (1,240)	0,72 (-2,29, 3,74)	0,6372

150 mg JZP-110 (N=80)	49,29 (9,137) n=80	52,11 (7,346) n=72	2,81 (10,432) n=72	2,61 (0,899)	1,92 (-0,59, 4,43)	0,1327
Mentale Gesundheit Score						
Placebo (N=80)	51,72 (7,303) n=80	52,78 (8,643) n=71	1,22 (7,184) n=71	0,55 (0,773)		
37,5 mg JZP-110 (N=39)	53,42 (6,829) n=39	54,31 (7,635) n=35	0,45 (5,513) n=35	1,34 (1,119	0,79 (-1,89, 3,47)	0,5619
75 mg JZP-110 (N=42)	52,11 (7,670) n=42	54,86 (5,794) n=38	1,86 (5,471) n=38	2,19 (1,070)	1,64 (-0,96, 4,24)	0,2148
150 mg JZP-110 (N=80)	51,29 (6,959) n=80	52,69 (7,184) n=72	1,35 (8,131) n=72	0,94 (0,775)	0,39 (-1,76, 2,54)	0,7214
Physiologische Komponenten Zusammenfassung (PCS)						
Placebo (N=80)	45,19 (8,073) n=80	47,26 (8,516) n=71	2,35 (6,080) n=71	2,15 (0,730)		
37,5 mg JZP-110 (N=39)	44,30 (8,716) n=39	47,07 (8,985) n=35	2,79 (7,052) n=35	2,37 (1,059)	0,23 (-2,31, 2,76)	0,8608
75 mg JZP-110 (N=42)	47,18 (9,244) n=42	48,61 (7,413) n=38	1,88 (7,543) n=38	2,15 (1,015)	0,00 (-2,46, 2,46)	0,9998
150 mg JZP-110 (N=80)	45,91 (8,219) n=80	49,27 (8,306) n=72	3,10 (6,568) n=72	3,18 (0,734)	1,04 (-1,00, 3,08)	0,3175
Mentale Komponenten Zusammenfassung (MCS)						
Placebo (N=80)	50,68 (8,275) n=80	51,43 (9,566) n=71	0,96 (9,096) n=71	0,57 (0,841)		
37,5 mg JZP-110 (N=39)	51,38 (8,447) n=39	54,46 (8,051) n=35	2,13 (6,775) n=35	3,07 (1,214)	2,50 (-0,41, 5,41)	0,0915
75 mg JZP-110 (N=42)	49,75 (9,092) n=42	54,08 (7,336) n=38	3,39 (7,774) n=38	3,34 (1,161)	2,76 (-0,06, 5,59)	0,0549
150 mg JZP-110 (N=80)	50,04 (7,971) n=80	53,18 (7,523) n=72	3,27 (7,765) n=72	2,90 (0,841)	2,33 (-0,01, 4,67)	0,0514

[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. 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: 14-003 Zusatzanalysen Tabelle 14.2.7.1a und Tabelle 14.2.7.2a

Zusammenfassung

Insgesamt zeigt sich in der Gesamtpopulation und der Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie sehr ähnliche Ergebnisse. Die MCS- und PCS-Scores verbesserten sich in der Gesamtpopulation dosisabhängig und mit 150 mg JZP-110 wurde eine signifikante Verbesserung gegenüber Placebo erreicht. Dies indiziert eine Verbesserung des gesamten Gesundheitszustandes und der mentalen Gesundheit. In der Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie war die Verbesserung des MCS-Scores numerisch ähnlich, erreichte aber keine statistische Signifikanz.

Die Domänen physiologische Rollenfunktion, soziale Funktionsfähigkeit und Vitalität erweisen sich sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Subpopulation der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie mit der JZP-110 150 mg Dosis als signifikant besser im Vergleich zu Placebo. In der Domäne Vitalität war im Unterschied zur Gesamtpopulation sowohl in der 75 mg JZP-110 als auch in der 150 mg JZP-110 Behandlungsgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied erkennbar.

4.3.1.3.1.7 EuroQol (EQ-5D-5L) – RCT

Tabelle 4-55: Operationalisierung des Endpunktes EuroQol EQ-5D-5L

Studie	Operationalisierung
14-003	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 [70]. Es ist auf ein breites Spektrum von Gesundheitszuständen und Behandlungen anwendbar und bietet ein einfaches beschreibendes Profil und einen einzigen Indexwert für den Gesundheitszustand. Höhere Punktzahlen stehen für eine bessere Lebensqualität. **Untersuchungszeitpunkte** Die Probanden wurden an den Besuchen zur Baseline, Woche 1, 4, 8 und 12 (oder frühzeitiger Abbruch) gebeten, den EQ-5D-5L VAS Fragebogen auszufüllen. **Statistische Analyse** Im CSR wurde die Anzahl und der Prozentsatz der Probanden in den 5 Leveln und den 5 Dimensionen des EQ-5D über die Zeit als Kriterium festgelegt. Es wurde ebenfalls die Anzahl und der Prozentsatz von jeglichen gemeldeten Problemen (Level 2-5) für jede Dimension über die Zeit gemeldet. Weiterhin wurde für die EQ VAS der Mittelwert und die Standardabweichung mit dem 25ten und 75ten Perzentil für die VAS zu Baseline, Woche 1, Woche 4, Woche 8 und Woche 12 festgelegt. Es wurde die Veränderung des mittleren VAS Scores von Baseline zu Woche 1, Woche 4, Woche 8 und Woche 12 ermittelt. Zusätzlich wurde der EQ-5D-5L Index zu Baseline, Woche 1, Woche 4, Woche 8 und Woche 12 ermittelt. Die EQ-5D Dimensions-Endpunkte wurden mit dem Chi-Quadrattest analysiert. Zur Auswertung wurde, wie im finalen SAP festgelegt, das MMRM analog zu dem für die Primäranalyse von ko-primären Endpunkten Änderung der Schlaflatenzzeit mit MWT und Änderung des ESS-Gesamtscore verwendeten MMRM-Modell verwendet. Für die Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie wurden die gleichen Analysen durchgeführt. Diese Analysen werden im Dossier dargestellt.

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

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

Tabelle 4-56: 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
14-003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes EQ-5D-5Lwird 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.

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

Für den Endpunkt EQ-5D-5L werden die folgenden Analysen dargestellt:

1. Gesamtpopulation

- 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)

2. Population Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie

- Veränderung der Anzahl und der Prozentsatz der Probanden in den 5 Leveln und den 5 Dimensionen zu Woche 12 (Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie, mITT-Population)
- Analyse der Änderung des EQ-VAS zu Woche 12 (Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie, mITT-Population)

- Analyse der Änderung des EQ-5D-5L Index zu Woche 12 (Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie, mITT-Population)

1. Gesamtpopulation

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 der Gesamtpopulation ist in Tabelle 4-57 dargestellt. Die Ergebnisse der Primäranalyse der drei JZP-110 Dosisgruppen zeigen im Vergleich zu Placebo minimale numerische Veränderungen in den einzelnen Domänen. Es wurden keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der jeweiligen JZP-110 Dosisgruppe zu Placebo festgestellt.

In der Analyse der Veränderung des EQ-VAS zu Woche 12 JZP-110 vs Placebo zeigte sich ein dosisabhängiger Trend zu einer Verbesserung der Werte (siehe Tabelle 4-59). Mit 37,5 mg JZP-110 betrug die LSM-Differenz zu Placebo 1,0 (95 % KI -2,5, 45), mit 75 mg JZP-110 1,6 (95 % KI -1,8, 5,0) und mit 150 mg JZP-110 2,5 (95 % KI -0,4, 5,3).

Die Analyse der Änderung des EQ-5D-5L Index zu Woche 12 ergab im Vergleich zu Placebo in der Gesamtpopulation eine minimale Verminderung im Score über alle JZP-110 Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-59).

Tabelle 4-57: EQ-5D Dimensionen und Anzahl und Prozentsatz der Patienten in den unterschiedlichen Leveln und jeglichen Leveln (2-5) der Dimensionen in den verschiedenen Behandlungsarmen (mITT-Population)

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=114)	114	80 (70,2)	26 (22,8)	7 (6,1)	1 (0,9)	0	102	73 (71,6)	21 (20,6)	7 (6,9)	1 (1,0)	0	29 (28,4)
37,5 mg JZP-110 (N=56)	56	32 (57,1)	20 (35,7)	3 (5,4)	1 (1,8)	0	49	33 (67,3) 0,5954	11 (22,4) 0,7934	5 (10,2) 0,4772	0 0,4868	0 NE	16 (32,7) 0,5954
75 mg JZP-110 (N=58)	58	40 (69,0)	11 (19,0)	6 (10,3)	1 (1,7)	0	54	36 (66,7) 0,5255	13 (24,1) 0,6159	4 (7,4) 0,8994	1 (1,9) 0,6453	0 NE	18 (33,3) 0,5255
150 mg JZP-110 (N=116)	116	81 (69,8)	21 (18,1)	12 (10,3)	2 (1,7)	0	106	70 (66,0) 0,3896	28 (26,4) 0,3222	8 (7,5) 0,848	0 0,3068	0 NE	36 (34,0) 0,3896
Selbstversorgung													
Placebo (N=114)	114	106 (93,0)	5 (4,4)	3 (2,6)	0	0	102	93 (91,2)	9 (8,8)	0	0	0	9 (8,8)
37,5 mg JZP-110 (N=56)	56	50 (89,3)	6 (10,7)	0	0	0	49	45 (91,8) 0,8923	3 (6,1) 0,5656	1 (2,0) 0,1477	0 NE	0 NE	4 (8,2) 0,8923
75 mg JZP-110 (N=58)	58	55 (94,8)	3 (5,2)	0	0	0	54	50 (92,6) 0,7608	4 (7,4) 0,7608	0 NE	0 NE	0 NE	4 (7,4) 0,7608
150 mg JZP-110 (N=116)	116	106 (91,4)	10 (8,6)	0	0	0	106	99 (93,4) 0,5481	7 (6,6) 0,5481	0 NE	0 NE	0 NE	7 (6,6) 0,5481
Alltägliche Tätigkeiten													
Placebo (N=114)	114	64 (56,1)	33 (28,9)	12 (10,5)	5 (4,4)	0	102	64 (62,7)	27 (26,5)	8 (7,8)	3 (2,9)	0	38 (37,3)
37,5 mg JZP-110 (N=56)	56	26 (46,4)	22 (39,3)	8 (14,3)	0	0	49	28 (57,1) 0,5089	14 (28,6) 0,7858	4 (8,2) 0,9457	3 (6,1) 0,3488	0 NE	21 (42,9) 0,5089

75 mg JZP-110 (N=58)	58	34 (58,6)	17 (29,3)	5 (8,6)	2 (3,4)	0	54	37 (68,5) 0,4727	12 (22,2) 0,5599	5 (9,3) 0,7608	0 0,2032	0 NE	17 (31,5) 0,4727
150 mg JZP-110 (N=116)	116	65 (56,0)	34 (29,3)	13 (11,2)	4 (3,4)	0	106	73 (68,9) 0,3519	28 (26,4) 0,9928	4 (3,8) 0,2083	0 0,0753	1 (0,9) 0,3255	33 (31,1) 0,3519
Schmerzen/Körperliche Beschwerden													
Placebo (N=114)	114	33 (28,9)	53 (46,5)	24 (21,1)	4 (3,5)	0	102	35 (34,3)	47 (46,1)	18 (17,6)	2 (2,0)	0	67 (65,7)
37,5 mg JZP-110 (N=56)	56	18 (32,1)	27 (48,2)	6 (10,7)	5 (8,9)	0	49	15 (30,6) 0,6509	19 (38,8) 0,3970	10 (20,4) 0,6827	5 (10,2) **0,0241**	0 NE	34 (69,4) 0,6509
75 mg JZP-110 (N=58)	58	17 (29,3)	22 (37,9)	19 (32,8)	0	0	54	14 (25,9) 0,2829	27 (50,0) 0,6407	13 (24,1) 0,3385	0 0,3004	0 NE	40 (74,1) 0,2829
150 mg JZP-110 (N=116)	116	36 (31,0)	54 (46,6)	24 (20,7)	2 (1,7)	0	106	38 (35,8) 0,8166	49 (46,2) 0,9829	18 (17,0) 0,8990	1 (0,9) 0,5384	0 NE	68 (64,2) 0,8166
Angst/Depression													
Placebo (N=114)	114	83 (72,8)	27 (23,7)	4 (3,5)	0	0	102	77 (75,5)	20 (19,6)	5 (4,9)	0	0	25 (24,5)
37,5 mg JZP-110 (N=56)	56	42 (75,0)	10 (17,9)	4 (7,1)	0	0	49	38 (77,6) 0,7808	7 (14,3) 0,4243	4 (8,2) 0,4281	0 NE	0 NE	11 (22,4) 0,7808
75 mg JZP-110 (N=58)	58	36 (62,1)	20 (34,5)	2 (3,4)	0	0	54	43 (79,6) 0,5594	11 (20,4) 0,9096	0 0,0982	0 NE	0 NE	11 (20,4) 0,5594
150 mg JZP-110 (N=116)	116	77 (66,4)	30 (25,9)	7 (6,0)	1 (0,9)	1 (0,9)	106	75 (70,8) 0,4415	28 (26,4) 0,2441	3 (2,8) 0,4373	0 NE	0 NE	31 (29,2) 0,4415

[1]Level der Dimensionen: 1=keine Probleme; 2=leichte Probleme; 3=Moderate Probleme; 4=große Probleme; 5=extreme Probleme; 2-5=Probleme jeglicher Art; wenn multiple Level in einer Dimension ausgewählt wurden, wurde diese Dimension als fehlend betrachtet.
[2]Prozentangaben basieren auf n
[3]p-Werte aus Chi²-Test
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. Fett gedruckt = signifikanter Unterschied
Quelle: CSR 14-003 Tabelle 14.2.8

Tabelle 4-58: Werte des EQ VAS zu Baseline, Woche 12 und Veränderung nach Woche 12 zu Baseline (mITT-Population)

Zeitpunkt / Parameter	Placebo (N=114)	37,5 mg JZP-110 (N=56)	75 mg JZP-110 (N=58)	150 mg JZP-110 (N=116)
Baseline				
n	114	56	58	115
Mittelwert (SD)	76,8 (15,77)	77,0 (16,41)	77,9 (13,05)	76,8 (14,81)
25stes Perzentil	70,0	65,0	70,0	70,0
Median (min, max)	80,0	80,0	80,0	80,0
75stes Perzentil	90,0	90,0	87,0	90,0
Woche 12				
n	102	49	54	106
Mittelwert (SD)	78,7 (15,62)	80,1 (16,32)	81,4 (10,74)	81,9 (14,51)
25stes Perzentil	70,0	71,0	75,0	75,0
Median (min, max)	80,0	85,0	82,5	85,0
75stes Perzentil	90,0	92,0	88,0	92,0
Veränderung zu Baseline				
n	102	49	54	105
Mittelwert (SD)	2,6 (11,29)	3,5 (10,76)	4,0 (9,45)	5,1 (10,63)
25stes Perzentil	0,0	-4,0	0,0	0,0
Median	0,0	3,0	2,0	5,0
75stes Perzentil	7,0	5,0	8,0	10,0
Primäranalyse MMRM[a] - JZP-110 vs. Placebo				
LSM (SD)	2,4 (1,03)	3,4 (1,48)	4,0 (1,43)	4,9 (1,02)
LSM Differenz (95% KI)		1,0 (-2,5, 4,5)	1,6 (-1,8, 5,0)	2,5 (-0,4, 5,3)
p-Wert		0,5728	0,3594	0,0866

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

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

Quelle: CSR 14-003 Tabelle 14.2.9.1 und Tabelle 14.2.9.2

Tabelle 4-59: EQ-5D-5L Index zu Baseline, Woche 12 und Veränderung zu Baseline und die Primäranalyse (mITT-Population)

Zeitpunkt / Parameter	**Placebo** (N=114)	**37,5 mg JZP-110** (N=56)	**75 mg JZP-110** (N=58)	**150 mg JZP-110** (N=116)
Baseline				
n	114	56	58	116
Mittelwert (SD)	0,85 (0,108)	0,83 (0,126)	0,84 (0,107)	0,84 (0,105)
25stes Perzentil	0,79	0,78	0,79	0,79
Median	0,85	0,83	0,82	0,83
75stes Perzentil	0,88	0,88	0,88	0,88
Woche 12				
n	102	49	54	106
Mittelwert (SD)	0,86 (0,110)	0,83 (0,137)	0,85 (0,094)	0,86 (0,105)
25stes Perzentil	0,80	0,80	0,79	0,80
Median	0,83	0,83	0,85	0,86
75stes Perzentil	1,00	0,89	0,86	1,00
Veränderung zu Baseline				
n	102	49	54	106
Mittelwert (SD)	0,02 (0,090)	0,01 (0,094)	0,01 (0,088)	0,02 (0,101)
25stes Perzentil	-0,01	-0,01	-0,02	-0,01
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
75stes Perzentil	0,06	0,05	0,07	0,06
Primäranalyse MMRM[a] - JZP-110 vs. Placebo				
LS (SD)	0,02 (0,009)	0,01 (0,012)	0,02 (0,012)	0,03 (0,008)
LS Mittlere Differenz (95% KI)		-0,01 (-0,04, 0,02)	0,00 (-0,03, 0,03)	0,01 (-0,02, 0,03)
p-Wert		0,6524	0,9081	0,5219

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

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

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

Quelle: CSR 14-003 Tabelle 14.2.10.1 und Tabelle 14.2.10.2

2. Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie

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 der Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie ist in Tabelle 4-60 dargestellt. Die Ergebnisse der Primäranalyse der drei JZP-110 Dosisgruppen zeigen analog zur Gesamtpopulation im Vergleich zu Placebo minimale numerische Veränderungen in den einzelnen Domänen. Es wurden keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der jeweiligen JZP-110 Dosisgruppe zu Placebo festgestellt.

In der Analyse der Veränderung des EQ-VAS zu Woche 12 JZP-110 vs Placebo zeigte sich – wie in der Gesamtpopulation - ein dosisabhängiger Trend zu einer Verbesserung der Werte mit den Dosierungen 37,5 mg und 75 mg JZP-110 (siehe Tabelle 4-61). Mit 37,5 mg JZP-110 betrug die LSM-Differenz zu Placebo 0,9 (95 % KI -3,5, 5,3), mit 75 mg JZP-110 2,6 (95 % KI -1,7, 6,9). Mit der 150 mg JZP-110 ergab sich ein signifikanter Unterschied zu Placebo mit einer LSM Differenz von 3,7 (95 % KI -0,4, 5,3, p = 0,0388).

Die Analyse der Änderung des EQ-5D-5L Index zu Woche 12 ergab im Vergleich zu Placebo eine minimale Verminderung im Score über alle JZP-110 Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-62).

Zusammenfassung

In der Behandlungsgruppe mit JZP-110 150 mg wurde eine signifikante Verbesserung gegenüber Placebo des EQ VAS in der Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie festgestellt. Gemessen am EQ VAS zeigt sich hier also eine Verbesserung des gesamten Gesundheitszustandes unter JZP-110 150 mg. In den weiteren Analysen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Solriamfetol und Placebo festgestellt werden.

Tabelle 4-60: EQ-5D Dimensionen und Anzahl und Prozentsatz der Patienten in den unterschiedlichen Leveln und jeglichen Leveln (2-5) der Dimensionen in den verschiedenen Behandlungsarmen (mITT-Population, Population compliant zur OSA-Primärtherapie)

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=80)		55 (68,8)	18 (22,5)	7 (8,8)	0	0	71	48 (67,6)	18 (25,4)	4 (5,6)	1 (1,4)	0	23 (32,4)
37,5 mg JZP-110 (N=39)		22 (56,4)	15 (38,5)	1 (2,6)	1 (2,6)	0	35	24 (68,6) 0,9202	9 (25,7) 0,9679	2 (5,7) 0,9865	0 0,4805	0 NE	11 (31,4) 0,9202
75 mg JZP-110 (N=42)		29 (69,0)	6 (14,3)	6 (14,3)	1 (2,4)	0	38	22 (57,9) 0,3135	11 (28,9) 0,6856	4 (10,5) 0,3506	1 (2,6) 0,6502	0 NE	16 (42,1) 0,3135
150 mg JZP-110 (N=80)		53 (66,3)	18 (22,5)	8 (10,0)	1 (1,3)	0	73	46 (63,0) 0,5628	22 (30,1) 0,5216	5 (6,8) 0,7632	0 0,3089	0 NE	27 (37,0) 0,5628
Selbstversorgung													
Placebo (N=80)	80	73 (91,3)	5 (6,3)	2 (2,5)	0	0	71	63 (88,7)	8 (11,3)	0	0	0	8 (11,3)
37,5 mg JZP-110 (N=39)	39	36 (92,3)	3 (7,7)	0	0	0	35	33 (94,3) 0,3576	2 (5,7) 0,3576	0 NE	0 NE	0 NE	2 (5,7) 0,3576
75 mg JZP-110 (N=42)	42	40 (95,2)	2 (4,8)	0	0	0	38	35 (92,1) 0,5775	3 (7,9) 0,5775	0 NE	0 NE	0 NE	3 (7,9) 0,5775
150 mg JZP-110 (N=80)	80	71 (88,8)	9 (11,3)	0	0	0	73	66 (90,4) 0,7417	7 (9,6) 0,7417	0 NE	0 NE	0 NE	7 (9,6) 0,7417
Alltägliche Tätigkeiten													
Placebo (N=80)	80	40 (50,0)	28 (35,0)	8 (10,0)	4 (5,0)	0	71	41 (57,7)	22 (31,0)	6 (8,5)	2 (2,8)	0	30 (42,3)
37,5 mg JZP-110 (N=39)	39	16 (41,0)	18 (46,2)	5 (12,8)	0	0	35	19 (54,3) 0,7353	11 (31,4) 0,9631	3 (8,6) 0,9833	2 (5,7) 0,4616	0 NE	16 (45,7) 0,7353
75 mg JZP-110 (N=42)	42	28 (66,7)	8 (19,0)	4 (9,5)	2 (4,8)	0	38	26 (68,4) 0,2752	9 (23,7) 0,4207	3 (7,9) 0,9199	0 0,2964	0 NE	12 (31,6) 0,2752

150 mg JZP-110 (N=80)	80	42 (52,5)	25 (31,3)	9 (11,3)	4 (5,0)	0	73	50 (68,5) 0,1813	19 (26,0) 0,5098	3 (4,1) 0,2820	0 0,1487	1 (1,4) 0,3223	23 (31,5) 0,1813
Schmerzen/Körperliche Beschwerden													
Placebo (N=80)	80	21 (26,3)	37 (46,3)	20 (25,0)	2 (2,5)	0	71	22 (31,0)	35 (49,3)	12 (16,9)	2 (2,8)	0	49 (69,0)
37,5 mg JZP-110 (N=39)	39	13 (33,3)	19 (48,7)	4 (10,3)	3 (7,7)	0	35	9 (25,7) 0,5747	15 (42,9) 0,5323	7 (20,0) 0,6957	4 (11,4) 0,0712	0 NE	26 (74,3) 0,5747
75 mg JZP-110 (N=42)	42	14 (33,3)	15 (35,7)	13 (31,0)	0	0	38	10 (26,3) 0,6099	19 (50,0) 0,9441	9 (23,7) 0,3922	0 0,2964	0 NE	28 (73,7) 0,6099
150 mg JZP-110 (N=80)	80	23 (28,8)	38 (47,5)	17 (21,3)	2 (2,5)	0	73	21 (28,8) 0,7712	37 (50,7) 0,8676	14 (19,2) 0,7225	1 (1,4) 0,5433	0 NE	52 (71,2) 0,7712
Angst/Depression													
Placebo (N=80)	80	58 (72,5)	20 (25,0)	2 (2,5)	0	0	71	53 (74,6)	15 (21,1)	3 (4,2)	0	0	18 (25,4)
37,5 mg JZP-110 (N=39)	39	31 (79,5)	6 (15,4)	2 (5,1)	0	0	35	27 (77,1) 0,7789	7 (20,0) 0,8930	1 (2,9) 0,7281	0 NE	0 NE	8 (22,9) 0,7789
75 mg JZP-110 (N=42)	42	26 (61,9)	14 (33,3)	2 (4,8)	0	0	38	31 (81,6) 0,4121	7 (18,4) 0,7373	0 0,1988	0 NE	0 NE	7 (18,4) 0,4121
150 mg JZP-110 (N=80)	80	51 (63,8)	21 (26,3)	7 (8,8)	1 (1,3)	0	73	50 (68,5) 0,4132	20 (27,4) 0,3805	3 (4,1) 0,9723	0 NE	0 NE	23 (31,5) 0,4132

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

Quelle: CSR 14-003 Tabelle 14.2.8

Tabelle 4-61: Werte des EQ VAS zu Baseline, Woche 12 und Veränderung nach Woche 12 zu Baseline (mITT-Population, Population compliant zur OSA-Primärtherapie)

Zeitpunkt / Parameter	**Placebo (N=80)**	**37,5 mg JZP-110 (N=39)**	**75 mg JZP-110 (N=42)**	**150 mg JZP-110 (N=80)**
Baseline				
n	80	39	42	80
Mittelwert (SD)	75,5 (16,31)	77,6 (16,62)	77,6 (13,36)	74,8 (16,00)
25stes Perzentil	70,0	65,0	70,0	70,0
Median (min, max)	80,0	80,0	80,0	80,0
75stes Perzentil	90,0	90,0	90,0	85,5
Woche 12				
n	71	35	38	73
Mittelwert (SD)	76,6 (16,72)	79,7 (17,02)	80,9 (11,21)	80,0 (15,76)
25stes Perzentil	70,0	70,0	75,0	75,0
Median (min, max)	80,0	80,0	83,0	83,0
75stes Perzentil	90,0	92,0	87,0	90,0
Veränderung zu Baseline				
n	71	35	38	73
Mittelwert (SD)	1,9 (11,45)	2,5 (10,42)	4,1 (10,81)	5,6 (12,06)
25stes Perzentil	0,0	-4,0	0,0	0,0
Median	0,0	3,0	1,0	6,0
75stes Perzentil	5,0	5,0	10,0	10,0
Primäranalyse MMRM[a] - JZP-110 vs. Placebo				
LSM (SD)	1,4 (1,27)	2,2 (1,84)	4,0 (1,76)	5,1 (1,27)
LSM Differenz (95% KI)		0,9 (-3,5, 5,3)	2,6 (-1,7, 6,9)	3,7 (0,2, 7,3)
p-Wert		0,6964	0,2350	**0,0388**

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

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

Quelle: CSR 14-003 Tabelle 14.2.9.1 und Tabelle 14.2.9.2

Tabelle 4-62: EQ-5D-5L Index zu Baseline, Woche 12 und Veränderung zu Baseline und die Primäranalyse (mITT-Population, Population compliant zur OSA-Primärtherapie)

Zeitpunkt / Parameter	**Placebo** (N=80)	**37,5 mg JZP-110** (N=39)	**75 mg JZP-110** (N=42)	**150 mg JZP-110** (N=80)
Baseline				
n	80	39	42	80
Mittelwert (SD)	0,84 (0,102)	0,83 (0,118)	0,85 (0,112)	0,83 (0,107)
25stes Perzentil	0,78	0,78	0,79	0,79
Median	0,83	0,83	0,82	0,82
75stes Perzentil	0,86	0,89	1,00	0,86
Woche 12				
n	71	35	38	73
Mittelwert (SD)	0,85 (0,109)	0,83 (0,126)	0,85 (0,092)	0,85 (0,109)
25stes Perzentil	0,80	0,80	0,79	0,79
Median	0,83	0,83	0,83	0,85
75stes Perzentil	1,00	0,88	0,86	0,88
Veränderung zu Baseline				
n	71	35	38	73
Mittelwert (SD)	0,02 (0,097)	0,00 (0,093)	0,00 (0,097)	0,02 (0,098)
25stes Perzentil	-0,03	-0,03	-0,03	-0,01
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
75stes Perzentil	0,09	0,03	0,06	0,06
Primäranalyse MMRM[a] - JZP-110 vs. Placebo				
LS (SD)	0,02 (0,009)	0,01 (0,012)	0,02 (0,012)	0,03 (0,008)
LS Mittlere Differenz (95% KI)		-0,01 (-0,04, 0,02)	0,00 (-0,03, 0,03)	0,01 (-0,02, 0,03)
p-Wert		0,6524	0,9081	0,5219

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

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

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

Quelle: CSR 14-003 Tabelle 14.2.10.1 und Tabelle 14.2.10.2

4.3.1.3.1.8 Nutzung der OSA-Primärtherapie (ergänzend) – RCT

Tabelle 4-63: Operationalisierung des Endpunktes Nutzung der OSA-Primärtherapie

Studie	Operationalisierung
14-003	Die primäre OSA-Therapie wurde definiert als Anwendung von PAP, oraler Drucktherapie, einer UPS oder eines Stimulators der oberen Atemwege. Bei Probanden, die angaben, eine primäre OSA-Therapie zu verwenden, wurden Informationen darüber erhoben, ob sie ihr Gerät jede Nacht verwendeten und dazu die Dauer der nächtlichen Anwendung aus der Speicherkarte bei jedem Klinikbesuch ab dem Screening und bis zum Abschlussbesuch in Woche 12 extrahiert. Probanden, die berichteten, ein Gerät zu verwenden, für das keine Nutzungsdaten abgerufen werden konnten, zeichneten ihre primäre OSA-Therapie Nutzung und die geschätzte Dauer der Nutzung (mehr als die Hälfte der Nacht, weniger als die Hälfte der Nacht, oder weiß nicht) auf täglicher Basis vom Screening und bis zum Abschlussbesuch in Woche 12 auf. Probanden, die beim Screening angaben, keine primäre OSA-Therapie zu verwenden, wurden gebeten, zu bestätigen, dass sie weiterhin keine primäre OSA-Therapie anwenden. Das Studienpersonal überprüfte die Informationen, die jeder Proband bezüglich seiner primären OSA Therapie zur Verfügung gestellt hatte, und besprach sie bei jedem telefonischen Kontakt mit dem Probanden. Eine stabile Anwendung einer primären OSA-Therapie war definiert als eine Veränderung von < 30% der Anzahl der Nächte pro Woche. Die Probanden wurden ermutigt, ihre derzeitige primäre OSA-Therapie während der gesamten Studie auf demselben Niveau beizubehalten. **Untersuchungszeitpunkte** Die Probanden stellten die aufgezeichneten Daten zur Nutzung (auslesbarer Chip oder Aufzeichnung der Nutzungszeit) an jeder Studienvisite zur Verfügung. Die Informationen, die der Proband zur Nutzungszeit der OSA Therapie an jeder Studienvisite zur Verfügung stellte, wurden vom Studienpersonal überprüft. Die Probanden wurden zum Screening, zum Baseline-Besuch und jeder Woche der Behandlungsphase telefonisch kontaktiert und die Daten zur Nutzung besprochen. **Statistische Analyse** Im CSR wurde die Veränderung der Häufigkeit der Anwendung der primären OSA-Therapie von Baseline zu jedem nachfolgenden Analysezeitraum (d. h. Wochen 1-4, 5-8 und 9-12) als exploratives Zielkriterium festgelegt. Der Einsatz der primären OSA-Therapie wurde nach Analysezeitraum zusammengefasst. Die Dauer des Analysezeitraums ist wie unten definiert: • Baseline-Periode sind die Tage vor dem Tag der ersten Dosis • Wochen 1 - 4 Zeitraum ist vom Tag der ersten Dosis bis zum Ende des Tags der Visite der Woche 4 • Wochen 5 - 8 Zeitraum ist vom Tag nach dem Besuch der Woche 4 bis zum Ende des Tags der Visite der Woche 8 • Wochen 9 - 12 Zeitraum ist vom Tag nach dem Besuch der Woche 8 bis zum Ende des Tags der Visite der Woche 12 Wenn die Nutzungsdaten der primären OSA-Therapie eines Probanden fehlten, wurden die fehlenden täglichen Daten mit der LOCF-Methode innerhalb des Zeitraums bis zum frühzeitigen Abbruch-Datum oder dem Datum des Endes dieses Zeitraums, je nachdem, was zuerst eintrat, imputiert. Ansonsten wurden fehlende Daten nicht imputiert. Die Variablen, die für jeden Analysezeitraum nach Behandlungsgruppen zusammengefasst wurden, enthalten: • Prozentualer Anteil der Nächte, in denen die Probanden die primäre OSA-Therapie zu Baseline und allen Analysezeiträume nach der Baseline nutzte • Veränderung des Prozentsatzes der Nächte, in denen die primäre OSA-Therapie eingesetzt wird, von der Baseline zu jedem Analysezeitraum nach der Baseline

Die Veränderung des Prozentsatzes der Nächte, in denen die primäre OSA-Therapie eingesetzt wurde, von der Baseline bis zu jedem Analysezeitraum nach der Baseline, wurde mit einem Wilcoxon-Rank-Summentest analysiert, um die einzelnen Behandlungsgruppe mit Placebo und der Kombination JZP-110 mit Placebo verglichen.

Darüber hinaus werden die folgenden explorativen zusammenfassenden Analysen durchgeführt:

Für Probanden, die elektronisch abrufbare Daten haben:

- Die durchschnittliche Anzahl der Stunden, die ein Proband das OSA-Gerät pro Nacht in jedem Analysezeitraum verwendet hat, wird berechnet als:
  - Gesamtzahl der Stunden, die ein Proband das OSA-Gerät in einem Zeitraum benutzt hat/ Gesamtzahl der Nächte, in denen der Proband das OSA-Gerät in diesem Zeitraum benutzt hat. Die Nächte, in denen der Proband das OSA-Gerät nicht benutzt hat, werden nicht in die Berechnung einbezogen.
- Für Probanden, die keine elektronisch abrufbaren Daten haben:
  - Prozentsatz der Nächte, in denen der Proband ein OSA-Gerät mehr als die Hälfte der Nacht benutzt hat
  - Prozentualer Anteil der Nächte, in denen die Probanden ein OSA-Gerät weniger als die Hälfte der Nacht benutzt haben
  - Prozentsatz der Nächte, in denen die Probanden ein OSA-Gerät mit unbekannter Dauer verwendet haben

Für die Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie wurden die Analysen dieses explorativen Endpunktes im CSR nicht präspezifiziert. Die Analysen der compliant-Population wurden post-hoc entsprechend SAP durchgeführt und werden im Dossier dargestellt.

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

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

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Nutzung der OSA-Primärtherapie 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**
14-003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Nutzung der OSA-Primärtherapie 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. Die durchgeführte post-hoc Auswertung der Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie erfolgte entsprechend der im SAP dargelegten statistischen Analysen für die Gesamtpopulation.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Nutzung der OSA-Primärtherapie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Bei diesem Endpunkt handelt es sich per Definition nicht um einen direkt patientenrelevanten Endpunkt. Da die Nutzung der OSA-Primärtherapie klinisch relevant ist, wird der Endpunkt ergänzend dargestellt, jedoch nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Für den Endpunkt Nutzung der OSA-Primärtherapie werden die folgenden Analysen dargestellt:

1. Gesamtpopulation

- Prozentualer Anteil der Nächte, in denen Patienten die primäre OSA-Therapie nutzten (mITT-Population)
- Durchschnittliche Anzahl der Stunden, in denen die Probanden das OSA-Gerät pro Nacht verwendeten (mITT-Population)
- Prozentsatz der Nächte, in denen die Probanden das OSA-Gerät mehr als die Hälfte der Nacht verwendeten (mITT-Population)

2. Population Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie

- Prozentualer Anteil der Nächte, in denen Patienten die primäre OSA-Therapie nutzten (mITT-Population, Population compliant zur OSA-Primärtherapie)
- Durchschnittliche Anzahl der Stunden, in denen die Probanden das OSA-Gerät pro Nacht verwendeten (mITT-Population, Population compliant zur OSA-Primärtherapie)
- Prozentsatz der Nächte, in denen die Probanden das OSA-Gerät mehr als die Hälfte der Nacht verwendeten (mITT-Population, Population compliant zur OSA-Primärtherapie)

1. Gesamtpopulation

In Tabelle 4-65 ist die Zusammenfassung der Auswertung zur Nutzung der OSA-Primärtherapie der Gesamtpopulation (mITT-Population) dargestellt. Es werden die beobachteten Werte zu Baseline und zum Analysezeitraum Woche 9-12 sowie die Veränderung vom Ausgangswert präsentiert.

Die Auswertung zum prozentualen Anteil der Nächte mit Nutzung der OSA-Primärtherapie ergab, dass die Probanden die Therapie zu Baseline in einem hohen Anteil der Nächte nutzen. In der Placebo-Gruppe betrug der Anteil im Mittel 88,78 % (SD 20,16), in der 37,5 mg JZP-110 Gruppe 90,84 % (SD 19,26), im Studienarm 75 mg JZP-110 92,21 % (SD 16,61) und im Studienarm 150 mg JZP-110 87,41 % (SD 21,29). Zu Woche 9-12 veränderte sich die Nutzungszeit in den einzelnen Gruppen kaum und blieb auf hohem Niveau (89,12 % - 92,08 %). Im Vergleich der JZP-110 Behandlungsgruppen zu Placebo zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Anteils der Nächte mit Nutzung der Primärtherapie. Dies gilt ebenso für die Wochen 1-4 und 5-8 (nicht dargestellt).

Die durchschnittliche Anzahl der Stunden, in denen die Probanden das OSA-Gerät pro Nacht verwendeten (Std./Nacht) wurde für Probanden mit elektronisch abrufbaren Daten vorgenommen. Für Probanden, die über keine elektronisch abrufbaren Daten verfügten, wurde der Prozentsatz der Nächte, in denen das OSA-Gerät mehr als die Hälfte der Nacht genutzt wurde, ausgewertet.

Zu Baseline betrug die durchschnittliche Nutzungszeit bei Probanden mit elektronisch abrufbaren Daten in allen Behandlungsgruppen mehr als 6 h/Nacht. In der Placebo-Gruppe wurde eine Nutzungszeit von im Mittel 6,63 h/Nacht (SD 1,14) berichtet. In den JZP-110 Behandlungsgruppen lag diese in der 37,5 mg JZP-110 Gruppe bei 6,30 h/Nacht (SD 1,54), in der 75 mg JZP-110 bei 7,2 h/Nacht (SD 1,73) und in der 150 mg JZP-110 Gruppe bei 6,56 h/Nacht (SD 1,51). Zu Woche 9-12 ergaben sich auch hier kaum Änderungen der Nutzungszeit mit einer Veränderung um -0,28 h/Nacht (SD 0,90) in der Placebo Gruppe, -0,37 h/Nacht (SD 1,56) in der 37,5 mg JZP-110 Gruppe, -0,32 h/Nacht (SD 1,56) in der 75 mg JZP-110 Gruppe und -0,13 h/Nacht (0,95) in der 150 mg JZP-110 Gruppe. Kaum eine Veränderung der durchschnittlichen Nutzungszeit pro Nacht wurde ebenso für die Wochen 1-4 und 5-8 berichtet (nicht dargestellt).

Für Probanden, die keine elektronisch auslesbaren Daten zur Verfügung hatten, wurde zu Baseline ein hoher Prozentsatz der Nutzung des OSA-Gerätes in mehr als der Hälfte der Nacht berichtet. Der Anteil mit Nutzung in mehr als der Hälfte der Nacht betrug in der Placebo-Gruppe im Mittel 93,15 % (SD 19,42), in der 37,5 mg JZP-110 Gruppe 92,93 % (SD 23,42), in der 75 mg JZP-110 Gruppe 88,32 % (SD 31,37) und in der 150 mg JZP-110 Gruppe 87,19 % (SD 31,02). Zu Woche 9-12 war der Anteil der Probanden mit einer Nutzungszeit mehr als die Hälfte der Nacht weiterhin hoch und veränderte sich mit 2,71 % (SD 19,38) in der Placebo Gruppe, 1,96 % (SD 7,16) in der 37,5 mg JZP-110 Gruppe, 6,16 % (SD 23,46) in der 75 mg JZP-110 Gruppe und 2,08 % (SD 12,17) in der 150 mg JZP-110 Gruppe kaum im Vergleich zu Baseline. Dies gilt ebenso für die Wochen 1-4 und 5-8 (nicht dargestellt).

Aus den Daten zur durchschnittlichen Nutzungszeit und des prozentualen Anteils der Nächte mit Nutzung einer OSA-Primärtherapie kann für die Gesamtpopulation eine stabile Nutzung der Primärtherapie geschlussfolgert werden. Die Behandlung mit Solriamfetol beeinflusste die Nutzung der OSA-Primärtherapie nicht. Die Probanden nutzten ihre Therapie im Durchschnitt in einem hohen Anteil von 87 – 92 % der Nächte mit 6-7 h / Nacht während der Studie.

Tabelle 4-65: Einsatz der primären OSA-Therapie: Zusammenfassung der beobachteten Werte und Veränderung vom Ausgangswert nach Analysezeitraum (mITT-Population)

Parameter Visite	**Placebo (N = 114)**		**37,5 mg JZP-110 (N=56)**		**75 mg JZP-110 (N=58)**		**150 mg JZP-110 (N=116)**	
	n	**Mittelwert (SD)**	**n**	**Mittelwert (SD)**	**n**	**Mittelwert (SD)**	**n**	**Mittelwert (SD)**
Anteil der Nächte mit Nutzung der OSA-Primärtherapie (%)								
Baseline	81	88,78 (20,161)	46	90,84 (19,257)	40	92,21 (16,605)	88	87,41 (21,258)
Woche 9-12	73	89,12 (21,608)	41	89,69 (21,050)	40	92,08 (19,383)	82	89,83 (19,944)
Veränderung	69	0,76 (12,070)	40	-0,74 (9,601)	36	2,08 (16,202)	80	0,83 (11,282)
p-Wert				0,2648		0,8420		0,8768
Durchschnittliche Anzahl der Stunden mit Nutzung der OSA-Primärtherapie pro Nacht (h/Nacht)[a]								
Baseline	53	6,63 (1,137)	26	6,30 (1,536)	22	7,02 (1,733)	60	6,56 (1,509)
Woche 9-12	47	6,42 (1,541)	24	5,93 (1,686)	18	6,75 (0,715)	54	6,55 (1,273)
Veränderung	43	-0,28 (0,903)	23	-0,37 (1,563)	17	-0,32 (1,561)	54	-0,13 (0,953)
Prozentsatz der Nächte mit Nutzung der OSA-Primärtherapie mehr als die Hälfte der Nacht (%)[b]								
Baseline	28	93,15 (19,418)	20	92,93 (23,421)	19	88,32 (31,370)	28	87,19 (31,016)
Woche 9-12	27	95,71 (12,699)	17	93,65 (24,210)	22	91,94 (22,739)	28	86,97 (32,130)
Veränderung	24	2,71 (19,378)	17	1,96 (7,157)	18	6,16 (23,485)	26	2,08 (12,168)

Hinweis: Die "Last observation carried forward"-Methode wurde verwendet, wenn die primäre OSA-Therapie des Probanden im entsprechenden Zeitraum fehlte. Fehlende tägliche Daten wurden durch Fortschreibung der letzten nicht fehlenden Beobachtung bis zum Datum des vorzeitigen Abbruchbesuchs oder dem Datum des Endes der Analyseperiode, je nachdem was früher eintrat, imputiert. Nur Probanden mit einem nicht fehlenden OSA-Tagebuch wurden zusammengefasst. Der p-Wert basiert auf einem Wilcoxon-Mann-Whitney Test.

[a] Für Probanden, die elektronisch abrufbare Daten hatten.

[b] Für Probanden, die über keine elektronisch abrufbaren Daten verfügten.

OSA = obstruktive Schlafapnoe; SD = Standardabweichung;

Quelle: CSR 14-003 Tabelle 14.2.12.1 und Tabelle 14.2.12.2

2. Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie

In Tabelle 4-66 ist die Zusammenfassung der Auswertung zur Nutzung der OSA-Primärtherapie in der Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie (mITT-Population) dargestellt. Es werden die beobachteten Werte zu Baseline und zum Analysezeitraum Woche 9-12 sowie die Veränderung vom Ausgangswert präsentiert.

Die Auswertung zum prozentualen Anteil der Nächte mit Nutzung der OSA-Primärtherapie ergab, dass die Probanden die Therapie zu Baseline im Vergleich zur Gesamtpopulation in einem höheren Anteil der Nächte nutzen. In der Placebo-Gruppe betrug der Anteil im Mittel 93,98 % (SD 11,13), in der 37,5 mg JZP-110 Gruppe 98,05 % (SD 3,77), im Studienarm 75 mg JZP-110 94,86 % (SD 13,7) und im Studienarm 150 mg JZP-110 93,49 % (SD 10,37). Zu Woche 9-12 veränderte sich die Nutzungszeit in den einzelnen Gruppen kaum und blieb auf hohem Niveau (94,15 % - 96,92 %). Im Vergleich der JZP-110 Behandlungsgruppen zu Placebo zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Anteils der Nächte mit Nutzung der Primärtherapie. Dies gilt ebenso für die Wochen 1-4 und 5-8 (nicht dargestellt).

Die durchschnittliche Anzahl der Stunden, in denen die Probanden das OSA-Gerät pro Nacht verwendeten (Std./Nacht) wurde in dieser Teilpopulation ebenso für Probanden mit elektronisch abrufbaren Daten vorgenommen. Für Probanden, die über keine elektronisch abrufbaren Daten verfügten, wurde der Prozentsatz der Nächte, in denen das OSA-Gerät mehr als die Hälfte der Nacht genutzt wurde, ausgewertet.

Zu Baseline betrug die durchschnittliche Nutzungszeit bei Probanden mit elektronisch abrufbaren Daten in allen Behandlungsgruppen mehr als 6,5 h/Nacht. In der Placebo-Gruppe wurde eine Nutzungszeit von im Mittel 6,78 h/Nacht (SD 0,98) berichtet. In den JZP-110 Behandlungsgruppen lag diese in der 37,5 mg JZP-110 Gruppe bei 6,78 h/Nacht (SD 1,30), in der 75 mg JZP-110 bei 7,25 h/Nacht (SD 1,65) und in der 150 mg JZP-110 Gruppe bei 6,85 h/Nacht (SD 1,22). Zu Woche 9-12 ergaben sich auch hier kaum Änderungen der Nutzungszeit mit einer Veränderung um -0,28 h/Nacht (SD 0,88) in der Placebo Gruppe, -0,36 h/Nacht (SD 1,64) in der 37,5 mg JZP-110 Gruppe, -0,38 h/Nacht (SD 1,59) in der 75 mg JZP-110 Gruppe und -0,15 h/Nacht (0,92) in der 150 mg JZP-110 Gruppe. Kaum eine Veränderung der durchschnittlichen Nutzungszeit pro Nacht wurde ebenso für die Wochen 1-4 und 5-8 berichtet (nicht dargestellt)

Für Probanden, die keine elektronisch auslesbaren Daten zur Verfügung hatten, wurde zu Baseline ein hoher Prozentsatz der Nutzung des OSA-Gerätes in mehr als der Hälfte der Nacht in der Teilpopulation der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie berichtet. Der Anteil mit Nutzung in mehr als der Hälfte der Nacht betrug in der Placebo-Gruppe im Mittel 94,12 % (SD 18,47), in der 37,5 mg JZP-110 Gruppe 97,82 % (SD 8,60), in der 75 mg JZP-110 Gruppe 98,71 % (SD 4,16) und in der 150 mg JZP-110 Gruppe 99,28 % (SD 2,64). Zu Woche 9-12 war der Anteil der Probanden mit einer Nutzungszeit mehr als die Hälfte der Nacht weiterhin hoch und veränderte sich mit 3,19 % (SD 18,74) in der Placebo Gruppe, 2,08 % (SD 7,37) in der 37,5 mg JZP-110 Gruppe, 0,68 % (SD 1,85) in der 75 mg JZP-110 Gruppe und 0,57 %

(SD 1,86) in der 150 mg JZP-110 Gruppe kaum im Vergleich zu Baseline. Dies gilt ebenso für die Wochen 1-4 und 5-8 (nicht dargestellt).

Aus den Daten zur durchschnittlichen Nutzungszeit und des prozentualen Anteils der Nächte mit Nutzung einer OSA-Primärtherapie kann für die Population der Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie im Vergleich zur Gesamtpopulation ebenso eine stabile Nutzung der Primärtherapie, mit einer noch höheren Nutzungszeit geschlussfolgert werden. Dies ergibt sich aus den Einschlusskriterien für diese stratifizierte Teilpopulation, welche eine stabile Nutzung der OSA-Primärtherapie in mindestens 70 % der Nächte mit 4 h/Nacht fordern. Die Probanden übertreffen diese Kriterien im Durchschnitt; Es wird eine Nutzung der Primärtherapie im Durchschnitt in einem hohen Anteil von 94 - 98 % der Nächte mit 6,5-7 h / Nacht während der Studie 14-003 berichtet. Die Behandlung mit Solriamfetol beeinflusste die Nutzung der OSA-Primärtherapie in dieser Teilpopulation ebenso nicht.

Zusammenfassung

In der Gesamtschau bestätigen die Daten zur Nutzung der OSA-Primärtherapie, dass die Probanden in der Gesamtpopulation und der Teilpopulation der Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie eine stabile Nutzung der Primärtherapie aufweisen. Die Behandlung mit Solriamfetol beeinflusste die Nutzung der OSA-Primärtherapie jeweils nicht.

Entsprechend der Einschlusskriterien für die stratifizierte Teilpopulation der compliant Anwender der OSA-Primärtherapie mit einer Nutzung von mind. 4 h/Nacht in mind. 70 % der Nächte ist die Compliance zur Primärtherapie in dieser Teilpopulation höher als in der Gesamtpopulation. Die Probanden übertreffen diese Kriterien im Durchschnitt sogar; Es wird eine durchschnittliche Nutzung der Primärtherapie in einem hohen Anteil von 94 - 98 % der Nächte mit 6,5-7 h / Nacht während der Studie 14-003 berichtet.

Tabelle 4-66: Einsatz der primären OSA-Therapie: Zusammenfassung der beobachteten Werte und Veränderung vom Ausgangswert nach Analysezeitraum (OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie, mITT-Population)

Parameter Visite	**Placebo (N = 80)**		**37,5 mg JZP-110 (N=39)**		**75 mg JZP-110 (N=42)**		**150 mg JZP-110 (N=80)**	
	n	**Mittelwert (SD)**	**n**	**Mittelwert (SD)**	**n**	**Mittelwert (SD)**	**n**	**Mittelwert (SD)**
Anteil der Nächte mit Nutzung der Primärtherapie (%)								
Baseline	73	93,98 (11,133)	38	98,05 (3,771)	37	94,86 (13,701)	75	93,49 (10,374)
Woche 9-12	65	94,68 (13,305)	34	96,92 (7,011)	36	95,32 (12,666)	71	94,15 (11,956
Veränderung	62	0,04 (9,759)	34	-1,09 (6,304)	33	3,09 (15,303)	69	0,59 (8,011)
p-Wert				0,5783		0,1726		0,2381
Durchschnittliche Anzahl der Stunden mit Nutzung der Primärtherapie pro Nacht (h/Nacht)[a]								
Baseline	48	6,78 (0,982)	19	6,78 (1,298)	20	7,25 (1,647)	52	6,85 (1,224)
Woche 9-12	42	6,60 (1,471)	18	6,45 (1,376)	17	6,80 (0,701)	48	6,65 (1,276)
Veränderung	39	-0,28 (0,882)	18	-0,36 (1,636)	16	-0,38 (1,591)	48	-0,15 (0,919)
Prozentsatz der Nächte, in denen die Probanden die Primärtherapie mehr als die Hälfte der Nacht verwendeten (%)[b]								
Baseline	25	94,32 (18,473)	19	97,82 (8,599)	17	98,71 (4,162)	23	99,28 (2,635)
Woche 9-12	24	97,35 (12,238)	16	99,50 (2,000)	19	95,93 (10,470)	23	97,18 (10,541)
Veränderung	21	3,19 (18,737)	16	2,08 (7,374)	16	0,68 (1,848)	21	0,57 (1,862)

Hinweis: Die "Last observation carried forward"-Methode wurde verwendet, wenn die primäre OSA-Therapie des Probanden im entsprechenden Zeitraum fehlte. Fehlende tägliche Daten wurden durch Fortschreibung der letzten nicht fehlenden Beobachtung bis zum Datum des vorzeitigen Abbruchbesuchs oder dem Datum des Endes der Analyseperiode, je nachdem was früher eintrat, imputiert. Nur Probanden mit einem nicht fehlenden OSA-Tagebuch wurden zusammengefasst. Der p-Wert basiert auf einem Wilcoxon-Mann-Whitney Test.

[a] Für Probanden, die elektronisch abrufbare Daten hatten.

[b] Für Probanden, die über keine elektronisch abrufbaren Daten verfügten.

NA = nicht anwendbar; OSA = obstruktive Schlafapnoe; SD = Standardabweichung;

Quelle: Zusatzanalysen 14-003 Tabelle 14.2.12.1a und Tabelle 14.2.12.2a

4.3.1.3.1.9 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-67: Operationalisierung des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
14-003	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. Ein 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. Unerwünschte Ereignisse umfassen, sind aber nicht beschränkt auf: (1) eine Verschlechterung oder Änderung der Art, des Schweregrads oder der Häufigkeit von Zuständen, die zu Beginn der Studie vorhanden waren; (2) eine Verschlechterung des Probanden aufgrund einer Grunderkrankung; (3) eine interkurrente Erkrankung; (4) eine Arzneimittelinteraktion; und/oder (5) abnorme klinisch signifikante Laborwerte. Symptome der Grunderkrankung OSA werden nicht als unerwünschte Ereignisse betrachtet. Es sei denn, es liegt eine Verschlimmerung der Symptome gegenüber dem Ausgangswert vor. Während der Studie galten klinisch signifikante unerwünschte Veränderungen bei EKGs, Routinelabortests und körperlichen Untersuchungen als UEs. Jede Probandenbeschwerde, die mit einem solchen abnormalen Befund einhergeht, wird ebenfalls als AE gemeldet. Alle UE, unabhängig davon, ob sie vom Prüfer beobachtet, vom Probanden berichtet, aus Laborbefunden ermittelt oder auf andere Weise festgestellt wurden, wurden auf dem UE-Case Report Form (CRF) festgehalten, wobei jede einzelne UE als separater Eintrag auf dem UE-CRF aufzuführen war. Die Probanden wurden in allgemeiner Weise befragt, ohne nach dem Auftreten eines bestimmten Symptoms zu fragen. Der Prüfarzt versuchte, anhand von Anzeichen, Symptomen und/oder anderen klinischen Informationen eine Diagnose des Ereignisses zu erstellen. In solchen Fällen wurde die Diagnose, nicht die einzelnen Anzeichen/Symptome, als UE dokumentiert. Nach der Befragung und Bewertung wurden alle UE, unabhängig davon, ob der Prüfer einen Zusammenhang mit dem Studienmedikament oder dem Verfahren vermutete, in den Krankenakten des Probanden und auf dem UE-CRF dokumentiert. Jede UE wurde nach Dauer, Schwere, Schweregrad und kausalem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat oder dem Verfahren bewertet (wie in den folgenden Abschnitten beschrieben). Unerwünschte Ereignisse wurden vom Prüfarzt wie unten definiert als mild, moderat oder schwer eingestuft. Wenn sich der Schweregrad der UE im Laufe der Zeit änderte, wurde die Änderung des Schweregrads auf dem UE-CRF als neues UE aufgezeichnet, und das ursprüngliche UE wurde beendet, als das neue UE begann. <u>Intensität:</u> Mild: Das/die Symptom(e) ist/sind für den Probanden kaum spürbar oder bereitet/en dem Probanden kein Unbehagen; beeinflusst nicht die Leistung oder das Funktionieren; ein verschreibungspflichtiges Medikament ist normalerweise nicht zur Linderung des/der Symptoms/Symptome erforderlich, kann aber gegeben werden Moderat: Symptom(e) von ausreichendem Schweregrad, so dass sich der Betroffene unwohl fühlt; die Durchführung täglicher Aktivitäten wird beeinflusst; eine Behandlung des/der Symptome(s) kann erforderlich sein. Schwer: Das/die Symptom(e) verursacht/verursachen starke Beschwerden; das/die Symptom(e) macht/machen den Probanden arbeitsunfähig oder beeinträchtigt/beeinträchtigen sein tägliches

Leben erheblich; das/die Symptom(e) können behandelt und/oder der Proband ins Krankenhaus eingewiesen werden.

Kausalität:

Die Beziehung oder Assoziation des Studienmedikaments oder des Verfahrens bei der Verursachung oder dem Beitrag zur UE wurde anhand der folgenden Klassifizierung und Kriterien charakterisiert:

Zusammenhang oder Verdacht auf Zusammenhang mit Studienmedikament oder -Verfahren: Es besteht ein zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Ereignis und der Verabreichung des Studienmedikaments oder des Verfahrens und es ist unwahrscheinlich ist, dass das Ereignis durch den medizinischen Zustand des Probanden, andere Therapien oder einem Unfall erklärt werden kann. Das UE folgt einer vernünftigen zeitlichen Abfolge von der Verabreichung des Studienmedikaments oder des Verfahrens und mindestens einem der folgenden Instanzen des klinischen Nachweises:

folgt einem bekannten oder vermuteten Reaktionsmuster auf das Studienmedikament oder -verfahren.

Wird durch Absetzen des Studienmedikaments oder -verfahrens oder Verringerung der Dosis (dechallenge) bestätigt

Tritt bei wiederholter Exposition (rechallenge) wieder auf, wenn medizinisch vertretbar

Es besteht eine begründete Möglichkeit, dass das Studienmedikament oder das Verfahren das Ereignis verursacht hat - d.h. es gibt Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang. In diesem Fall wird die AE als unerwünschte Reaktion (AR) betrachtet. Eine vermutete AR hat einen geringeren Grad an Gewissheit über die Kausalität als eine AR.

Nicht in Zusammenhang mit Studienmedikament oder -Verfahren: Das Ereignis kann leicht durch andere Faktoren erklärt werden, wie z. B. die Grunderkrankung des Probanden, eine begleitende Therapie oder einen Unfall; oder es besteht kein zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Studienmedikament oder dem Verfahren und dem Ereignis. Eine begründete Möglichkeit oder ein klinischer Nachweis, dass das Studienmedikament oder -verfahren das Ereignis verursacht hat, fehlt.

Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE)

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

- fatal war (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
- Ist medizinisch signifikant oder erfordert eine Intervention, um eines der oben aufgeführten Ergebnisse zu verhindern
- Wichtige medizinische Ereignisse, die nicht zum Tod führen, lebensbedrohlich sind oder Krankenhausaufenthalt erfordern, können als SAE betrachtet werden, wenn sie nach angemessenem medizinischem Urteilsvermögen den Probanden gefährden können und einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erfordern, um eines der oben in der Definition eines SAE aufgeführten Ergebnisse zu verhindern.
- Beispiele für solche medizinischen Ereignisse sind allergische Bronchospasmen, die intensive Behandlung in einer Notaufnahme oder zu Hause, Blutdyskrasien oder Krampfanfälle, die nicht zu einem stationären Krankenhausaufenthalt führen, und die Entwicklung von Drogenabhängigkeit oder Drogenmissbrauch.

- Verdacht auf Übertragung eines Infektionserregers durch ein Arzneimittel [nur für EU-Standorte; EMA-Leitlinie zur Guten Pharmakovigilanz-Praxis (GVP) Modul VI]

Ein Krankenhausaufenthalt wird NICHT als SUE betrachtet, wenn:

- der Aufenthalt vor dem Eintritt in die Studie geplant wurde
- es aus sozialen Gründen und zur Entlastung erfolgt und sich der Allgemeinzustand des Probanden nicht verschlechtert
- es sich um eine freiwillige Maßnahme handelt, die nicht mit der Verschlechterung einer Grunderkrankung zusammenhängt
- "Stationärer Krankenhausaufenthalt" bedeutet, dass der Proband aus medizinischen Gründen für eine beliebige Dauer in ein Krankenhaus eingewiesen wurde. Die Behandlung in der Notaufnahme ohne Einweisung in ein Krankenhaus wird als ambulante Behandlung betrachtet.

Komplikationen, die während des Krankenhausaufenthalts auftraten, galten als AEs. Wenn eine Komplikation den Krankenhausaufenthalt verlängerte, war sie eine SUE. Überdosierung, Medikationsfehler und Medikamentenmissbrauch des Studienmedikaments waren nur dann SUE, wenn eines der Schwerekriterien erfüllt war. Details über Anzeichen und Symptome, die klinische Behandlung und das Ergebnis waren zu berichten. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mussten innerhalb von 24 Stunden, nachdem die Prüfstelle über das Ereignis informiert worden war, an Jazz Pharmaceuticals oder die von Jazz Pharmaceuticals beauftragte Person gemeldet werden und wurden in das UE CRF eingetragen.

Follow-up von UEs und SUEs

Unerwünschte Ereignisse, die als nicht mit dem Studienmedikament oder dem Verfahren zusammenhängend bewertet werden, einschließlich klinisch bedeutsame Labortests, EKGs oder körperliche Untersuchungsbefunde, müssen verfolgt werden, bis das Ereignis abklingt, der Zustand sich stabilisiert, das Ereignis anderweitig erklärt wird oder die letzte Studienbesuch stattfindet, je nachdem, was zuerst eintritt.

AEs und SAEs, die als mit dem Studienmedikament oder dem Verfahren im Zusammenhang stehend bewertet wurden, mussten so lange verfolgt werden, wie es für eine adäquate Beurteilung der Sicherheit des Probanden, oder bis sich das Ereignis stabilisiert hat oder der Proband nicht mehr zur Nachbeobachtung erscheint. Wenn das Ereignis aufgelöst ist, sollte das Datum der Auflösung angegeben werden, und für SAEs muss ein Folge-SAE-Berichtsformular eingereicht werden mit Angabe des Auflösungsdatums. Der Prüfer ist dafür verantwortlich, dass die Nachbeobachtung alle zusätzlichen Untersuchungen umfasst, die zur Klärung der Art und/oder Kausalität der der UEs beiträgt. Dies kann zusätzliche klinische Labortests oder Untersuchungen beinhalten, Untersuchungen, histopathologische Untersuchungen oder die Konsultation anderer medizinischer Fachleute, soweit dies sinnvoll ist.

Wenn ein Prüfarzt innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments von einem SUE erfährt, muss das Ereignis dokumentiert und wie bereits beschrieben gemeldet werden. Jedes SUE oder UE, welches vom Prüfarzt als mit dem Studienmedikament oder dem Verfahren zusammenhängend bewertet wird, muss unabhängig vom Zeitpunkt nach Studienende gemeldet werden.

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 diesen Endpunkt wurden keine formalen statistischen Tests durchgeführt.

Die Inzidenz von AEs wurde für Folgendes zusammengefasst: alle AEs, AEs nach maximalem Schweregrad (schwer, mittelschwer und leicht), AEs, die mit dem Studienmedikament oder dem Studienverfahren in Verbindung standen/vermutete Verbindung, SAEs, SAEs, die mit dem

Studienmedikament in Verbindung standen/vermutete Verbindung, AEs, die zu einer Dosisreduktion, -erhöhung oder -unterbrechung des Studienmedikaments führten, AEs, die zum Absetzen des Studienmedikaments und zum Abbruch der Studie führten, AEs, bei denen der Ausgang tödlich war. Ergebnisse wurden von SOK und PT präsentiert. Mehrfaches Auftreten einer AE wurde nur einmal pro Proband pro SOK und PT für zusammenfassende Tabellen gezählt.

Es wurde eine Ad-hoc-Zusammenfassungstabelle für TEAEs nach SOK (allein) erstellt. Ausgewählte kardiale TEAEs wurden ad hoc nach SOK und PT zusammengefasst und kardiale TEAEs werden auch nach Clustered und Preferred Term dargestellt. Behandlungsbedingte AEs nach Clustern in "Angst und ähnliche Ereignisse" und in "Schlaflosigkeit und ähnliche Ereignisse" wurden ebenfalls ad hoc nach Clustered und Preferred Term zusammengefasst.

Alle UE-Daten wurden nach Probanden, nach Behandlung, primärem SOK und Preferred Term, Beginn, Schweregrad, Beziehung zur Studie, ergriffene Maßnahmen und Enddatum (falls vorhanden) aufgelistet.

Zusätzliche Analysen

Post-hoc wurde das relative Risiko (RR) für die dargestellten UEs in eigenen Analysen berechnet. Es wurden dazu entsprechend 95 % Konfidenzintervalle berechnet und mittels des Exact Tests nach Fisher (2-seitig) p-Werte mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % angegeben. Bei Vorliegen von 0 Zellen im Vergleich von JZP-110 (jede Dosis) vs. Placebo in beiden Gruppen wurde das RR nicht berechnet. Lag lediglich in einer Zelle eine 0 vor, so wurde jeweils 0,5 zu beiden Zellen addiert und das 95 % KI berechnet. Der Fisher Exakt Test wurde basierend auf den vorliegenden Ereignisraten ohne Addition von 0,5 durchgeführt. Bei Vorliegen von geringen Ereignisraten kann sich aufgrund dessen eine Diskrepanz in der Signifikanz des KIs vs. des p-Wertes ergeben.

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 4-68: 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**
14-003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Die Studie war doppelt verblindet. Bei der Analyse der Daten zur Sicherheit/Verträglichkeit wurden alle Patienten berücksichtigt, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes erhalten hatten (Safety Population). Dies entspricht den Standardvorgaben bei Verträglichkeits-/Sicherheitsanalysen und wird als adäquat bewertet.

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

Folgende Analysen werden dargestellt:

1. Gesamtpopulation
    - Überblick über die Gesamtrate der TEAEs (Safety Population)
    - TEAEs nach SOK und PT (mind. 10 % oder bei mind. 10 Patienten und 1 %) (Safety Population)
    - TEAs die zum Studienabbruch führten (Safety Population)
    - TEAEs von besonderem Interesse (Safety Population)
2. Population Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie
    - Überblick über die Gesamtrate der TEAEs (Safety Population, Population Narkolepsie Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie)
    - TEAEs nach SOK und PT (mind. 10 % oder bei mind. 10 Patienten und 1 %) (Safety Population, Population Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie)
    - TEAEs die zum Studienabbruch führten (Safety Population, Population Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie)
    - TEAEs von besonderem Interesse (Safety Population, Population Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie)

1. Gesamtpopulation

Überblick über die Gesamtrate der TEAEs (Safety Population)

Tabelle 4-69 gibt einen Überblick über die Gesamtrate der auftretenden TEAEs in den vier dargestellten Behandlungsarmen der Studie 14-003. Die höchste Inzidenz von Probanden mit TEAEs war in der Gruppe 150 mg JZP-110 mit einem Anteil von 70,9 % zu verzeichnen. In der 75 mg JZP-110 Gruppe traten bei 34 Probanden TEAEs (48,8 %) auf, während in der 37,5 mg JZP-110 Dosisgruppe bei 63,8 % und in der Placebo Gruppe bei 57 Probanden TEAEs (47,9 %) berichtet wurden. Der Prozentsatz der Patienten mit TEAEs, die (vermutlich) mit dem Studienmedikament in Verbindung stehen, war in der Placebo-Behandlungsgruppe am niedrigsten (16,8 %) und zeigte einen Dosis-abhängigen Anstieg in den JZP-110-Behandlungsgruppen (24,1 %, 29,0 % und 36,8 % in den Gruppen 37,5 mg, 75 mg und 150 mg JZP-110). Es wurden TEAEs, die im Zusammenhang mit dem Studienverfahren stehend betrachtet wurden, nur in der 150 mg Gruppe mit 0,9 % verzeichnet.

Das relative Risiko (RR) für die Gesamtrate an TEAEs war mit 0,67 (95 % KI 0,54, 0,84) 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. Nur bei den mildem UEs zeigte sich in der Gesamtrate ein signifikanter Unterschied zuungunsten der Verumgruppe mit RR = 0,69 (95 % KI 0,49, 0,98). Das RR liegt mit dem 95 % KI aber oberhalb der Schwelle des IQWiG von 0,9 für einen relevanten Effekt.

Die Inzidenz von Probanden, welche TEAE-bedingt die Studie unter- oder abbrechen mussten, war insgesamt gering. TEAEs, die zu einer Unterbrechung führten, traten sowohl unter Placebo (1,7 %), als auch unter JZP-110 Behandlung auf mit 3,4 % (37,5 mg JZP-110), 1,6 % (75 mg JZP-110) und 4,3 % (150 mg JZP-110). 5,2 % der Probanden in der 37,5 mg Gruppe, 3,2 % in der 75 mg JZP-110 Gruppe sowie 4,3 % in der 150 mg JZP-110 Gruppe mussten TEAE bedingt die Studie abbrechen, wobei dies bei den meisten vermutlich auf die Studienmedikation zurückzuführen war. 3,4 % der Probanden in der Placebo Gruppe mussten TEAE-bedingt die Studie abbrechen.

Insgesamt traten während der Studie 7 SUEs bei 5 Probanden auf, wovon 2 Probanden (1,7 %) in der Placebo Gruppe, 2 Probanden (3,4 %) in der 37,5 mg JZP-110 Gruppe und 1 Proband (0,9 %) in der 150 mg JZP-110 Gruppe zugeordnet waren. Zu den SUEs gehörten Struma, Verkehrsunfall, Rückenschmerzen und Ischias, Gallengangsobstruktion, Streptokokken-Endokarditis, und Hyperglykämie. Keines der SUEs wurde als in Verbindung mit der Studienmedikation oder den Studienverfahren betrachtet. Während der Studie traten keine fatalen TEAEs auf.

TEAEs nach Schweregrad

Die meisten TEAEs unter JZP-110 Behandlung waren von mildem oder moderatem Schweregrad. Die Verteilung der TEAEs auf die Schweregrade erwies sich als nicht dosisabhängig. Es wurden in der Behandlungsgruppe 37,5 mg JZP-110 Gruppe bei 22 Probanden (37,9 %) TEAEs mit milden Schweregrad gemeldet, bei 19 Probanden (30,6 %) in der 75 mg JZP-110 und 51 Probanden (43,6 %) der 150 mg JZP-110 Gruppe. In der Placebo-Gruppe wurden bei 30,3 % der Patienten milde TEAEs berichtet. Die meisten moderaten TEAEs traten mit 28 Fällen (23,9 %) in dem Behandlungsarm mit 150 mg JZP-110 auf. In dem Studienarm 75 mg JZP-110 wurden 12 Fälle (16,1 %) und im Studienarm mit 37,5 mg 13 Fälle (22,4 %) berichtet. In der Placebo-Gruppe wurde von 14 Probanden (14,3 %) von moderaten TEAEs berichtet. In der 150 mg JZP-110 Behandlungsgruppe und in der Placebo-Gruppe wurden über je 4 Fälle (je 3,4 %) für ein schweres TEAE berichtet. In der 37,5 mg und der 75 mg JZP-110 Gruppen wurden mit 3,4 %, respektive 1,6 % der Fälle weniger schwere TEAEs gemeldet. Die Mehrheit der Probanden unter JZP-110 Behandlung wiesen demnach zumeist leichte oder moderate TEAEs auf.

TEAEs nach SOK und PTs (mind. 10 % oder bei mind. 10 Patienten und 1 %, Safety Population)

In Tabelle 4-70 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 häufig TEAEs in dem SOK Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes in der Studie auftraten. In diesem SOK wurde ein dosis-abhängiger Anstieg der Anzahl an Patienten mit einem TEAE mit 10 Fällen (17,2 %) in 37,5 mg JZP-110, 13 Patienten (21,0 %) mit 75 mg JZP-110 und 27 Patienten (23,1 %) mit 150 mg JZP-110 beobachtet. Im Placebo-Arm wurden allerdings ebenso bei 15 Patienten (12,6 %) TEAEs verzeichnet. Das relative Risiko für diesen SOK war statistisch signifikant zuungunsten der Verum-Gruppe 150 mg JZP-110 mit RR = 0,55 (95 % KI 0,31, 0,97, p = 0,04) verändert. Das TEAE Übelkeit wurde in diesem SOK zwar häufiger gemeldet, trat unter Behandlung mit JZP-110 aber in etwa gleich häufig auf wie unter Placebo (5,9 % in Placebo, 5,2 % in 37,5 mg JZP-110, 4,8 % in 75 mg JZP-110 und 8,5 % in 150 mg JZP-110), sodass keine besondere Häufung an Ereignissen in diesem SOK zu berichten ist.

Am zweithäufigsten waren in den SOKs Infektionen und parasitäre Erkrankungen und Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes TEAEs bei je 21 Probanden (17,9 %) in der 150 mg JZP-110 Gruppe zu verzeichnen. Das RR war in dem SOK Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes mit 0,42 (95 % KI 0,20, 0,88, p = 0,192) zuungunsten der Verumgruppe verschoben. Bei diesen TEAEs handelte es sich allerdings um UEs von mildem oder moderatem Schweregrad. Kein bestimmtes TEAE in diesen SOKs trat gehäuft auf. Daher handelt es sich vermutlich um eine zufällige Anhäufung an TEAEs, die bei einer geringen Fallzahl auftreten kann.

Weitere häufige TEAEs getrennt nach SOK umfassten Erkrankungen des Nervensystems, die mit 14,5 % (JZP-110 150 mg), 12,9 % (75 mg JZP-110), 13,8 % (37,5 mg JZP-110) und 12,6 % (Placebo) eine vergleichbare Inzidenz über die Studienarme verteilt aufwies. Zudem wurden in der 150 mg JZP-110 Gruppe bei je 11 Probanden (9,4 %) in den SOKs Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und Erkrankungen des Stoffwechsels und der Ernährung verzeichnet. Eine höhere Inzidenz an Probanden mit TEAEs im SOK Untersuchungen trat im 37,5 mg JZP-110 Studienarm mit 12,1 % auf.

Die Auswertung nach PT zeigt, dass die TEAEs Übelkeit und Kopfschmerzen in mehr als 10 % bzw. bei mind. 10 Probanden auftraten. Das UE Übelkeit trat in allen Studienarmen in etwa gleicher Inzidenz auf (5,9 % in Placebo, 5,2 % in 37,5 mg JZP-110, 4,8 % in 75 mg JZP-110 und 8,5 % in 150 mg JZP-110). Dies gilt ebenso für das UE Kopfschmerzen welches in Placebo mit 8,4 % fast genauso häufig auftrat wie unter 150 mg JZP-110 (8,5 %).

Tabelle 4-69: Überblick über die TEAEs in den vier Behandlungsarmen der Studie 14-003 (Safety Population)

Behandlung	**Placebo (N = 119)**	**37,5 mg JZP-110 (N = 58)**		**75 mg JZP-110 (N = 62)**		**150 mg JZP-110 (N = 117)**	
	n (%)	**n (%)**	**RR (95 % KI) p-Wert**	**n (%)**	**RR (95 % KI) p-Wert**	**n (%)**	**RR (95 % KI) p-Wert**
TEAEs							
Gesamtrate	57 (47,9)	37 (63,8)	0,7509 (0,5734, 0,9832) 0,0548	30 (48,4)	0,9899 (0,7202, 1,3607) 1,0000	83 (70,9)	0,6752 (0,5417, 0,8417) **0,0004**
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	20 (16,8)	14 (24,1)	0,6963 (0,3796, 1,2771) 0,3094	18 (29,0)	0,5789 (0,3314, 1,0113) 0,0823	43 (36,8)	0,4573 (0,2872, 0,7281) **0,0007**
(vermutete) Verbindung zu Therapie	0	0	NR	0	NR	1 (0,9)	0,3278 (0,0135, 7,9643 0,4958
Max. Schweregrad							
Mild	36 (30,3)	22 (37,9)	0,7976 (0,5201, 1,2231) 0,3121	19 (30,6)	0,9872 (0,6211, 1,5689) 1,0000	51 (43,6)	0,6940 (0,4930, 0,9769) **0,0428**
Moderat	17 (14,3)	13 (22,4)	0,6374 (0,3326, 1,2213) 0,2025	10 (16,1)	0,8857 (0,4319, 1,8164) 0,8266	28 (23,9)	0,5969 (0,3458, 1,0305) 0,0690
Schwer	4 (3,4)	2 (3,4)	0,9748 (0,1838, 5,1685) 1,0000	1 (1,6)	2,0840 (0,2380, 18,2470) 0,6618	4 (3,4)	0,9832 (0,2518, 3,8392) 1,0000
TEAEs die zu einer Unterbrechung führten	2 (1,7)	2 (3,4)	0,4874 (0,0704, 3,3736) 0,5982	1 (1,6)	1,0420 (0,0964, 11,2673) 1,0000	5 (4,3)	0,3933 (0,0778, 1,9870) 0,2786
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	0	1 (1,7)	0,1632 (0,0068, 3,9448) 0,3277	0	NR	1 (0,9)	0,3278 (0,0135, 7,9643) 0,4958
(vermutete) Verbindung zu Studienverfahren	0	0	NR	0	NR	0	NR

TEAEs, die zu einem Studienabbruch führten	4 (3,4)	3 (5,2)	0,6499 (0,1504, 2,8086) 0,6848	2 (3,2)	1,0420 (0,1963, 5,5320) 1,0000	5 (4,3)	0,7866 (0,2166, 2,8568) 0,7475
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	3 (2,5)	1 (1,7)	1,4622 (0,1555, 13,7527) 1,0000	2 (3,2)	0,7815 (0,1341, 4,55469 1,0000	4 (3,4)	0,7374 (0,1687, 3,2233) 0,7207
(vermutete) Verbindung zu Studienverfahren	0	0	NR	0	NR	0	NR
Schwerwiegende TEAEs	2 (1,7)	2 (3,4)	0,4874 (0,0704, 3,3736) 0,5982	0	2,6151 (0,1275, 53,6348) 0,5471	1 (0,9)	1,9664 (0,1807, 21,3927) 1,0000
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	0	0	NR	0	NR	0	NR
(vermutete) Verbindung zu Studienverfahren	0	0	NR	0	NR	0	NR
Fatale TEAE	0	0	NR	0	NR	0	NR
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	0	0	NR	0	NR	0	NR
(vermutete) Verbindung zu Studienverfahren	0	0	NR	0	NR	0	NR

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) /Preferred Term (PT) werden nur einmal gezählt.

N = Anzahl; NE = Nicht ermittelbar; TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)

p-Werte basierend auf Fisher's Exact Test; Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: CSR 14-003 Tabelle 14.3.1.1.1

Tabelle 4-70: UEs getrennt nach SOK und PT (mind. 10 % der Patienten oder mind. 10 Patienten und 1 % in einem Studienarm) der Studie 14-003 (Safety Population)

MedDRA SOK	**Placebo (N = 119)**	**37,5 mg JZP-110 (N = 58)**		**75 mg JZP 110 (N = 62)**		**150 mg JZP 110 (N = 117)**	
	n (%)	**n (%)**	**RR (95 % KI) p-Wert**	**n (%)**	**RR (95 % KI) p-Wert**	**n (%)**	**RR (95 % KI) p-Wert**
Erkrankung des Gastrointestinaltraktes	15 (12,6)	10 (17,2)	0,7311 (0,3502, 1,5262) 0,4909	13 (21,0)	0,6012 (0,3057, 1,1822) 0,1928	27 (23,1)	0,5462 (0,3067, 0,9729) **0,0415**
Übelkeit	7 (5,9)	3 (5,2)	1,1373 (0,3051, 4,2385) 1,0000	3 (4,8)	1,2157 (0,3257, 4,5381) 1,0000	10 (8,5)	0,6882 (0,2711, 1,7471) 0,4611
Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes	9 (7,6)	6 (10,3)	0,7311 (0,2732, 1,9561) 0,5709	3 (4,8)	1,5630 (0,4389, 5,5661) 0,7540	21 (17,9)	0,4214 (0,2014, 0,8814) **0,0192**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	18 (15,1)	8 (13,8)	1,0966 (0,5070, 2,3718) 1,0000	8 (12,9)	1,1723 (0,5405, 2,5424) 0,8243	21 (17,9)	0,8427 (0,4740, 1,4984) 0,6019
Erkrankungen des Nervensystems	15 (12,6)	6 (10,3)	1,2185 (0,4988, 2,9767) 0,8063	8 (12,9)	0,9769 (0,4384, 2,1769) 1,0000	17 (14,5)	0,8675 (0,4548, 1,6547) 0,7068
Kopfschmerzen	10 (8,4)	4 (6,9)	1,2185 (0,3991, 3,7205) 1,0000	5 (8,1)	1,0420 (0,3725, 2,9149) 1,0000	10 (8,5)	0,9832 (0,4251, 2,2742) 1,0000
Psychiatrische Erkrankungen	10 (8,4)	6 (10,3)	0,8123 (0,3103, 2,1263) 0,7810	5 (8,1)	1,0420 (0,3725, 2,9149) 1,0000	16 (13,7)	0,6145 (0,2909, 1,2980) 0,2176
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (2,5)	6 (10,3)	0,2437 (0,0632, 0,9399) 0,0605	3 (4,8)	0,5210 (0,1083, 2,5058) 0,4136	11 (9,4)	0,2681 (0,0768, 0,9367) **0,0290**
Erkrankungen des Stoffwechsels und der Ernährung	2 (1,7)	2 (3,4)	0,4874 (0,0704, 3,3736) 0,5982	3 (4,8)	0,3473 (0,0596, 2,0243) 0,3403	11 (9,4)	0,1788 (0,0405, 0,7891) **0,0102**

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellengewebes	4 (3,4)	4 (6,9)	0,4874 (0,1264, 1,8799) 0,4412	2 (3,2)	1,0420 (0,1963, 5,5320) 1,0000	9 (7,7)	0,4370 (0,1384, 1,3798) 0,1647
Untersuchungen	5 (4,2)	7 (12,1)	0,3481 (0,1154, 1,0499) 0,0615	1 (1,6)	2,6050 (0,3111, 21,8112) 0,6657	8 (6,8)	0,6145 (0,2071, 1,8237) 0,4076

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)/Preferred Term (PT) werden nur einmal gezählt.

SOK = System Organ Klasse; TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)

p-Werte basierend auf Fisher's Exact Test; Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: CSR 14-003 Tabelle 14.3.1.2.1, Tabelle 14.3.1.2.4

Deskriptive Darstellung der TEAEs die zum Studienabbruch führten (Safety Population)

In Tabelle 4-71 ist ein Überblick über die TEAEs, die zum Abbruch der Studie oder der Studienmedikation führten, gegeben. Die TEAEs sind nach SOK und PT dargestellt.

UEs, die zum Studienabbruch führten, traten bei insgesamt 14 Probanden (davon 4 Probanden (3,4 %) im Studienarm mit Placebo, 3 Probanden (5,2 %) mit 37,5 mg JZP-110, 2 Probanden (3,2 %) mit 75 mg JZP-110 und 5 Probanden (4,3 %) in 150 mg JZP-110) auf, die in der Mehrzahl als nicht in Verbindung mit der Studienmedikation stehend beurteilt wurden und von mildem oder moderatem Schweregrad waren.

Es wurden verschiedene Gründe für einen Studienabbruch genannt, die im Folgenden näher erläutert werden.

<u>Placebo</u>

Für einen Proband der Placebo-Gruppe wurde an Tag 61 das moderate TEAE suizidale Gedanken gemeldet, welches als nicht in Verbindung mit dem Studienmedikament stehend beurteilt wurde. Bereits an Tag 25 wurde für den Probanden das TEAE moderate Depression gemeldet. Der Proband war in regelmäßiger Behandlung bei einem Berater/Therapeuten. Die Behandlung mit dem Studienmedikament wurde am Tag 61 aufgrund der Suizidgedanken abgebrochen. Die TEAE der Suizidgedanken verschwanden am Tag 76, aber die Depression war zum Zeitpunkt der vorzeitigen Beendigung der Behandlung am Tag 81 weiterhin vorhanden.

Ein weiterer Proband der Placebo-Gruppe wies das TEAE Ausschlag (moderater Schweregrad) an Tag 29 der Behandlung auf. Das UE wurde vom Prüfarzt als in Verbindung mit der Studienmedikation stehend beurteilt. Der Ausschlag wurde behandelt, verbesserte sich durch diese aber nicht. Das Studienmedikament wurde an Tag 33 abgesetzt und das TEAE löste sich an Tag 45 auf.

Zudem wurde für einen Probanden in der Placebo Gruppe das TEAE hypertone Blase an Tag 29 mit moderatem Schweregrad gemeldet. Der Prüfarzt bewertete das TEAE als in Verbindung mit der Studienmedikation stehend und die Behandlung wurde an Tag 32 abgebrochen. Das TEAE löste sich an Tag 33 auf.

Ein weiteres TEAE, welches zum Abbruch führte war depressive Stimmung bei einem Probanden der Placebo-Gruppe. Das TEAE trat an Tag 22 der Behandlung mit moderatem Schweregrad auf und wurde als in Verbindung stehend mit der Studienmedikation beurteilt. Die Behandlung wurde aufgrund dieses TEAEs an Tag 28 abgebrochen. Die Depression löste sich an Tag 29 auf.

37,5 mg JZP-110

In der 37,5 mg Gruppe wurde bei einem Probanden das TEAE Linksschenkelblock (moderater Schweregrad) an Tag 30 gemeldet, was aber nicht in Verbindung mit der Studienmedikation stand. An Tag 33 wurde die Studienmedikation abgebrochen und der Proband weiter beobachtet. Das TEAE löste sich bis zum Follow-up Besuch an Tag 51 nicht auf, war aber auch symptomlos.

Ein weiterer Proband der 37,5 mg JZP-110 Dosisgruppe musste die Studie TEAE-bedingt aufgrund des TEAEs Unruhe abbrechen, welches an Tag 27 auftrat. Das TEAE wurde als in Verbindung mit der Studienmedikation stehend vom Prüfarzt beurteilt. Das TEAE löste sich ohne Behandlung an Tag 30 auf.

Bei einem Probanden in der 37,5 mg JZP-110 Gruppe wurde das UE Streptokokken-Endokarditis als SUE am Studientag 30 gemeldet, welches dann zum Abbruch der Studienmedikation führte. Das UE wurde vom Prüfarzt als nicht in Verbindung mit der Studienmedikation stehend beurteilt und löste sich nach entsprechender Behandlung an Tag 75 auf.

75 mg JZP-110

Bei einem Probanden der 75 mg JZP-110 Gruppe wurde an Tag 4 die TEAEs (milder Schweregrad) Schwindel und Nervosität gemeldet und die Studienmedikation abgebrochen. Die TEAEs wurden vom Prüfarzt als nicht in Verbindung mit der Studienmedikation stehend beurteilt. Die TEAEs lösten sich an Tag 6 auf.

Zudem wurde bei einem Probanden der 150 mg Dosisgruppe bei Auftitration mit der 75 mg Dosis an Tag 1 die milden TEAEs Vertigo und Übelkeit gemeldet. An Tag 3 der Behandlung wurde die Studienmedikation abgebrochen und die TEAEs lösten sich an Tag 4 auf.

150 mg JZP-110

Ein Proband der 150 mg JZP-110 Gruppe hatte an Tag 2 das TEAE abdominales Unwohlsein (milder Schweregrad), welches als in Verbindung mit dem Studienmedikament eingestuft wurde und zum Abbruch des Studienmedikamentes führte. Das TEAE löste sich an Tag 3 auf und keine anderen UEs wurden für den Probanden berichtet.

Ein weiterer Proband der 150 mg JZP-110 Gruppe musste aufgrund der schweren TEAEs Angst, Agitation und Unruhe an Tag 8 die Studienmedikation an Tag 10 abbrechen. Die UEs wurden vom Prüfarzt als in Verbindung mit dem Studienmedikament stehend beurteilt. Alle UEs lösten sich nach dem Absetzen der Studienmedikation an Tag 11 auf. Keine anderen TEAEs wurden für diesen Probanden gemeldet.

Ein ähnliches TEAE wurde für einen Probanden der 150 mg Gruppe an Tag 9 gemeldet: Angst (milder Schweregrad) an Tag 4 der Behandlung. Das TEAE wurde als in Verbindung zur Studienmedikation stehend beurteilt und löste sich nicht auf. Die Behandlung wurde aufgrund dessen an Tag 49 abgebrochen. An Tag 58 löste sich das TEAE auf.

Bei einem Probanden der 150 mg JZP-110 Gruppe trat an Tag 26 der Behandlung das TEAE erhöhter Blutdruck auf, welches als in Verbindung mit der Studienmedikation stehend beurteilt wurde. Das TEAE löste sich an Tag 32 ohne Behandlung auf.

Ein Proband der 150 mg JZP-110 Gruppe musste die Studie TEAE-bedingt abbrechen, da die TEAEs Palpitationen, Tachykardie (moderater Schweregrad) und Dyspnoe (milder Schweregrad) an Tag 3 bzw. Tag 4 der Behandlung auftraten. Die TEAEs wurden als in Verbindung mit der Studienmedikation stehend beurteilt und die Behandlung an Tag 13 abgebrochen. Die Symptomatik klang am selben Tag ab.

Tabelle 4-71: UEs, die zum Abbruch der Studie und der Studienmedikation führten, getrennt nach SOK und PT der Studie 14-003 (Safety Population)

MedDRA SOK PT	**Placebo (N = 119)**	**37,5 mg JZP-110 (N = 58)**	**75 mg JZP-110 (N = 62)**	**150 mg JZP-110 (N = 117)**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Probanden mit mind. 1 UE	4 (3,4)	3 (5,2)	2 (3,2)	5 (4,3)
Kardiale Erkrankungen	0	1 (1,7)	0	1 (0,9)
Linksschenkelblock	0	1 (1,7)	0	0
Palpitationen	0	0	0	1 (0,9)
Tachykardie	0	0	0	1 (0,9)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0	0	1 (1,6)	0
Schwindel	0	0	1 (1,6)	0
Erkrankung des Gastrointestinaltraktes	0	0	1 (1,6)	1 (0,9)
Übelkeit	0	0	1 (1,6)	0
Abdominales Unwohlsein	0	0	0	1 (0,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	0	1 (1,6)	0
Nervosität	0	0	1 (1,6)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0	1 (1,7)	0	0
Streptokokken-Endokarditis	0	1 (1,7)	0	0
Untersuchungen	0	0	0	1 (0,9)

Erhöhter Blutdruck	0	0	0	1 (0,9)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (1,7)	1 (1,7)	0	2 (1,7)
Angst	0	0	0	2 (1,7)
Agitation	0	0	0	1 (0,9)
Unruhe	0	1 (1,7)	0	1 (0,9)
Depressive Stimmung	1 (0,8)	0	0	0
Suizidgedanken	1 (0,8)	0	0	0
Nieren- und Harnwegserkrankungen	1 (0,8)	0	0	0
Hypertone Blase	1 (0,8)	0	0	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums	0	0	0	1 (0,9)
Dyspnoe	0	0	0	1 (0,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (0,8)	0	0	0
Ausschlag	1 (0,8)	0	0	0

Unerwünschte Ereignisse wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 18.0, kodiert. Ein TEAE ist definiert als ein Ereignis, das entweder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments beginnt oder sich nach der ersten Dosis des Studienmedikaments verschlechtert. Die Prozentsätze basieren auf N, der Anzahl der Probanden innerhalb jeder Behandlungsgruppe. Mehrere Einträge für eine Person unter der Systemorganklasse (SOK) / Preferred Term (PT) werden nur einmal gezählt.

N = Anzahl der Probanden, TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event), SOK = Systemorganklasse, PT = Preferred Term, UE = unerwünschtes Ereignis

Quelle: CSR 14-003 Tabelle 14.3.1.11

TEAEs von besonderem Interesse (Safety population)

In Tabelle 4-72 und Tabelle 4-73 sind TEAEs von besonderem Interesse in der Gesamtpopulation, basierend auf der Safety-Population aufgeführt. Diese TEAEs von besonderem Interesse wurden im SAP vordefiniert. Dabei orientierte sich die Auswahl der Ereignisse auf Basis der Pharmakologie/Wirkungsweise von JZP-110, Erfahrungen aus früheren Studien oder Bereiche, die für die Behandlung der EDS bei OSA relevant sind. Folgende TEAEs wurden als TEAEs von besonderem Interesse definiert: kardiovaskuläre Ereignisse einschließlich Beschwerden/Schmerzen in der Brust, erhöhte Herzfrequenz, erhöhter Blutdruck, Palpitationen, Herzrhythmusstörungen und EKG-Veränderungen sowie andere kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Synkopen und potenzielle Herzinsuffizienz) psychiatrische Ereignisse (wie Angstzustände, Schlaflosigkeit und Depression/Suizidalität, neuromotorische Ereignisse, Überempfindlichkeitsereignisse, potenziell missbrauchsrelevante Ereignisse und Straßenverkehrsunfälle. Die Ereignisse von besonderem Interesse werden im Folgenden nach SOK bzw. Clustered Term und Preferred Term kodiert, dargestellt.

Kardiovaskuläre und potenziell kardiovaskuläre TEAEs

Unter dem Terminus kardiovaskuläre und potenzielle kardiovaskuläre Ereignisse wurden alle potenziellen Ereignisse nach SOK und PT zusammengefasst (siehe Tabelle 4-72). Insgesamt traten unter JZP-110 Behandlung mit 8 (13,8 %) in der 37,5 mg JZP-110 Gruppe, 2 (3,2 %) in der 75 mg JZP-110 Gruppe und 16 Fällen (13,7 %) in der 150 mg JZP-110 Gruppe bei mehr Probanden TEAEs auf als unter Placebo mit 1 Fall (0,8 %). Das relative Risiko war mit 0,0609 (95 % KI 0,0078, 0,4756, p = 0,0006) unter 37,5 mg JZP-110 und mit 0,0614 (95 % KI 0,0083, 0,4559, p < 0,0001) unter 150 mg JZP-110 signifikant höher als mit Placebo. Betrachtet man die einzelnen SOKs und PTs (siehe Abschnitt unten) finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Zudem handelt es sich um milde Ereignisse, die bei sehr wenigen Patienten vereinzelt auftreten. In der für die Nutzenbewertung relevanten compliant-Population gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Auftretens eines bestimmten PTs unter diesem Clustered Term.

Die nähere Betrachtung nach SOK und PT ergab, dass TEAEs unter dem SOK kardiovaskuläre Erkrankungen signifikant häufiger in den JZP-110 Behandlungsgruppen 37,5 mg und 150 mg JZP-110 als unter Placebo auftraten mit einem RR = 0,0544 (95 % KI 0,0030, 0,9935, p = 0,0107), respektive RR = 0,0756 (95 % KI 0,0043, 1,3275, p = 0,0139[16]). Jedoch unterschritt das 95 % KI die Relevanzschwelle von 0,9 zur Bewertung eines Schadens nicht. Unter 75 mg JZP-110 traten Ereignisse nicht signifikant häufiger auf als mit Placebo (p = 0,3425).

Weiterhin etwas häufiger zeigte sich TEAEs in Verbindung mit einem erhöhten Blutdruck und Veränderungen der Herzfrequenz. Eine Auswertung und weitere Diskussion der TEAEs erfolgt nach Clustered Term und PT, welche in Tabelle 4-73 dargestellt ist.

Die Auswertung nach dem Clustered Term „Alle Brustbeschwerden und/ oder Brustschmerzen“ zeigt, dass Probanden in den JZP-110 Gruppen 37,5 mg und 150 mg mit 2 Probanden (3,4 %) und 3 Probanden (2,6 %) etwas häufiger auftraten als in der Placebo Gruppe (0 Probanden). Das RR der JZP-110 Behandlungsgruppe erwies sich jeweils als nicht signifikant zuungunsten von JZP-110 verschoben. Zudem waren die TEAEs jeweils von mildem Schweregrad und wurden nicht als in Verbindung stehend mit der Studienmedikation bewertet. Nicht-kardiale Brustschmerzen wurden von einem Probanden in der Placebo-Gruppe gemeldet.

Veränderungen des Blutdrucks traten einzig bei 5 Probanden in der JZP-110 150 mg Gruppe auf. Das relative Risiko war zwar zuungunsten von JZP-110 verschoben (RR = 0,0894 [95 % KI 0,0050, 1,5985]; p = 0,0287[16]). Da das 95 % KI des RR die 1 übertritt ist dies nicht als Schaden zuungunsten von JZP-110 zu werten. Hinzu kommt, dass 3 der 5 Probanden eine Vorgeschichte von Bluthochdruck in der Anamnese hatten und anti-hypertensive Medikamente

[16] Diskrepanz des KIs und des p-Wertes ergibt sich aufgrund des gewählten Ansatzes zur Bestimmung des KIs bei Vorliegen von 0 Zellen. Für Terme mit 0 Zellen wurden zur Kalkulation des KIs zu beiden Zellen 0,5 addiert. Der p-Wert wurde mit Fisher‘s Exakt Test basierend auf den Ausgangswerten berechnet.

erhielten. Die TEAEs Bluthochdruck (3 Probanden) wurden als nicht in Verbindung mit dem Studienmedikament stehend und mildem Schweregrad bewertet. Die beiden weiteren Probanden wiesen das TEAE erhöhter Blutdruck auf. 1 Proband mit diesem TEAE (moderater Schweregrad, Tag 53) brach die Behandlung ab; das TEAE löste sich an Tag 66 auf und stand nicht in Verbindung mit der Studienmedikation. Der andere Proband hatte ein mildes TEAE, welches als nicht in Verbindung mit der Studienmedikation bewertet wurde. Bei lediglich einem der Probanden musste die anti-hypertensive Medikation aufgrund des TEAE angepasst werden (1 Proband kehrte zu seiner Baseline Metoprolol Medikation zurück).

Die Zusammenfassung der TEAEs unter dem Clustered Term Herzfrequenz und -rhythmus Veränderungen zeigt eine dosisabhängige Häufung der Ereignisse unter JZP-110 Behandlung. Für 7 Probanden wurde das TEAE Palpitationen, zumeist mit mildem Schweregrad (mild n = 6, moderat n = 1) und in Verbindung mit der Studienmedikation stehend, gemeldet. Der Zeitpunkt des Auftretens des UE war tendenziell früh (innerhalb von 10 Tagen nach der Behandlung), das Ereignis war häufig in der 150 mg Gruppe (5, 4,3 %). Das relative Risiko für Palpitationen war gegenüber Placebo signifikant zuungunsten von JZP-110 150 mg verschoben mit RR = 0,0894 (95 % KI 0,0050, 1,5985, p = 0,0287[16]). Da das 95 % KI die Schwelle von 1 übertritt ist daraus kein Schaden abzuleiten. Die meisten TEAEs lösten sich zudem spontan auf, während die Behandlung fortgesetzt wurde.

Weiterhin wurden TEAEs unter dem PT erhöhte Herzfrequenz und ventrikuläre Extrasystolen (jeweils 1 Proband in 37,5 mg und 150 mg JZP-110), sowie irreguläre Herzfrequenz (1 Proband, 75 mg JZP-110) gemeldet. Die TEAEs waren jeweils von mildem Schweregrad und standen zumeist nicht in Verbindung mit der Studienmedikation. Für die Probanden mit den ventrikulären Extrasystolen zeigte das EKG vorzeitige ventrikuläre Kontraktionen bei Proband 32010004 und unspezifische T-Wellen-Veränderungen bei Testperson 32010015. Beide Ereignisse waren von geringer Intensität und wurden vom Prüfarzt als mit dem Studienmedikament in Verbindung stehend eingestuft. Beide Probanden beendeten die Studie, wobei das Ereignis bei Proband 32010015 abklang und bei Proband 32010004 anhielt.

Weitere andere kardiovaskuläre TEAE wie Arrhythmien und EKG-Veränderungen traten bei 3 Probanden auf.

- Proband 31010020, der für die Behandlung mit JZP-110 37,5 mg randomisiert wurde, hatte eine TEAE der QT-Verlängerung mit einer QTcF von 432 msec zu Studienbeginn und 449 msec in Woche 1/Tag 8 als die AE gemeldet wurde. Der Patient hatte eine Dosisunterbrechung für 2 Tage und ein Wiederholungs-EKG, das 2 Tage später durchgeführt wurde, zeigte eine QTcF von 418 msec. Der Proband beendete die Studie ohne weiteren klinisch signifikanten Anstieg der QTc. Das Ereignis wurde vom Prüfarzt als nicht auf das Studienmedikament bezogen bewertet.

- Proband 31460030 wurde randomisiert, um JZP-110 37,5 mg zu erhalten und hatte eine TEAE von Linksschenkelblock (LBBB) mit einem QRS von 97 msec bei Studienbeginn und 130 msec bei Woche 4/AE-Beginn. Der Proband zog sich aus der Studie zurück und der QRS betrug 2 Wochen später bei der Sicherheitsbeobachtung wieder 94 msec.

1 Monat nach Absetzen des Studienmedikaments (d.h. der Proband war nicht mehr in LBBB), unterzog sich der Proband einer kardiologischen Untersuchung aufgrund von Bluthochdruck, Dyslipidämie und LBBB. Das Echokardiogramm zeigte eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von 60 % bis 65 %, keine linksventrikuläre Hypertrophie, diastolische Dysfunktion Grad 1, Spuren von Mitralinsuffizienz und Spuren einer Trikuspidalinsuffizienz. Die Belastungs-Single-Photonen-Emissions-Computertomographie zeigte eine normale Perfusion ohne regionale Wandbewegungs-Anomalien. Der EKG-Teil des Belastungstests zeigte jedoch ein LBBB. Die Überprüfung der Serien-EKGs durch einen Kardiologen ergab, dass das LBBB intermittierend war, aber das EKG ohne LBBB war ebenfalls deutlich abnormal. Das Ereignis wurde vom Prüfarzt als nicht mit dem Studienmedikament in Verbindung stehend bewertet.

- Proband 32020005 hatte eine TEAE eines atrioventrikulären (AV-) Blocks ersten Grades mit einem PR-Intervall von 217 ms bei der frühzeitigen Abbruch-Visite, etwa 20 Tage nach der letzten Dosis von JZP-110 37,5 mg. Der Proband hatte eine Anamnese von "kardialer Ablation des Bypass Trakt", unregelmäßiger Herzschlag und AV-Block ersten Grades; und das Baseline-EKG zeigte ein PR-Intervall von 234 msec. Das Ereignis wurde vom Prüfarzt als nicht in Verbindung mit dem Studienmedikament stehend beurteilt. Der Proband schloss die Studie ab.

Andere kardiovaskuläre Ereignisse

- Proband 31530039 wurde in die JZP-110 150 mg Dosisgruppe randomisiert. Am 4. Tag erlitt er eine Synkope (nach einer mehrstündigen körperlichen Aktivität im Freien), die als vasovagal eingestuft wurde. Es wurde jedoch auch ein Dehydrationsereignis gemeldet. Er wurde mit einem Liter intravenöser Kochsalzlösung behandelt und über Nacht in der Notaufnahme beobachtet. Seine umfangreiche medizinische Anamnese war signifikant für eine präsynkopale Episode im Jahr 2014 und Bluthochdruck, welcher mit Hydrochorthiazid und Lisinopril behandelt wurde. Das Ereignis der Synkope wurde als mäßiger Schweregrad bewertet und stand nicht im Zusammenhang mit dem Studienmedikament, das ohne Wiederauftreten der Synkope fortgesetzt wurde.

Tabelle 4-72: UEs von besonderem Interesse; Kardiale UEs nach SOK und PT und maximalem Schweregrad (Safety Population)

MedDRA SOK **PT**	**Placebo (N = 119)**	**37,5 mg JZP-110 (N = 58)**		**75 mg JZP 110 (N = 62)**		**150 mg JZP 110 (N = 117)**	
	n (%)	**n (%)**	**RR (95 % KI)** **p-Wert**	**n (%)**	**RR (95 % KI)** **p-Wert**	**n (%)**	**RR (95 % KI)** **p-Wert**
Kardiovaskuläre oder potenziell kardiovaskuläre Ereignisse							
Probanden mit mind. 1 TEAE	1 (0,8)	8 (13,8)	0,0609 (0,0078, 0,4756) **0,0006**	2 (3,2)	0,2605 (0,0241, 2,8168) 0,2704	16 (13,7)	0,0614 (0,0083, 0,4559) **< 0,0001**
Kardiovaskuläre Erkrankungen	0	4 (6,9)	0,0544 (0,0030, 0,9935) **0,0107**	1 (1,6)	0,1743 (0,0072, 4,2173) 0,3425	6 (5,1)	0,0756 (0,0043, 1,3275) **0,0139**[1]
Palpitationen	0	1 (1,7) Mild	0,1632 (0,0068, 3,9448) 0,3277	1 (1,6) Mild	0,1743 (0,0072, 4,2173) 0,3425	5 (4,3) Mild (4) Moderat (1)	0,0894 (0,0050, 1,5985) **0,0287**[1]
Ventrikuläre Extrasystolen	0	1 (1,7) Mild	0,1632 (0,0068, 3,9448) 0,3277	0	NR	1 (0,9) Mild	0,3278 (0,0135, 7,9643) 0,4958
Atrioventrikulärer Block Grad 1	0	1 (1,7) Mild	0,1632 (0,0068, 3,9448) 0,3277	0	NR	0	NR
Linksschenkelblock	0	1 (1,7) Moderat	0,1632 (0,0068, 3,9448) 0,3277	0	NR	0	NR
Tachykardie	0	0	NR	0	NR	1 (0,9) Moderat	0,3278 (0,0135, 7,9643) 0,4958
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,8)	2 (3,4)	0,2437 (0,0226, 2,6327) 0,2505	0	1,5690 0,0649, 37,9554 1,0000[1]	3 (2,6)	0,3277 (0,0346, 3,1055) 0,3676
Beschwerden im Brustbereich	0	2 (3,4) Mild	0,0979 (0,0048, 2,0067) 0,1061	0	NR	3 (2,6) Mild	0,1405 (0,0073, 2,6897) 0,1203
Nicht kardiale Brustschmerzen	1 (0,8)	0	1,4686	0	1,5690	0	2,9498

	Mild		(0,0608, 35,5029) 1,0000		(0,0649, 37,9554) 1,0000		(0,1214, 71,6789) 1,0000
Untersuchungen	0	2 (3,4)	0,0979 (0,0048, 2,0067) 0,1061	1 (1,6)	0,1743 (0,0072, 4,2173) 0,3425	3 (2,6)	0,1405 (0,0073, 2,6897) 0,1203
Erhöhter Blutdruck	0	0	NR	0	NR	2 (1,7) Mild Moderat	0,1967 (0,0095, 4,0526) 0,2447
Erhöhter Herzfrequenz	0	1 (1,7) Mild	0,1967 (0,0095, 4,0526) 0,2447	0	NR	1 (0,9) Mild	NR
QT-Intervall im EKG verlängert	0	1 (1,7) Moderat	0,1967 (0,0095, 4,0526) 0,2447	0	NR	0	NR
Irreguläre Herzfrequenz	0	0	NR	1 (1,6) Mild	0,1743 (0,0072, 4,2173) 0,3425	0	NR
Erkrankungen des Nervensystems	0	0	NR	0	NR	1 (0,9)	0,3278 (0,0135, 7,9643) 0,4958
Synkope	0	0	NR	0	NR	1 (0,9) Moderat	0,3278 (0,0135, 7,9643) 0,4958
Vaskuläre Erkrankungen	0	0	NR	0	NR	3 (2,6)	0,1405 (0,0073, 2,6897) 0,1203
Hypertonie	0	0	NR	0	NR	3 (2,6) Mild	0,1405 (0,0073, 2,6897) 0,1203

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)/Preferred Term (PT) werden nur einmal gezählt.

[1] Diskrepanz des KIs und des p-Wertes ergibt sich aufgrund des gewählten Ansatzes zur Bestimmung des KIs bei Vorliegen von 0 Zellen. Für Terme mit 0 Zellen wurden zur Kalkulation des KIs zu beiden Zellen 0,5 addiert. Der p-Wert wurde mit Fisher Exakt Test basierend auf den Ausgangswerten berechnet.

SOK = System Organ Klasse; TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)
p-Wert basierend auf Fisher's Exact Test; Fett gedruckt = signifikanter Unterschied; Quelle: CSR 14-003 Tabelle 14.3.1.13.1

Tabelle 4-73: UEs von besonderem Interesse; Kardiale UEs nach Clustered Term und PT (Safety Population)

Clustered Term **PT**	**Placebo (N = 119)**	**37,5 mg JZP-110 (N = 58)**		**75 mg JZP 110 (N = 62)**		**150 mg JZP 110 (N = 117)**	
	n (%)	**n (%)**	**RR (95 % KI)** **p-Wert**	**n (%)**	**RR (95 % KI)** **p-Wert**	**n (%)**	**RR (95 % KI)** **p-Wert**
Probanden mit mind. 1 TEAE	1 (0,8)	5 (8,6)	0,0975 (0,0117, 0,8153) **0,0149**	2 (3,2)	0,2605 (0,0241, 2,8168) 0,2704	15 (12,8)	0,0655 (0,0088, 0,4883) **0,0002**
Alle Brustschmerzen	1 (0,8)	2 (3,4)	0,0979 (0,0048, 2,0067) 0,1061	0	1,5690 (0,0649, 37,9554) 1,0000	3 (2,6)	0,3277 (0,0346, 3,1055) 0,3676
Beschwerden im Brustbereich	0	2 (3,4)	0,0979 (0,0048, 2,0067) 0,1061	0	NR	3 (2,6)	0,1405 (0,0073, 2,6897) 0,1203
Nicht kardiale Brustschmerzen	1 (0,8)	0	1,4686 (0,0608, 35,5029) 1,0000	0	1,5690 (0,0649, 37,9554) 1,0000	0	2,9498 (0,1214, 71,6789) 1,0000
Blutdruck Veränderungen	0	0	NR	0	NR	5 (4,3)	0,0894 (0,0050, 1,5985) **0,0287**[1]
Hypertonie	0	0	NR	0	NR	3 (2,6)	0,1405 (0,0073, 2,6897) 0,1203
Blutdruck erhöht	0	0	NR	0	NR	2 (1,7)	0,1967 (0,0095, 4,0526) 0,2447
Brustschmerzen	0	2 (3,4)	0,0979 (0,0048, 2,0067) 0,1061	0	NR	3 (2,6)	0,1405 (0,0073, 2,6897) 0,1203

Beschwerden im Brustbereich	0	2 (3,4)	0,0979 (0,0048, 2,0067) 0,1061	0	NR	3 (2,6)	0,1405 (0,0073, 2,6897) 0,1203
Andere Brustschmerzen	1 (0,8)	0	1,4686 (0,0608, 35,5029) 1,0000	0	1,5690 (0,0649, 37,9554) 1,0000	0	2,9498 (0,1214, 71,6789) 1,0000
Nicht kardiale Brustschmerzen	1 (0,8)	0	1,4686 (0,0608, 35,5029) 1,0000	0	1,5690 (0,0649, 37,9554) 1,0000	0	2,9498 (0,1214, 71,6789) 1,0000
Herzfrequenz und -rhythmus Änderungen	0	3 (5,2)	0,0699 (0,0037, 1,3317) **0,0340**[1]	2 (3,2)	0,1046 (0,0051, 2,1454) 0,1161	7 (6,0)	0,0656 (0,0038, 1,1348) **0,0067**[1]
Palpitationen	0	1 (1,7)	0,1632 (0,0068, 3,9448) 0,3277	1 (1,6)	0,1743 (0,0072, 4,2173) 0,3425	5 (4,3)	0,0894 (0,0050, 1,5985) **0,0287**[1]
Erhöhter Herzfrequenz	0	1 (1,7)	0,1632 (0,0068, 3,9448) 0,3277	0	NR	1 (0,9)	0,3278 (0,0135, 7,9643) 0,4958
Ventrikuläre Extrasystolen	0	1 (1,7)	0,1632 (0,0068, 3,9448) 0,3277	0	NR	1 (0,9)	0,3278 (0,0135, 7,9643) 0,4958
Irreguläre Herzfrequenz	0	0	NR	1 (1,6)	0,1743 (0,0072, 4,2173) 0,3425	0	NR
Tachykardie	0	0	NR	0	NR	1 (0,9)	0,3278 (0,0135, 7,9643) 0,4958
Erhöhte Herzfrequenz	0	2 (3,4)	0,0979 (0,0048, 2,0067) 0,1061	1 (1,6)	0,1743 (0,0072, 4,2173) 0,3425	6 (5,1)	0,0756 (0,0043, 1,3275) **0,0139**[1]
Palpitationen	0	1 (1,7)	0,1632 (0,0068, 3,9448) 0,3277	1 (1,6)	0,1743 (0,0072, 4,2173) 0,3425	5 (4,3)	0,0894 (0,0050, 1,5985) **0,0287**[1]
Erhöhte Herzfrequenz	0	1 (1,7)	0,1632 (0,0068, 3,9448) 0,3277	0		1 (0,9)	0,3278 (0,0135, 7,9643) 0,4958

Tachykardie	0	0	NR	0	NR	1 (0,9)	0,3278 (0,0135, 7,9643) 0,4958

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)/Preferred Term (PT) werden nur einmal gezählt.

[1] Diskrepanz des KIs und des p-Wertes ergibt sich aufgrund des gewählten Ansatzes zur Bestimmung des KIs bei Vorliegen von 0 Zellen. Für Terme mit 0 Zellen wurden zur Kalkulation des KIs zu beiden Zellen 0,5 addiert. Der p-Wert wurde mit Fisher Exakt Test basierend auf den Ausgangswerten berechnet.

PT = Preferred Term; SOK = System Organ Klasse; TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)
p-Wert basierend auf Fisher's Exact Test; Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: CSR 14-003 Tabelle 14.3.1.13.2

Psychiatrische Ereignisse

37 Probanden in der Studie erfuhren ein TEAE in der SOK psychiatrische Erkrankungen, davon 10 (8,4 %) in Placebo, 6 (10,3 %) mit 37,5 mg JZP-110, 5 (8,1 %) mit 75 mg JZP-110 und 16 (13,7 %) mit 150 mg JZP-110. Die häufigsten UEs in diesem SOK waren Angst und Insomnie. Eine Zusammenfassung der Angst und Insomnie TEAEs ist in Tabelle 4-74 nach Clustered und Preferred Term dargestellt. Diese Ereignisse traten bei Probanden, die auf eine Dosis JZP-110 randomisiert wurden, häufiger auf und waren tendenziell dosisabhängig. In dieser Studie wurden keine unerwünschten Ereignisse einer Psychose oder ähnliche Ereignisse berichtet.

Angst

Das häufigste psychiatrische TEAE in der Studie war Angst. 9 Probanden, die auf JZP-110 randomisiert wurden, erfuhren mindestens ein TEAE. Bei der Betrachtung der Ereignisse innerhalb des Angstspektrums wurden die Ereignisse Angst, Verhaltensangst, Gefühl der Nervosität („feeling jittery“), Reizbarkeit, Agitation, Panikattacke, Ruhelosigkeit, Anspannung, Klaustrophobie und Nervosität zusammengefasst. Insgesamt traten bei 22 Probanden angstassoziierte TEAEs auf, wobei 2 (1,7 %), 7 (12,1%), 5 (8,1%) und 10 (8,5%) in Placebo, respektive 37,5 mg JZP-110, 75 mg JZP-110 und 150 mg JZP-110 verzeichnet wurden. Das relative Risiko für ein UE unter dem Clustered Term Angst und ähnliche Ereignisse war unter JZP-110 Behandlung jeweils zuungunsten der Verumgruppe verschoben. Die Zusammenfassung der UE nach PT zeigt, dass die Ereignisse „Gefühl der Nervosität“ mit 37,5 mg JZP-110 und 75 mg JZP-110 signifikant häufiger auftraten als mit Placebo (RR = 0,0699 [95 % KI 0,0037, 1,3317], p = 0,0340; RR = 0,0747 [95 % KI 0,0039, 1,4237], p = 0,0389). Dies war auch der Fall im Studienarm 150 mg JZP-110 und dem PT Angst. Es werden 6 Ereignisse (5,1 %) mit dem PT „Angst“ gemeldet, während mit Placebo kein Fall auftrat. Das RR war zuungunsten von JZP-110 verschoben mit 0,0756 (95 % KI 0,0043, 1,3275; p = 0,0139). Die Konfidenzintervalle der RR überschreiten die Relevanzschwelle zur Bewertung als Schaden zuungunsten von JZP-110 jeweils nicht. Damit ist kein Schaden zuungunsten von JZP-110 abzuleiten. Die meisten Angst-assoziierten Ereignisse waren zudem von geringem Schweregrad, traten früh in der Studie auf und hielten lediglich wenige Tage an.

Insomnie und ähnliche Ereignisse

Sieben Probanden verzeichneten TEAEs der Insomnie, einschließlich initialer Insomnie mit 3 (2,5 %) in der Placebogruppe und 1 (1,7 %), 0, und 5 (4,3 %) Fällen in den JZP-110 Behandlungsgruppen 37,5 mg, 75 mg, bzw. 150 mg (siehe Tabelle 4-74). Ereignisse von Insomnie traten nicht signifikant häufiger in der höchsten JZP-110-Dosisgruppe als mit Placebo auf. Die meisten UEs waren von geringer Intensität und wurden nach Einschätzung des Prüfarztes als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend angesehen. Von den Ereignissen, die bei den mit JZP-110 randomisierten Probanden berichtet wurden, begannen 5 von 7 innerhalb der ersten 2 Wochen der Studie und die meisten klangen in weniger als 2 Wochen ab. Kein Proband brach die Studie wegen einem UE von Insomnie ab.

Depression und Suizidalitäts-Ereignisse

Sechs Probanden berichteten über TEAEs im Zusammenhang mit Depressionen (d. h. depressive Stimmung, Depression, Gefühl der Wertlosigkeit und Suizidgedanken; siehe Tabelle 4-75), wobei 5 dieser Probanden auf Placebo und 1 Proband auf JZP-110 randomisiert waren.

Im Folgenden wird das Ereignis für den Probanden, der JZP-110 erhielt, beschrieben:

- Proband 32010004 hatte eine laufende Anamnese einer depressiven Störung, die seit 2010 mit Escitalopram behandelt wurde. Er erhielt JZP-110 75 mg an den Tagen 1-3 der Studie, und danach 150 mg JZP-110 täglich. An den Tagen 2-18 erlebte der Patient Übelkeit und Nervosität sowie Schwindel an den Tagen 10-18. Das Schwindelgefühl trat an den Tagen 54-76 wieder auf. Am 63. Tag entwickelte er sowohl Reizbarkeit als auch eine depressive Stimmung, die für den Rest der Studie anhielt. Es wurden keine Maßnahmen mit dem Studienmedikament ergriffen. Das Ereignis der depressiven Stimmung wurde vom Prüfarzt als mäßig schwer eingestuft. Für diesen Probanden wurden keine positiven C-SSRS-Scores aufgezeichnet

Andere psychiatrische Ereignisse

Drei Probanden, die alle auf eine Dosis von JZP-110 randomisiert wurden, hatten TEAEs, die möglicherweise auf ein manisches / psychotisches Verhalten oder Missbrauchspotenzial hinweisen könnten (d. h. Enthemmung, Affektlabilität, emotionale Störung, siehe Tabelle 4-75). Die unerwünschten Ereignisse traten innerhalb der ersten 2 Wochen der Dosierung auf und waren von milder oder moderater Intensität. Die Ereignisse klangen bei fortgesetzter Dosierung ab. Nach Überprüfung dieser Fälle wurde der Schluss gezogen, dass diese Ereignisse nicht auf akutes manisches oder psychotisches Verhalten oder Missbrauchspotential hinweisen.

Neuromotorische Ereignisse

4 Probanden, die auf eine Dosis JZP-110 37,5 mg, 75 mg oder 150 mg randomisiert wurden, erfuhren ein TEAE, welches als relevantes neuromotorisches Ereignis für den Wirkmechanismus des Studienmedikamentes eingestuft wurde (siehe Tabelle 4-75). 1 Proband der 150 mg JZP-110 Gruppe wies einen Tremor an Tag 54 mit mildem Schweregrad auf. Das Ereignis löste sich an Tag 84 auf und stand nicht in Verbindung mit der Studienmedikation. Für 3 Probanden wurde das UE Bruxismus gemeldet (2 in 150 mg JZP-110, 1 in 75 mg JZP-110). Das UE war jeweils von milder oder moderater Intensität und keines führte zum Abbruch der Studie. Das RR war jeweils nicht zuungunsten der Verumgruppen verschoben.

Überempfindlichkeits-/Hautreaktions-Ereignisse

Potenzielle Überempfindlichkeitsereignisse wurden durch Durchsicht der SOKs Erkrankungen des Immunsystems und Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes identifiziert und sind in Tabelle 4-75 zusammengefasst. Es traten keine Ereignisse von Anaphylaxie, Angioödem oder Urtikaria auf.

Als TEAEs wurden bei 4 Probanden in der Placebo-Gruppe und 3 Probanden in den JZP-110 Dosisgruppen (37,5 mg, 75 mg oder 150 mg Ausschlag), exfoliativer Ausschlag, papulärer Ausschlag und makulärer Ausschlag gemeldet. Die Ereignisse waren zumeist von mildem Schweregrad und lösten sich während der Studie auf. Ein Proband der 75 mg JZP-110 Dosisgruppe meldete ein TEAE der Medikamenten Hypersensitivität (wörtlich „Allergie gegen Bactrim“) an Tag 21, welches sich nach Absetzen von Bactrim an Tag 22 auflöste. Das Ereignis wurde als mild eingestuft und wurde nach Einschätzung des Prüfarztes als nicht mit dem Studienmedikament in Verbindung stehend betrachtet. Der Proband erhielt weiterhin das Studienmedikament und schloss die Studie ohne weitere Folgeerscheinungen ab.

Insgesamt gab es keine TEAEs, die auf eine Überempfindlichkeit gegen JZP-110 hinweisen oder diese nahelegen.

Kraftfahrzeug-Unfälle

Vier Probanden (1 Placebo [0,8%], 1 JZP-110 75 mg [1,6%] und 2 [1,7%] JZP-110 150 mg) hatten Kraftfahrzeugunfälle als TEAEs gemeldet. Alle Ereignisse wurden nach Einschätzung des Prüfarztes als nicht mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend betrachtet. Bei 1 Probanden (31890005), der auf Placebo randomisiert wurde, war der Unfall schwerwiegend und erforderte einen Krankenhausaufenthalt. Die Unfälle zweier Probanden, die JZP-110 150 mg erhielten, wurden laut Polizeibericht als unverschuldet eingestuft. Einer der Probanden war ein Beifahrer und der andere wurde von hinten angefahren. Ein weiterer Proband, der JZP-110 75 mg erhielt, fuhr mit einer Geschwindigkeit von 5 km/h gegen eine Baumwurzel.

Potenzielle missbrauchsrelevante Ereignisse

Ereignisse innerhalb der SOK Psychiatrische Störungen wurden überprüft. Ereignisse, die auf ein Missbrauchspotenzial hindeuten könnten, wurden identifiziert und im Abschnitt "Andere psychiatrische Ereignisse" weiter oben beschrieben. Keine der Ereignisse wurden als missbrauchsrelevant eingestuft oder deutete darauf hin.

Die Therapietreue wurde ebenfalls überprüft, um Fälle von potenziellem Missbrauch zu identifizieren. Neununddreißig (8,2%) Probanden (JZP kombiniert) hatten eine Behandlungs-Compliance von >100%, wobei die Mehrheit (35) dieser Probanden eine Behandlungs-Compliance ≤104 % aufwies. Zwei Probanden hatten eine Therapietreue >120%. Einer dieser

Probanden (Dosisgruppe 37,5 mg) brach die Studie aufgrund eines behandlungsbedingten SAE (Streptokokken-Endokarditis) ab und der andere Proband wurde nicht weiter beobachtet.

Die berechnete Compliance mit dem Studienmedikament lag bei >120%, da beide Probanden Tabletten nicht zurückgaben, die aufgrund der Enddaten der Studienteilnahme nicht hätten eingenommen werden dürfen.

Insgesamt gab es in den Daten zur Therapietreue keinen Hinweis auf Missbrauch.

Potenzielle Arzneimittelabsetzerscheinungen

Neun Probanden hatten 19 TEAEs, die nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten. Von diesen Ereignissen könnte das Ereignis der Klaustrophobie, das von 1 Probanden aus der 300 mg JZP-110 Gruppe berichtet wurde, als Stimulanzien ähnliches Entzugssymptom betrachtet werden. Allerdings hatte der Proband eine Vorgeschichte mit Klaustrophobie und das Ereignis wurde nach Einschätzung des Prüfarztes als nicht mit dem Studienmedikament in Zusammenhang beurteilt.

Zusammenfassung (Gesamtpopulation)

Insgesamt zeigt sich anhand der Gesamtpopulation der Studie 14-003 eine gute Verträglichkeit und Sicherheit von Solriamfetol. Das Relative Risiko für ein UE war mit Solriamfetol zwar zugunsten der Verumgruppe verschoben, die meisten UEs waren aber von mildem oder moderatem Schweregrad. Bei der Betrachtung nach Schweregrad ergibt sich unter 150 mg JZP-110 bei den mildem UEs ein signifikanter Unterschied zuungunsten der Verumgruppe mit RR = 0,69 (95 % KI 0,49, 0,98). Das RR liegt mit dem 95 % KI aber oberhalb der Schwelle des IQWiG von 0,9 für einen relevanten Effekt.

Nur wenige Probanden mussten die Studie abbrechen (14 Probanden). Häufig auftretende UEs ≥ 10 % in einem Behandlungsarm) wurden im SOK gastrointestinale Erkrankungen, Infektionen und parasitäre Erkrankungen und Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes gemeldet. Das RR war bei den SOKs Infektionen und parasitäre Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes zwar unter der höchsten Dosis JZP-110 zuungunsten der Verumgruppe verschoben, es trat aber kein bestimmtes Ereignis signifikant häufiger unter JZP-110 Behandlung in diesem SOKs auf. Die Betrachtung nach PT ergab ein häufiges Auftreten der UEs (≥ 10 %) Kopfschmerzen und Übelkeit. Das UE Übelkeit trat dosisabhängig häufiger unter JZP-110 auf, das RR war aber im Vergleich zu Placebo nicht signifikant schlechter. Eine erhöhtes RR war für das UE Kopfschmerzen im Vergleich von JZP-110 vs. Placebo ebenso nicht festzustellen.

Die Auswertung der UEs von besonderem Interesse zeigt, dass hinsichtlich der kardiovaskulären Ereignisse zwar ein erhöhtes RR von JZP-110 37,5 mg und 150 mg im Vergleich zu Placebo festzustellen ist, bei Betrachtung nach PT aber in keinem Fall das 95 % Konfidenzintervall die relevante Schwelle von 0,9 für die Einstufung als Schaden gemäß IQWiG Kriterien übertrat. Zudem waren die meisten Ereignisse von mildem oder moderatem Schweregrad.

Die Analyse der psychiatrischen und ähnlichen Ereignisse zeigte ein erhöhtes Risiko für UEs im Zusammenhang mit Angst und Nervosität mit Solriamfetol-Einnahme. Die 95 % KIs überschritten in diesem Falle ebenso die Relevanzschwelle von 0,9 nicht, sodass diese nicht als Schaden gewertet werden. Andere Ereignisse in Verbindung mit Insomnie, Depression und Suizidalität traten nicht häufiger unter Einnahme von Solriamfetol auf. Auch ein erhöhtes Risiko für Hypersensitivitätsreaktionen und neuromotorische Ereignisse konnten mithilfe der Betrachtung der UEs nach Clustered Term ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-74: UEs von besonderem Interesse; Angst und Insomnie, UEs nach Clustered Term und PT und maximalem Schweregrad (Safety Population)

Clustered Term **PT**	**Placebo (N = 119)**	**37,5 mg JZP-110 (N = 58)**		**75 mg JZP 110 (N = 62)**		**150 mg JZP 110 (N = 117)**	
	n (%)	**n (%)**	**RR (95 % KI)** **p-Wert**	**n (%)**	**RR (95 % KI)** **p-Wert**	**n (%)**	**RR (95 % KI)** **p-Wert**
Probanden mit mind. 1 TEAE	4 (3,4)	7 (12,1)	0,2785 (0,0849, 0,9134) **0,0415**	5 (8,1)	0,4168 (0,1161, 1,4968) 0,2778	13 (11,1)	0,3025 (0,1016, 0,9009) **0,0243**
Angst und ähnliche Ereignisse	2 (1,7)	7 (12,1)	0,1393 (0,0299, 0,6494) **0,0061**	5 (8,1)	0,2084 (0,0416, 1,0435) **0,0474**	10 (8,5)	0,1966 (0,0440, 0,8783) **0,0186**
Angst	0	1 (1,7) Mild	0,1632 (0,0068, 3,9448) 0,3277	2 (3,2) Mild Moderat	0,1046 (0,0051, 2,1454) 0,1161	6 (5,1) Mild (4) Moderat (1) Schwer (1)	0,0756 (0,0043, 1,3275) **0,0139**
Gefühl der Nervosität	0	3 (5,2) Mild	0,0699 (0,0037, 1,3317) **0,0340**[1]	3 (4,8) Mild	0,0747 (0,0039, 1,4237) **0,0389**[1]	1 (0,9) Moderat	0,3278 (0,0135, 7,9643) 0,4958
Reizbarkeit	0	3 (5,2) Mild	0,0699 (0,0037, 1,3317) **0,0340**[1]	0	NR	4 (3,4) Mild (3) Moderat (1)	0,1093 (0,0059, 2,0068) 0,0588
Agitation	1 (0,8) Mild	0	1,4686 (0,0608, 35,5029) 1,0000	0	1,5690 (0,0649, 37,9554) 1,0000	1 (0,9) Schwer	0,9832 (0,0622, 15,5349) 1,0000
Ruhelosigkeit	0	1 (1,7) Mild	0,1632 (0,0068, 3,9448) 0,3277	0	NR	1 (0,9) Schwer	0,3278 (0,0135, 7,9643) 0,4958
Nervosität	1 (0,8) Mild	0	1,4686 (0,0608, 35,5029) 1,0000	0	1,5690 (0,0649, 37,9554) 1,0000	0	2,9498 (0,1214, 71,6789) 1,0000
Insomnie und ähnliche Ereignisse	3 (2,5)	1 (1,7)	1,4622 (0,1555, 13,7527) 1,0000	0	3,6611 (0,1921, 69,7634) 0,5521	3 (2,6)	0,9832 (0,2025, 4,7725) 1,0000

Insomnie	2 (1,7) Mild	1 (1,7) Moderat	0,9748 (0,0902, 10,5309) 1,0000	0	2,6151 (0,1275, 53,6348) 0,5471	3 (2,6) Mild	0,6555 (0,1115, 3,8516) 0,6822
Initiale Insomnie	1 (0,8) Mild	0	1,4686 (0,0608, 35,5029) 1,0000	0	1,5690 (0,0649, 37,9554) 1,0000	1 (0,9) Mild	0,9832 (0,0622, 15,5349) 1,0000

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)/Preferred Term (PT) werden nur einmal gezählt.

[1] Diskrepanz des KIs und des p-Wertes ergibt sich aufgrund des gewählten Ansatzes zur Bestimmung des KIs bei Vorliegen von 0 Zellen. Für Terme mit 0 Zellen wurden zur Kalkulation des KIs zu beiden Zellen 0,5 addiert. Der p-Wert wurde mit Fisher Exakt Test basierend auf den Ausgangswerten berechnet.

SOK = System Organ Klasse; TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)
p-Wert basierend auf Fisher's Exact Test; Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: CSR 14-003 Tabelle 14.3.1.15.1,

Tabelle 4-75: UEs von besonderem Interesse; weitere UEs nach SOK, PT und maximalem Schweregrad (Safety Population)

Einordnung **MedDRA SOK** **PT**	**Placebo (N = 119)**	**37,5 mg JZP-110 (N = 58)**		**75 mg JZP 110 (N = 62)**		**150 mg JZP 110 (N = 117)**	
	n (%)	**n (%)**	**RR (95 % KI)** **p-Wert**	**n (%)**	**RR (95 % KI)** **p-Wert**	**n (%)**	**RR (95 % KI)** **p-Wert**
Depression/ Suizidalität und andere psychiatrische Ereignisse							
Psychiatrische Erkrankungen							
Depressive Stimmung	1 (0,8) Moderat	0	1,4686 (0,0608, 35,5029) 1,0000	0	1,5690 (0,0649, 37,9554) 1,0000	1 (0,9) Moderat	0,9832 (0,0622, 15,5349) 1,0000
Depression	2 (1,7) Mild Moderat	0	0,8123 (0,1100, 6,0011) 0,7064	0	2,6151 (0,1275, 53,6348) 0,5471	0	4,9160 (0,2385, 101,3080) 0,2469
Gefühl der Wertlosigkeit	1 (0,8) Mild	0	1,4686 (0,0608, 35,5029) 1,0000	0	1,5690 0,0649, 37,9554 1,0000	0	2,9498 (0,1214, 71,6789) 1,0000
Suizidale Gedanken	2 (1,7) Moderat	0		0		0	
Enthemmung	0	0	NR	1 (1,6) Moderat	1,5690 (0,0649, 37,9554) 1,0000	0	NR
Affektlabilität	0	0	NR	0	NR	1 (0,9) Mild	0,3278 (0,0135, 7,9643) 0,4958
Emotionale Störung	0	0	NR	0	NR	1 (0,9) Mild	0,3278 (0,0135, 7,9643) 0,4958
Neuromotorische Ereignisse							
Psychiatrische Erkrankungen							
Bruxismus	0	0	NR	1 (1,6) Mild R	1,5690 0,0649, 37,9554 1,0000	3 (2,5) Mild R / NR (2)	0,1405 0,0073, 2,6896 0,0588

Erkrankungen des Nervensystems							
Tremor	0	0	NR	0	NR	1 (0,9) Mild R	0,3278 (0,0135, 7,9643) 0,4958
Überempfindlichkeits-/Hautreaktions-Ereignisse							
Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes							
Ausschlag	3 (2,5) Mild (1) Moderat (2)	1 (1,7) Mild	1,4622 (0,1555, 13,7527) 1,0000	1 (1,6) Mild	1,5630 (0,1660, 14,7158) 1,0000	0	6,8824 (0,3594, 131,7880) 0,1219
Exfoliativer Hautausschlag	0	1 (1,7) Mild	0,1625 (0,0067, 3,9273) 0,1061	0	NR	0	NR
Ausschlag papulär	0	1 (1,7) Moderat	0,1625 (0,0067, 3,9273) 0,1061	0	NR	0	NR
Ausschlag makulär	1 (0,8) Mild	0	1,4686 (0,0608, 35,5029) 1,0000	0	1,5690 (0,0649, 37,9554) 1,0000	0	2,9498 (0,1214, 71,6789) 1,0000
Erkankungen des Immunsystems							
Meidkamenten – Überempfindlichkeitsreaktion	0	0	NR	1 (1,6) Mild	1,5690 (0,0649, 37,9554) 1,0000	0	NR

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)/Preferred Term (PT) werden nur einmal gezählt.

PT = Preferred Term; SOK = System Organ Klasse; TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)
p-Wert basierend auf Fisher's Exact Test; Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: CSR 14-003 Tabelle 14.3.1.2.1; 14.3.1.3

2. Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie

Im vorliegenden Dossier wird die Population der Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie betrachtet. Daher werden die für die Gesamtpopulation dargestellten UEs ebenso differenziert für die Population der Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie dargestellt.

Überblick über die Gesamtrate der TEAEs (Safety Population, Population Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie)

Tabelle 4-76 gibt einen Überblick über die Gesamtrate der auftretenden TEAEs in der relevanten Population der Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie, jeweils für die 4 relevanten Behandlungsarme der Studie 14-003. Die höchste Inzidenz von Probanden mit TEAEs war in der Gruppe 150 mg JZP-110 mit 55 Probanden (68,8 %) zu verzeichnen, war aber mit einem relativen Risiko von 0,79 (95 % KI 0,61, 1,01; p = 0,0765) nicht signifikant schlechter als mit Placebo (45 Fälle [54,2 %]). In der 75 mg JZP-110 Gruppe trat bei 19 von 45 Patienten (42,2 %) ein TEAE auf, wobei sich die Gesamtrate mit einem RR von 1,28 (95 % KI 0,87, 1,91) und p = 0,27 als nicht signifikant gegenüber Placebo erwies. In der 37,5 mg JZP-110 Dosisgruppe traten mit 62,5 % (25 Probanden) bei ähnlich viele Probanden TEAEs wie in der 150 mg JZP-110 Gruppe auf. Der Prozentsatz der Patienten mit TEAEs, die (vermutlich) mit einem Studienmedikament in Verbindung stehen, war in der Placebo-Behandlungsgruppe und der 37,5 mg JZP-110 Gruppe am niedrigsten (21,7 %, respektive 20,0 %) und zeigte einen Dosis-abhängigen Anstieg in den beiden höheren JZP-110-Dosisgruppen (24,4 % und 36,3 % in den Gruppen 75 mg und 150 mg JZP-110). In keiner der JZP-110 Behandlungsgruppen erwies sich das RR gegenüber Placebo als signifikant unterschiedlich. Es trat lediglich bei einem Probanden (1,3 %) in der 150 mg JZP-110 Gruppe TEAEs auf, die im Zusammenhang mit dem Studienverfahren betrachtet wurden.

Die Betrachtung der TEAEs nach Schweregrad zeigt, dass nicht signifikant mehr milde, moderate oder schwere TEAEs unter Behandlung mit 150 mg JZP-110 im Vergleich zu Placebo auftraten.

Die Inzidenz von Probanden, welche TEAE-bedingt die Studie unter- bzw. abbrechen mussten, war insgesamt gering. Insgesamt trat bei 9 Probanden mind. 1 TEAE auf, welches zum Abbruch der Studie führte, davon jeweils bei 2 Probanden in der 37,5 mg und 150 mg JZP-110 Dosisgruppe, 1 Proband in der 75 mg Dosisgruppe, sowie 4 Probanden in der Placebo-Gruppe. Während der Studie traten insgesamt 6 schwerwiegende UEs auf. Ein Proband in der Placebo-Gruppe erfuhr Struma, ein weiterer die SUEs Verkehrsunfall, Rückenschmerzen und Ischias. Ein Proband der 37,5 mg JZP-110 Gruppe erlitt eine Gallengangs Obstruktion und ein Proband der 150 mg JZP-110 Gruppe eine Hyperglykämie. Keines der SAEs wurden als in Verbindung stehend mit der Studienmedikation eingestuft. Während der Studie traten keine fatalen TEAEs / Todesfälle auf.

Tabelle 4-76: Überblick über die TEAEs in den vier Behandlungsarmen der Studie 14-003 (Safety Population, Population Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie)

Behandlung	**Placebo (N = 83)**	**37,5 mg JZP-110 (N = 40)**		**75 mg JZP-110 (N = 45)**		**150 mg JZP-110 (N =80)**	
	n (%)	**n (%)**	**RR (95 % KI) p-Wert**	**n (%)**	**RR (95 % KI) p-Wert**	**n (%)**	**RR (95 % KI) p-Wert**
TEAEs							
Gesamtrate	45 (54,2)	25 (62,5)	0,8675 (0,6356, 1,1839) 0,4399	19 (42,2)	1,2841 (0,8652, 1,9058) 0,2666	55 (68,8)	0,7886 (0,6161, 1,0094) 0,0765
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	18 (21,7)	8 (20,0)	1,0843 (0,5161, 2,2783) 1,0000	11 (24,4)	0,8872 (0,4602, 1,7105) 0,8255	29 (36,3)	0,5983 (0,3623, 0,9879) 0,0566
(vermutete) Verbindung zu Therapie	0	0	NR	0	NR	1 (1,3)	0,3214 (0,0133, 7,7736) 0,4908
Max. Schweregrad							
Mild	28 (33,7)	18 (45,0)	0,7497 (0,4750, 1,1832) 0,2394	10 (22,2)	1,5181 (0,8132, 2,8340) 0,2249	31 (38,8)	0,8706 (0,5787, 1,3097) 0,5191
Moderat	13 (15,7)	6 (15,0)	1,0442 (0,4285, 2,5446) 1,0000	8 (17,8)	0,8810 (0,3949, 1,9657) 0,8050	20 (25,0)	0,6265 (0,3346, 1,1729) 0,1730
Schwer	4 (4,8)	1 (2,5)	1,9277 (0,2226, 16,6919) 1,0000	1 (2,2)	2,1687 (0,2498, 18,8248) 0,6562	4 (5,0)	0,9639 (0,2495, 3,7234) 1,0000
TEAEs die zu einer Unterbrechung führten	2 (2,4)	2 (5,0)	0,4819 (0,0704, 3,2981) 0,5952	1 (2,2)	1,0843 (0,1011, 11,6330) 1,0000	4 (5,0)	0,4819 (0,0908, 2,5585) 0,4373
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	0	1 (2,5)	0,1617 (0,0067, 3,8821) 0,3252	0	NR	1 (1,3)	0,3214 (0,0133, 7,7736) 0,4908
(vermutete) Verbindung zu Studienverfahren	0	0	NR	0	NR	0	NR

TEAEs, die zu einem Studienabbruch führten	4 (4,8)	2 (5,0)	0,9639 (0,1842, 5,0436) 1,0000	1 (2,2)	2,1687 (0,2498, 18,8248) 0,6562	2 (2,5)	1,9277 (0,3631, 10,2339) 0,6819
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	3 (3,6)	1 (2,5)	1,4458 (0,1552, 13,4659) 1,0000	1 (2,2)	1,6265 (0,1742, 15,1854) 1,0000	2 (2,5)	1,4458 (0,2481, 8,4258) 1,0000
(vermutete) Verbindung zu Studienverfahren	0	0	NR	0	NR	0	NR
Schwerwiegende TEAEs	2 (2,4)	1 (2,5)	0,9639 (0,0900, 10,3172) 1,0000	0	2,7246 (0,1337, 55,5405) 0,5405	1 (1,3)	1,9277 (0,1783, 20,8440) 1,0000
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	0	0	NR	0	NR	0	NR
(vermutete) Verbindung zu Studienverfahren	0	0	NR	0	NR	0	NR
Fatale TEAE	0	0	NR	0	NR	0	NR
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	0	0	NR	0	NR	0	NR
(vermutete) Verbindung zu Studienverfahren	0	0	NR	0	NR	0	NR

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) / Preferred Term (PT) werden nur einmal gezählt.

N = Anzahl; NR = Nicht ermittelbar; TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)

p-Wert basierend auf Fisher's Exact Test; Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: CSR 14-003 Tabelle 14.3.1.1.1.1

TEAEs nach SOK und PTs (mind. 10 % oder bei mind. 10 Patienten und 1 %, Safety Population, Population compliant zur OSA-Primärtherapie)

In Tabelle 4-77 sind die häufigsten TEAEs (mind. 10 % der Patienten oder mind. 10 Patienten und 1 % in einem Studienarm) getrennt nach SOK und PT der Population compliant zur OSA-Primärtherapie dargestellt.

Die Auswertung der TEAE getrennt nach SOK zeigt, dass häufig Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes auftraten. In diesem SOK wurde ein dosis-abhängiger Anstieg der Anzahl an Patienten mit einem TEAE mit 6 Patienten (15,0 %) in 37,5 mg JZP-110, 9 Patienten (20,0 %) mit 75 mg JZP-110 und 21 Patienten (26,3 %) mit 150 mg JZP-110 beobachtet. Im Placebo-Arm wurden allerdings ebenso bei 12 Patienten (14,5 %) TEAEs verzeichnet. Das relative Risiko war jeweils nicht signifikant zuungunsten der Verum-Gruppe verändert. Am zweithäufigsten waren in den SOKs Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes sowie Erkrankungen des Nervensystems TEAEs bei je 14 Probanden (17,5 %) in der 150 mg JZP-110 Gruppe zu verzeichnen. Weitere häufige TEAEs getrennt nach SOK umfassten psychiatrische Erkrankungen, die mit 15,0 % (JZP-110 150 mg), 8,9 % (75 mg JZP-110), 7,5 % (37,5 mg JZP-110) und 10,8 % (Placebo) die höchste Inzidenz mit der 150 mg JZP-110 Dosis aufwies. Der Unterschied erwies sich im Vergleich zu Placebo im relativen Risiko nicht signifikant zuungunsten der JZP-110 Behandlungsgruppen verschoben.

Die Auswertung der TEAEs nach PT zeigt, dass einzig das TEAE Kopfschmerzen in mehr als 10 % bzw. bei mind. 10 Probanden auftraten. Dieses UE trat in den Studienarmen zwar unterschiedlich häufig auf (12,0 % in Placebo, 7,5 % in 37,5 mg JZP-110, 6,7 % in 75 mg JZP-110 und 11,3 % in 150 mg JZP-110), jedoch mit Placebo und 150 mg JZP-110 in vergleichbarer Inzidenz. Daher ergibt sich unter JZP-110 auch kein signifikant höheres RR für das Auftreten von Kopfschmerzen.

Tabelle 4-77: UEs getrennt nach SOK und PT (mind. 10 % der Patienten oder mind. 10 Patienten und 1 % in einem Studienarm) der Studie 14-003 (Safety Population, Population compliant zur OSA-Primärtherapie)

MedDRA SOK **PT**	**Placebo (N = 83)**	**37,5 mg JZP-110 (N = 40)**		**75 mg JZP-110 (N = 45)**		**150 mg JZP-110 (N =80)**	
	n (%)	**n (%)**	**RR (95 % KI)** **p-Wert**	**n (%)**	**RR (95 % KI)** **p-Wert**	**n (%)**	**RR (95 % KI)** **p-Wert**
Erkrankung des Gastrointestinaltraktes	12 (14,5)	6 (15,0)	0,9639 (0,3901, 2,3813) 1,0000	9 (20,0)	0,7229 (0,3299, 1,5839) 0,4587	21 (26,3)	0,5508 (0,2906, 1,0438) 0,0792
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (14,5)	4 (10,0)	1,4458 (0,4975, 4,2017) 0,5783	7 (15,6)	0,9294 (0,3938, 2,1934) 1,0000	14 (17,5)	0,8262 (0,4073, 1,6758) 0,6712
Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes	8 (9,6)	4 (10,0)	0,9639 (0,3084, 3,0119) 1,0000	3 (6,7)	1,4458 (0,4035, 5,1809) 0,7458	14 (17,5)	0,5508 (0,2444, 1,2413) 0,1718
Erkrankungen des Nervensystems	14 (16,9)	4 (10,0)	1,6867 (0,5931, 4,7970) 0,4182	3 (6,7)	2,5301 (0,7674, 8,3416) 0,1709	14 (17,5)	0,9639 (0,4912, 1,8914) 1,0000
Kopfschmerzen	10 (12,0)	3 (7,5)	1,6064 (0,4678, 5,5170) 0,5441	3 (6,7)	1,8072 (0,5240, 6,2335) 0,5411	9 (11,3)	1,0710 (0,4593, 2,4971) 1,0000
Psychiatrische Erkrankungen	9 (10,8)	3 (7,5)	1,4458 (0,4138, 5,0513) 0,7494	4 (8,9)	1,2199 (0,3978, 3,7407) 1,0000	12 (15,0)	0,7229 (0,3223, 1,6215) 0,4880

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) /Preferred Term (PT) werden nur einmal gezählt.

SOK = System Organ Klasse; TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)

p-Wert basierend auf Fisher's Exact Test; Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: CSR 14-003 Tabelle 14.3.1.2.1.1

Deskriptive Darstellung der TEAEs die zum Studienabbruch führten (Safety Population)

In Tabelle 4-78 ist ein Überblick über die TEAEs, die zum Abbruch der Studie oder der Studienmedikation führten der Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie, gegeben. Die TEAEs sind nach SOK und PT dargestellt.

UEs, die zum Studienabbruch führten, traten bei insgesamt 9 Probanden (davon 4 Probanden (3,4 %) im Studienarm mit Placebo, 2 Probanden (5,0 %) mit 37,5 mg JZP-110, 1 Proband (2,2 %) mit 75 mg JZP-110 und 2 Probanden (2,5 %) in 150 mg JZP-110) auf, die in der Mehrzahl als nicht in Verbindung mit der Studienmedikation stehend beurteilt wurden und von mildem oder moderatem Schweregrad waren.

Es wurden verschiedene Gründe für einen Studienabbruch genannt, die im Folgenden näher erläutert werden.

Placebo

Für einen Proband der Placebo-Gruppe wurde an Tag 61 das moderate TEAE suizidale Gedanken gemeldet, welches als nicht in Verbindung mit dem Studienmedikament stehend beurteilt wurde. Bereits an Tag 25 wurde für den Probanden das TEAE moderate Depression gemeldet. Der Proband war in regelmäßiger Behandlung bei einem Berater/Therapeuten. Die Behandlung mit dem Studienmedikament wurde am Tag 61 aufgrund der Suizidgedanken abgebrochen. Die TEAE der Suizidgedanken verschwanden am Tag 76, aber die Depression war zum Zeitpunkt der vorzeitigen Beendigung der Behandlung am Tag 81 weiterhin vorhanden.

Ein anderer Proband der Placebo-Gruppe wies das TEAE Ausschlag (moderater Schweregrad) an Tag 29 der Behandlung auf. Das UE wurde vom Prüfarzt als in Verbindung mit der Studienmedikation stehend beurteilt. Der Ausschlag wurde behandelt, verbesserte sich durch diese aber nicht. Das Studienmedikament wurde an Tag 33 abgesetzt und das TEAE löste sich an Tag 45 auf.

Zudem wurde für einen Probanden in der Placebo Gruppe das TEAE hypertone Blase an Tag 29 mit moderatem Schweregrad gemeldet. Der Prüfarzt bewertete das TEAE als in Verbindung mit der Studienmedikation stehend und die Behandlung wurde an Tag 32 abgebrochen. Das TEAE löste sich an Tag 33 auf.

Ein weiteres TEAE, welches zum Abbruch führte war depressive Stimmung bei einem Probanden der Placebo-Gruppe. Das TEAE trat an Tag 22 der Behandlung mit moderatem Schweregrad auf und wurde als in Verbindung stehend mit der Studienmedikation beurteilt. Die Behandlung wurde aufgrund dieses TEAEs an Tag 28 abgebrochen. Die Depression löste sich an Tag 29 auf.

37,5 mg JZP-110

In der 37,5 mg Gruppe wurde bei einem Probanden das TEAE Linksschenkelblock (moderater Schweregrad) an Tag 30 gemeldet, was aber nicht in Verbindung mit der Studienmedikation stand. An Tag 33 wurde die Studienmedikation abgebrochen und der Proband weiter beobachtet. Das TEAE löste sich bis zum Follow-up Besuch an Tag 51 nicht auf, war aber auch symptomlos.

Ein weiterer Proband der 37,5 mg JZP-110 Dosisgruppe musste die Studie TEAE-bedingt aufgrund des TEAEs Unruhe abbrechen, welches an Tag 27 auftrat. Das TEAE wurde als in Verbindung mit der Studienmedikation stehend vom Prüfarzt beurteilt. Das TEAE löste sich ohne Behandlung an Tag 30 auf.

75 mg JZP-110

Bei einem Probanden der 150 mg Dosisgruppe wurde bei Auftitration mit der 75 mg Dosis an Tag 1 die milden TEAEs Vertigo (Schwindel) und Übelkeit gemeldet. An Tag 3 der Behandlung wurde die Studienmedikation abgebrochen und die TEAEs lösten sich an Tag 4 auf.

150 mg JZP-110

Ein Proband der 150 mg JZP-110 Gruppe musste aufgrund der schweren TEAEs Angst, Agitation und Unruhe an Tag 8 die Studienmedikation an Tag 10 abbrechen. Die UEs wurden vom Prüfarzt als in Verbindung mit dem Studienmedikament stehend beurteilt. Alle UEs lösten sich nach dem Absetzen der Studienmedikation an Tag 11 auf. Keine anderen TEAEs wurden für diesen Probanden gemeldet.

Ein Proband der 150 mg JZP-110 Gruppe musste die Studie TEAE-bedingt abbrechen, da die TEAEs Palpitationen, Tachykardie (moderater Schweregrad) und Dyspnoe (milder Schweregrad) an Tag 3 bzw. Tag 4 der Behandlung auftraten. Die TEAEs wurden als in Verbindung mit der Studienmedikation stehend beurteilt und die Behandlung an Tag 13 abgebrochen. Die Symptomatik klang am selben Tag ab.

Tabelle 4-78: UEs, die zum Abbruch der Studie und der Studienmedikation führten, getrennt nach SOK und PT der Studie 14-003 (Safety Population, Population compliant zur OSA-Primärtherapie)

MedDRA SOK PT	**Placebo (N = 83)**	**37,5 mg JZP-110 (N = 40)**	**75 mg JZP-110 (N = 45)**	**150 mg JZP-110 (N =80)**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Probanden mit mind. 1 TEAE	4 (4,8)	2 (5,0)	1 (2,2)	2 (2,5)
Kardiale Erkrankungen	0	1 (2,5)	0	1 (1,3)
Linksschenkelblock	0	1 (2,5)	0	0
Palpitationen	0	0	0	1 (1,3)
Tachykardie	0	0	0	1 (1,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0	0	1 (2,2)	0
Schwindel	0	0	1 (2,2)	0
Erkrankung des Gastrointestinaltraktes	0	0	1 (2,2)	0
Übelkeit	0	0	1 (2,2)	0
Psychiatrische Erkrankungen	2 (2,4)	1 (2,5)	0	1 (1,3)
Angst	0	0	0	1 (1,3)
Agitation	0	0	0	1 (1,3)
Unruhe	0	1 (2,5)	0	1 (1,3)
Depressive Stimmung	1 (1,2)	0	0	0
Suizidgedanken	1 (1,2)	0	0	0
Nieren- und Harnwegserkrankungen	1 (1,2)	0	0	0
Hypertone Blase	1 (1,2)	0	0	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums	0	0	0	1 (1,3)
Dyspnoe	0	0	0	1 (1,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (1,2)	0	0	0
Ausschlag	1 (1,2)	0	0	0

Unerwünschte Ereignisse wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 18.0, kodiert. Ein TEAE ist definiert als ein Ereignis, das entweder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments beginnt oder sich nach der ersten Dosis des Studienmedikaments verschlechtert. Die Prozentsätze basieren auf N, der Anzahl der Probanden innerhalb jeder Behandlungsgruppe. Mehrere Einträge für eine Person unter der Systemorganklasse (SOK) / Preferred Term (PT) werden nur einmal gezählt.

N = Anzahl der Probanden, TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event), SOK = Systemorganklasse, PT = Preferred Term, UE = unerwünschtes Ereignis

Quelle: CSR 14-003 Tabelle 14.3.1.11.1

TEAEs von besonderem Interesse (Safety population, Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie)

In Tabelle 4-80 und Tabelle 4-81 sind TEAEs von besonderem Interesse in der Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie, basierend auf der Safety-Population aufgeführt. Diese TEAEs von besonderem Interesse wurden, wie im Abschnitt zuvor beschrieben, im SAP vordefiniert. Dabei orientierte sich die Auswahl der Ereignisse auf Basis der Pharmakologie/Wirkungsweise von JZP-110, Erfahrungen aus früheren Studien oder Bereiche, die für die Behandlung der EDS bei OSA relevant sind. Folgende TEAEs wurden als TEAEs von besonderem Interesse definiert: kardiovaskuläre Ereignisse einschließlich Beschwerden/Schmerzen in der Brust, erhöhte Herzfrequenz, erhöhter Blutdruck, Palpitationen, Herzrhythmusstörungen und EKG-Veränderungen sowie andere kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Synkopen und potenzielle Herzinsuffizienz) psychiatrische Ereignisse (wie Angstzustände, Schlaflosigkeit und Depression/Suizidalität, neuromotorische Ereignisse, Überempfindlichkeitsereignisse, potenziell missbrauchsrelevante Ereignisse und Straßenverkehrsunfälle. Die Ereignisse von besonderem Interesse werden im Folgenden nach SOK bzw. Clustered Term und Preferred Term kodiert, dargestellt.

Kardiovaskuläre und potenziell kardiovaskuläre TEAEs

Unter dem Terminus kardiovaskuläre und potenzielle kardiovaskuläre Ereignisse wurden alle potenziellen Ereignisse nach SOK und PT in Tabelle 4-79 zusammengefasst. Insgesamt traten unter JZP-110 Behandlung mit 6 (15,0 %) in der 37,5 mg JZP-110 Gruppe, 0 in der 75 mg JZP-110 Gruppe und 8 Fällen (10,0 %) in der 150 mg JZP-110 Gruppe bei mehr Probanden TEAEs auf als unter Placebo mit einem Probanden (1,2 %).

Die TEAEs unter dem SOK kardiovaskuläre Erkrankungen traten in den JZP-110 Behandlungsgruppen häufiger auf als unter Placebo (JZP-110 kombiniert 8 Probanden vs. 0 Probanden unter Placebo). Das relative Risiko erwies sich mit 37,5 mg und 150 mg JZP-110 als zuungunsten der Verumgruppe verschoben mit einem RR von 0,121 (95 % KI 0,014, 1,043; p = 0,0382[16]), respektive 0,088 (95 % KI 0,01, 1,56, p = 0,0267[16]). Eine Betrachtung nach PT ergab, dass kein bestimmtes UE signifikant häufiger unter Therapie mit JZP-110 vs. Placebo auftrat. TEAEs unter dem PT Palpitationen wurden zwar in der Behandlungsgruppe 150 mg JZP-110 mit 3 Fällen häufiger gemeldet als in der Placebo-Gruppe (0 Fälle) und den Behandlungsgruppen 37,5 mg JZP-110 (1 Fall) und 75 mg JZP-110 (0 Fälle); die 3 Fälle mit 150 mg JZP-110 waren aber jeweils von mildem Schweregrad und das relative Risiko erwies sich als nicht signifikant gegenüber Placebo. Weiterhin etwas häufiger zeigte sich TEAEs in Verbindung mit einem erhöhten Blutdruck und Veränderungen der Herzfrequenz. Eine Auswertung und weitere Diskussion der TEAEs erfolgt nach Clustered Term und PT, welche in Tabelle 4-80 dargestellt ist.

Die Auswertung nach dem Clustered Term „Alle Brustbeschwerden“ zeigt, dass TEAEs bei Probanden in den JZP-110 Gruppen 37,5 mg und 150 mg mit jeweils einem Fall (2,5 %, respektive 1,3 %) etwas häufiger als in der Placebo Gruppe (0 Probanden) auftreten. Das relative Risiko für TEAEs unter diesem Clustered Term war nicht zuungunsten der

Verumgruppe verschoben. Zudem waren die TEAEs jeweils von mildem Schweregrad und wurden nicht als in Verbindung stehend mit der Studienmedikation bewertet. Nicht-kardiale Brustschmerzen wurden für einen Probanden (1,2 %) in der Placebo-Gruppe gemeldet.

Veränderungen des Blutdrucks traten einzig bei einem Probanden in der JZP-110 150 mg Gruppe auf. Das unter diesem Clustered Term eingestufte TEAE Hypertonie (1 Proband) wurde als nicht in Verbindung mit dem Studienmedikament stehend und mit mildem Schweregrad bewertet.

Die Zusammenfassung der TEAEs unter dem Clustered Term Herzfrequenz und -rhythmus Veränderungen zeigt eine dosisabhängige Häufung der Ereignisse unter JZP-110 Behandlung. Für 5 Probanden (JZP-110 Behandlung) wurde das TEAE Palpitationen, zumeist mit mildem Schweregrad und in Verbindung mit der Studienmedikation stehend, gemeldet. Der Zeitpunkt des Auftretens des UE war tendenziell früh (innerhalb von 10 Tagen nach der Behandlung), das Ereignis war häufig in der 150 mg Gruppe (4, 5,0 %), jedoch nicht zuungunsten der Verumgruppe verschoben (RR = 0,11 [95 % KI 0,01, 1,96]; p = 0,06). Die meisten TEAEs der Palpitationen lösten sich spontan auf, während die Behandlung fortgesetzt wurde.

Es wurden vereinzelt Fälle von TEAEs unter dem PT ventrikuläre Extrasystolen (jeweils 1 Proband in 37,5 mg und 150 mg JZP-110) und erhöhte Herzfrequenz (1 Proband in 37,5 mg JZ-110) gemeldet. Die Fälle waren jeweils von mildem Schweregrad und standen zumeist nicht in Verbindung mit der Studienmedikation. Für die Probanden mit den ventrikulären Extrasystolen zeigte das EKG vorzeitige ventrikuläre Kontraktionen bei Proband 32010004 und unspezifische T-Wellen-Veränderungen bei Testperson 32010015. Beide Ereignisse waren von geringer Intensität und wurden vom Prüfarzt als mit dem Studienmedikament in Verbindung stehend eingestuft. Beide Probanden beendeten die Studie, wobei das Ereignis bei Proband 32010015 abklang und bei Proband 32010004 nicht abklang.

Weitere andere kardiovaskuläre TEAE wie Arrhythmien und EKG-Veränderungen traten in 2 Probanden dieser Teilpopulation auf.

- Proband 31010020, der für die Behandlung mit JZP-110 37,5 mg randomisiert wurde, hatte eine TEAE der QT-Verlängerung mit einer QTcF von 432 msec zu Studienbeginn und 449 msec in Woche 1/Tag 8 als die AE gemeldet wurde. Der Patient hatte eine Dosisunterbrechung für 2 Tage und ein Wiederholungs-EKG, das 2 Tage später durchgeführt wurde, zeigte eine QTcF von 418 msec. Der Proband beendete die Studie ohne weiteren klinisch signifikanten Anstieg der QTc. Das Ereignis wurde vom Prüfarzt als nicht auf das Studienmedikament bezogen bewertet.

- Proband 31460030 wurde randomisiert, um JZP-110 37,5 mg zu erhalten und hatte eine TEAE von Linksschenkelblock (LBBB) mit einem QRS von 97 msec bei Studienbeginn und 130 msec bei Woche 4/AE-Beginn. Der Proband zog sich aus der Studie zurück und der QRS betrug 2 Wochen später bei der Sicherheitsbeobachtung wieder 94 msec. 1 Monat nach Absetzen des Studienmedikaments (d.h. der Proband war nicht mehr in LBBB), unterzog sich der Proband einer kardiologischen Untersuchung aufgrund von

Bluthochdruck, Dyslipidämie und LBBB. Das Echokardiogramm zeigte eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von 60 % bis 65 %, keine linksventrikuläre Hypertrophie, diastolische Dysfunktion Grad 1, Spuren von Mitralinsuffizienz und Spuren einer Trikuspidalinsuffizienz. Die Belastungs-Single-Photonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) zeigte eine normale Perfusion ohne regionale Wandbewegungs-Anomalien. Der EKG-Teil des Belastungstests zeigte jedoch ein LBBB. Die Überprüfung der Serien-EKGs durch einen Kardiologen ergab, dass das LBBB intermittierend war, aber das EKG ohne LBBB war ebenfalls deutlich abnormal. Das Ereignis wurde vom Prüfarzt als nicht mit dem Studienmedikament in Verbindung stehend bewertet.

Andere kardiovaskuläre Events

- Proband 31530039 wurde in die JZP-110 150 mg Dosisgruppe randomisiert. Am 4. Tag erlitt er eine Synkope (nach einer mehrstündigen körperlichen Aktivität im Freien), die als vasovagal eingestuft wurde. Es wurde jedoch auch ein Dehydrationsereignis gemeldet. Er wurde mit einem Liter IV Kochsalzlösung behandelt und über Nacht in der Notaufnahme beobachtet. Seine umfangreiche medizinische Anamnese war signifikant für eine präsynkopale Episode im Jahr 2014 und Bluthochdruck, welcher mit Hydrochorthiazid und Lisinopril behandelt wurde. Das Ereignis der Synkope wurde als mäßiger Schweregrad bewertet und stand nicht im Zusammenhang mit dem Studienmedikament, das ohne Wiederauftreten der Synkope fortgesetzt wurde.

Tabelle 4-79: UEs von besonderem Interesse; Kardiale UEs nach SOK und PT und maximalem Schweregrad (Safety Population, Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie)

MedDRA SOK **PT**	**Placebo (N = 83)**	**37,5 mg JZP-110 (N = 40)**		**75 mg JZP-110 (N = 45)**		**150 mg JZP-110 (N = 80)**	
	n (%)	**n (%)**	**RR (95 % KI)** **p-Wert**	**n (%)**	**RR (95 % KI)** **p-Wert**	**n (%)**	**RR (95 % KI)** **p-Wert**
Kardiovaskuläre oder potenziell kardiovaskuläre Ereignisse							
Probanden mit mind. 1 TEAE	1 (1,2)	6 (15,0)	0,0803 (0,0100, 0,6449) **0,0047**	0	1,6347 (0,0680, 39,3165) 1,0000	8 (10,0)	0,1205 (0,0154, 0,9416) **0,0166**
Kardiovaskuläre Erkrankungen	0	3 (7,5)	0,0693 (0,0037, 1,3098) **0,0326**[1]	0	NR	5 (6,3)	0,0876 (0,0049, 1,5595) **0,0267**[1]
Palpitationen	0	1 (2,5) Mild	0,1617 (0,0067, 3,8821) 0,3252	0	NR	4 (5,0) Mild (3) Moderat (1)	0,1071 (0,0059, 1,9578) 0,0558
Ventrikuläre Extrasystolen	0	1 (2,5) Mild	0,1617 (0,0067, 3,8821) 0,3252	0	NR	1 (1,3) Mild	0,3214 (0,0133, 7,7736) 0,4908
Linksschenkelblock	0	1 (2,5) Moderat	0,1617 (0,0067, 3,8821) 0,3252	0	NR	0	NR
Tachykardie	0	0	NR	0	NR	1 (1,3) Moderat	0,3214 (0,0133, 7,7736) 0,4908
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1,2)	1 (2,5)	0,4819 (0,0309, 7,5086) 0,5464	0	1,6347 (0,0680, 39,3165) 1,0000	1 (1,3)	0,9639 (0,0613, 15,1489) 1,0000
Beschwerden im Brustbereich	0	1 (2,5) Mild	0,1617 (0,0067, 3,8821) 0,3252	0		1 (1,3) Mild	0,3214 (0,0133, 7,7736) 0,4908
Nicht kardiale Brustschmerzen	1 (1,2) Mild	0	1,4551 (0,0606, 34,9387) 1,0000	0	NR	0	NR

Untersuchungen	0	2 (5,0)	0,0970 (0,0048, 1,9741) 0,1040	0	NR	0	NR
Erhöhter Herzfrequenz	0	1 (2,5) Mild	0,1617 (0,0067, 3,8821) 0,3252	0	NR	0	NR
QT-Intervall im EKG verlängert	0	1 (2,5) Moderat	0,1617 (0,0067, 3,8821) 0,3252	0	NR	0	NR
Erkrankungen des Nervensystems	0	0	NR	0	NR	1 (1,3)	0,3214 (0,0133, 7,7736) 0,4908
Synkope	0	0	NR	0	NR	1 (1,3) Moderat	0,3214 (0,0133, 7,7736) 0,4908
Vaskuläre Erkrankungen	0	0	NR	0	NR	1 (1,3)	0,3214 (0,0133, 7,7736) 0,4908
Hypertonie	0	0	NR	0	NR	1 (1,3) Mild	0,3214 (0,0133, 7,7736) 0,4908

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)/Preferred Term (PT) werden nur einmal gezählt.

[1] Diskrepanz des KIs und des p-Wertes ergibt sich aufgrund des gewählten Ansatzes zur Bestimmung des KIs bei Vorliegen von 0 Zellen. Für Terme mit 0 Zellen wurden zur Kalkulation des KIs zu beiden Zellen 0,5 addiert. Der p-Wert wurde mit Fisher Exakt Test basierend auf den Ausgangswerten berechnet.

NR = Nicht ermittelbar; SOK = System Organ Klasse; TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)
p-Wert basierend auf Fisher's Exact Test; Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: Zusätzliche Analysen 14-003 Tabelle 14.3.1.13.1a, Tabelle 14.3.1.3.1a

Tabelle 4-80: UEs von besonderem Interesse; Kardiale UEs nach Clustered Term und PT (Safety Population, Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie)

Clustered Term **PT**	**Placebo (N = 83)**	**37,5 mg JZP-110 (N = 40)**		**75 mg JZP-110 (N = 45)**		**150 mg JZP-110 (N =80)**	
	n (%)	**n (%)**	**RR (95 % KI)** **p-Wert**	**n (%)**	**RR (95 % KI)** **p-Wert**	**n (%)**	**RR (95 % KI)** **p-Wert**
Probanden mit mind. 1 TEAE	1 (1,2)	4 (10,0)	0,1205 (0,0139, 1,0432) **0,0382**[1]	0	1,6347 (0,0680, 39,3165) 1,0000	7 (8,8)	0,1377 (0,0173, 1,0941) **0,0320**[1]
Alle Brustschmerzen	1 (1,2)	1 (2,5)	0,4819 (0,0309, 7,5086) 0,5464	0	1,6347 (0,0680, 39,3165) 1,0000	1 (1,3)	0,9639 (0,0613, 15,1489) 1,0000
Beschwerden im Brustbereich	0	1 (2,5)	0,1617 (0,0067, 3,8821) 0,3252	0	NR	1 (1,3)	0,3214 (0,0133, 7,7736) 0,4908
Nicht kardiale Brustschmerzen	1 (1,2)	0	1,4551 (0,0606, 34,9387) 1,0000	0	1,6347 (0,0680, 39,3165) 1,0000	0	2,8922 (0,1196, 69,9622) 1,0000
Blutdruck Veränderungen	0	0	NR	0	NR	1 (1,3)	0,3214 (0,0133, 7,7736) 0,4908
Hypertonie	0	0	NR	0	NR	1 (1,3)	0,3214 (0,0133, 7,7736) 0,4908
Brustschmerzen	0	1 (2,5)	0,1617 (0,0067, 3,8821) 0,3252	0	NR	1 (1,3)	0,3214 (0,0133, 7,7736) 0,4908
Beschwerden im Brustbereich	0	1 (2,5)	0,1617 (0,0067, 3,8821) 0,3252	0	NR	1 (1,3)	0,3214 (0,0133, 7,7736) 0,4908
Andere Brustschmerzen	1 (1,2)	0	1,4551 (0,0606, 34,9387) 1,0000	0	1,6347 (0,0680, 39,3165) 1,0000	0	2,8922 (0,1196, 69,9622) 1,0000
Nicht kardiale Brustschmerzen	1 (1,2)	0	1,4551	0	1,6347	0	2,8922

			(0,0606, 34,9387) 1,0000		(0,0680, 39,3165) 1,0000		(0,1196, 69,9622) 1,0000
Herzfrequenz und -rhythmus Änderungen	0	3 (7,5)	0,0693 (0,0037, 1,3098) 0,0326	0	NR	5 (6,3)	0,0876 (0,0049, 1,5595) 0,0267
Palpitationen	0	1 (2,5)	0,1617 (0,0067, 3,8821) 0,3252	0	NR	4 (5,0)	0,1071 (0,0059, 1,9578) 0,0558
Erhöhter Herzfrequenz	0	1 (2,5)	0,1617 (0,0067, 3,8821) 0,3252	0	NR	0	NR
Ventrikuläre Extrasystolen	0	1 (2,5)	0,1617 (0,0067, 3,8821) 0,3252	0	NR	1 (1,3)	0,3214 (0,0133, 7,7736) 0,4908
Tachykardie	0	0	NR	0	NR	1 (1,3)	0,3214 0,0133, 7,7736 0,4908
Erhöhte Herzfrequenz	0	2 (5,0)	0,0970 (0,0048, 1,9741) 0,1040	0	NR	4 (5,0)	0,1071 (0,0059, 1,9578) 0,0558
Palpitationen	0	1 (2,5)	0,1617 (0,0067, 3,8821) 0,3252	0	NR	4 (5,0)	0,1071 (0,0059, 1,9578) 0,0558
Erhöhte Herzfrequenz	0	1 (2,5)	0,1617 (0,0067, 3,8821) 0,3252	0	NR	0	NR
Tachykardie	0	0	NR	0	NR	1 (1,3)	0,3214 (0,0133, 7,7736) 0,4908

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)/Preferred Term (PT) werden nur einmal gezählt.

[1] Diskrepanz des KIs und des p-Wertes ergibt sich aufgrund des gewählten Ansatzes zur Bestimmung des KIs bei Vorliegen von 0 Zellen. Für Terme mit 0 Zellen wurden zur Kalkulation des KIs zu beiden Zellen 0,5 addiert. Der p-Wert wurde mit Fisher Exakt Test basierend auf den Ausgangswerten berechnet.

NR = Nicht ermittelbar; SOK = System Organ Klasse; TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)
p-Wert basierend auf Fisher's Exact Test; Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: Zusätzliche Analysen 14-003 Tabelle 14.3.1.13.2a

Psychiatrische Ereignisse

Für insgesamt 28 Probanden in der Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie (Safety Population) wurde mind. ein TEAE im SOK psychiatrische Erkrankungen gemeldet, davon 4 (4,8 %) in Placebo, 3 (7,5 %) mit 37,5 mg JZP-110, 4 (8,9 %) mit 75 mg JZP-110 und 9 (11,3 %) mit 150 mg JZP-110. Die häufigsten UEs in diesem SOK waren Angst und Insomnie. Eine Zusammenfassung der Angst und Insomnie TEAEs ist in Tabelle 4-81 nach Clustered und Preferred Term dargestellt. Diese Ereignisse traten bei Probanden, die auf eine Dosis JZP-110 randomisiert wurden, häufiger auf und waren tendenziell dosisabhängig. Bei keinem der Ereignisse unter Therapie mit JZP-110 war ein signifikantes relatives Risiko im Vergleich zu Placebo festzustellen, sodass hier kein Schaden zuungunsten von Solriamfetol abzuleiten ist. In dieser Studie wurden keine unerwünschten Ereignisse einer Psychose oder ähnliche Ereignisse berichtet.

Angst

Das häufigste psychiatrische TEAE in der Studie war Angst. 7 Probanden, die auf JZP-110 randomisiert wurden, erfuhren mindestens ein TEAE. Bei der Betrachtung der Ereignisse innerhalb des Angstspektrums wurden die Ereignisse Angst, Verhaltensangst, Gefühl der Nervosität („feeling jittery“), Reizbarkeit, Agitation, Panikattacke, Ruhelosigkeit, Anspannung, Klaustrophobie und Nervosität zusammengefasst. Insgesamt traten bei 16 Probanden angstassoziierte TEAEs auf, wobei 2 (2,4 %), 3 (7,5 %), 4 (8,9 %) und 7 (8,8%) in Placebo, respektive 37,5 mg JZP-110, 75 mg JZP-110 und 150 mg JZP-110 verzeichnet wurden. Einzig in der 150 mg JZP-110 Gruppe erwies sich das UE Angst als zuungunsten der Verumgruppe signifikant häufiger auftretend auf mit einem RR = 0,0876 (95 % KI 0,05, 1,56, p = 0,0267[16]). Das 95 % KI unterschreitet die Relevanzschwelle zur Einstufung als Schaden von 0,9 nicht, sodass sich hieraus kein Nachteil zuungunsten von Solriamfetol ableiten lässt. Die meisten Angst-assoziierten Ereignisse waren außerdem von geringer Schwere, traten früh in der Studie auf und hielten lediglich wenige Tage an.

Insomnie und ähnliche Ereignisse

Sechs Probanden verzeichneten TEAEs der Insomnie, einschließlich initialer Insomnie mit 3 (3,6 %) in der Placebogruppe und 1 (2,5 %), 0, und 2 (2,5 %) in den 37,5, 75, bzw. 150 mg JZP-110 Gruppen (siehe Tabelle 4-81). Eine höhere Inzidenz der Ereignisse von Insomnie trat unter JZP-110 Behandlung im Vergleich zu Placebo entsprechend nicht auf und das RR war in nicht zuungunsten von JZP-110 verschoben. Die meisten UEs waren von geringer Intensität und wurden nach Einschätzung des Prüfarztes als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend angesehen. Kein Proband brach die Studie wegen einem UE von Insomnie ab.

Depression und Suizidalität-Ereignisse

Wenige Probanden aus der Gruppe der compliant zur OSA-Primärtherapie berichteten über TEAEs im Zusammenhang mit Depressionen (d. h. depressive Stimmung, Depression, Gefühl

der Wertlosigkeit und Suizidgedanken, Tabelle 4-82). Die TEAEs waren jeweils von mildem oder moderaten Schweregrad. Keines der auftretenden UEs unter JZP-110 Behandlung erwies sich im RR signifikant gegenüber Placebo.

Andere psychiatrische Ereignisse

Drei Probanden, die alle auf eine Dosis von JZP-110 randomisiert wurden, hatten TEAEs, die möglicherweise auf ein manisches / psychotisches Verhalten oder Missbrauchspotenzial hinweisen könnten (d. h. Enthemmung, Affektlabilität, emotionale Störung, siehe Tabelle 4-82). Die unerwünschten Ereignisse traten innerhalb der ersten 2 Wochen der Dosierung auf und waren von milder oder moderater Intensität. Die Ereignisse klangen bei fortgesetzter Dosierung ab. Nach Überprüfung dieser Fälle wurde der Schluss gezogen, dass diese Ereignisse nicht auf akutes manisches oder psychotisches Verhalten oder Missbrauchspotential hinweisen.

Neuromotorische Ereignisse

2 Probanden, die auf eine Dosis JZP-110 75 mg oder 150 mg randomisiert wurden, erfuhren ein TEAE, welches als relevantes neuromotorisches Ereignis für den Wirkmechanismus des Studienmedikamentes eingestuft wurde (siehe Tabelle 4-81). Es wurden 2 Fälle des UE Bruxismus gemeldet (1 Fall in 150 mg JZP-110, 1 Fall in 75 mg JZP-110). Das UE war jeweils von milder Intensität und keines führte zum Abbruch der Studie.

Überempfindlichkeit/Hautreaktion Ereignisse

Potenzielle Überempfindlichkeitsereignisse wurden durch Durchsicht der SOKs Erkrankungen des Immunsystems und Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes identifiziert und sind in Tabelle 4-81 und Tabelle 4-75 zusammengefasst. Es traten keine Ereignisse von Anaphylaxie, Angioödem oder Urtikaria auf.

Als relevante TEAEs wurden bei 4 Probanden in der Placebo-Gruppe und 3 Probanden in den JZP-110 Dosisgruppen (37,5 mg, 75 mg oder 150 mg Ausschlag), exfoliativer Ausschlag, papulärer Ausschlag und makulärer Ausschlag gemeldet. Die Ereignisse waren von mildem oder moderatem Schweregrad und lösten sich während der Studie auf. Ein Proband der 75 mg JZP-110 Dosisgruppe meldete ein TEAE der Medikamenten-Hypersensitivität (wörtlich „Allergie gegen Bactrim“) an Tag 21, welches sich nach Absetzen von Bactrim an Tag 22 auflöste. Das Ereignis wurde als mild eingestuft und wurde nach Einschätzung des Prüfarztes als nicht mit dem Studienmedikament in Verbindung stehend gemeldet. Der Proband erhielt weiterhin das Studienmedikament und schloss die Studie ohne weitere Folgeerscheinungen ab.

Insgesamt gab es keine TEAEs, die auf eine Überempfindlichkeit gegen JZP-110 hinweisen oder diese nahelegen.

Potenzielle missbrauchsrelevante Ereignisse

Ereignisse innerhalb der SOK Psychiatrische Störungen wurden hinsichtlich potenzieller missbrauchsrelevanter Ereignisse überprüft. Ereignisse, die auf ein Missbrauchspotenzial hindeuten könnten, wurden identifiziert und im Abschnitt "Andere psychiatrische Ereignisse" weiter oben beschrieben. Keine der Ereignisse wurden als missbrauchsrelevant eingestuft oder deuteten darauf hin.

Die Therapietreue wurde für die Gesamtpopulation überprüft, um Fälle von potenziellem Missbrauch zu identifizieren. Wie bereits im Abschnitt zur Gesamtpopulation beschrieben, hatten Neununddreißig (8,2 %) Probanden (JZP-110 kombiniert) eine Behandlungs-Compliance von > 100 %, wobei die Mehrheit (35) dieser Probanden eine Behandlungs-Compliance ≤ 104 % aufwies. Zwei Probanden hatten eine Therapietreue > 120 %. Einer dieser Probanden (Dosisgruppe 37,5 mg) brach die Studie aufgrund eines behandlungsbedingten SAE (Streptokokken-Endokarditis) ab und der andere Proband wurde nicht weiter beobachtet.

Die berechnete Compliance mit dem Studienmedikament lag bei > 120 %, da beide Probanden Tabletten nicht zurückgaben, die aufgrund der Enddaten der Studienteilnahme nicht hätten eingenommen werden dürfen.

Insgesamt gab es in den Daten zur Therapietreue keinen Hinweis auf einen Missbrauch.

Zusammenfassung

In der Gesamtschau bestätigen sich in der Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie die Ergebnisse der Gesamtpopulation. Daher weist Solriamfetol in dieser Population das gleiche, gute Verträglichkeitsprofil wie in der Gesamtpopulation auf. Die TEAEs, die auftraten waren mit wenigen Ausnahmen von mildem oder moderatem Schweregrad. Die Abbruchrate war in der Population compliant zur OSA-Primärtherapie mit insgesamt 10 Studienabbrechern gering. Zudem brachen 4 Probanden der Placebo-Gruppe die Therapie frühzeitig ab. Ein erhöhtes Risiko unter Solriamfetol-Einnahme jeglicher Dosisgruppe hinsichtlich kardiovaskulärer, psychiatrischer Ereignisse oder Hypersensitivitätsreaktionen konnte nicht ausgemacht werden.

Damit weist Solriamfetol neben der Wirksamkeit auf die Reduktion der EDS und die positiven Effekte auf die Lebensqualität auch eine gute Verträglichkeit auf. Mit diesem Profil ergibt sich eine wirksame und sichere medikamentöse Therapie für OSA-Patienten mit residualer EDS und compliant Nutzung einer OSA-Primärtherapie.

Tabelle 4-81: UEs von besonderem Interesse; Angst und Insomnie, UEs nach Clustered Term und PT und maximalem Schweregrad (Safety Population, Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie)

Clustered Term **PT**	**Placebo (N = 83)**	**37,5 mg JZP-110 (N = 40)**		**75 mg JZP-110 (N = 45)**		**150 mg JZP-110 (N =80)**	
	n (%)	**n (%)**	**RR (95 % KI)** **p-Wert**	**n (%)**	**RR (95 % KI)** **p-Wert**	**n (%)**	**RR (95 % KI)** **p-Wert**
Probanden mit mind. 1 TEAE	4 (4,8)	3 (7,5)	0,6426 (0,1509, 2,7356) 0,6811	4 (8,9)	0,5422 (0,1423, 2,0655) 0,4505	9 (11,3)	0,4284 (0,1374, 1,3355) 0,1558
Angst und ähnliche Ereignisse	2 (2,4)	3 (7,5)	0,3213 (0,0559, 1,8470) 0,3281	4 (8,9)	0,2711 (0,0516, 1,4231) 0,1833	7 (8,8)	0,2754 (0,0590, 1,2861) 0,0947
Angst	0	0	NR	2 (4,4) Mild (1) Moderat (1)	0,1090 (0,0053, 2,2216) 0,1218	5 (6,3) Mild (3) Moderat (1) Schwer (1)	0,0876 (0,0049, 1,5595) **0,0267**[1]
Gefühl der Nervosität (Feeling jittery)	0	2 (5,0) Mild	0,0970 (0,0048, 1,9741) 0,1040	2 (4,4) Mild	0,1090 (0,0053, 2,2216) 0,1218	1 (1,3) Moderat	0,3214 (0,0133, 7,7736) 0,4908
Reizbarkeit	0	1 (2,5) Mild	0,1617 (0,0067, 3,8821) 0,3252	0	NR	2 (2,5) Mild	0,1928 (0,0094, 3,9545) 0,2393
Agitation	1 (1,2) Mild	0	1,4551 (0,0606, 34,9387) 1,0000	0	1,6347 (0,0680, 39,3165) 1,0000	1 (1,3) Schwer	0,9639 (0,0613, 15,1489) 1,0000
Ruhelosigkeit	0	1 (2,5) Mild	0,1617 (0,0067, 3,8821) 0,3252	0	NR	1 (1,3) Mild	0,1928 (0,0094, 3,9545) 0,2393
Nervosität	1 (1,2) Mild	0	1,4551 (0,0606, 34,9387) 1,0000	0	1,6347 0,0680, 39,3165 1,0000	0	2,8922 (0,1196, 69,9622) 1,0000
Insomnie und ähnliche Ereignisse	3 (3,6)	1 (2,5)	1,4458 (0,1552, 13,4659) 1,0000	0	3,8144 (0,2014, 72,2312) 0,5514	2 (2,5)	1,4458 (0,2481, 8,4258) 1,0000

Insomnie	2 (2,4) Mild	1 (2,5) Moderat	0,9639 (0,0900, 10,3172) 1,0000	0	2,7246 (0,1337, 55,5405) 0,5405	2 (2,5) Mild	0,9639 (0,1391, 6,6788) 1,0000
Initiale Insomnie	1 (1,2) Mild	0	1,4551 (0,0606, 34,9387) 1,0000	0	1,6347 (0,0680, 39,3165) 1,0000	1 (1,3) Mild	0,9639 (0,0613, 15,1489) 1,0000

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)/Preferred Term (PT) werden nur einmal gezählt.

[1] Diskrepanz des KIs und des p-Wertes ergibt sich aufgrund des gewählten Ansatzes zur Bestimmung des KIs bei Vorliegen von 0 Zellen. Für Terme mit 0 Zellen wurden zur Kalkulation des KIs zu beiden Zellen 0,5 addiert. Der p-Wert wurde mit Fisher Exakt Test basierend auf den Ausgangswerten berechnet.

PT = Preferred Term; SOK = System Organ Klasse; TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)
p-Wert basierend auf Fisher's Exact Test; Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: Zusätzliche Analysen Studie 14-003 Tabelle 14.3.1.15.1a

Tabelle 4-82: UEs von besonderem Interesse; weitere UEs nach SOK, PT und maximalem Schweregrad (Safety Population, Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie)

Clustered Term **MedDRA SOK** **PT**	**Placebo (N = 83)**	**37,5 mg JZP-110 (N = 40)**		**75 mg JZP-110 (N = 45)**		**150 mg JZP-110 (N =80)**	
	n (%)	**n (%)**	**RR (95 % KI)** **p-Wert**	**n (%)**	**RR (95 % KI)** **p-Wert**	**n (%)**	**RR (95 % KI)** **p-Wert**
Depression/ Suizidalität und andere psychiatrische Ereignisse							
Psychiatrische Erkrankungen							
Depressive Stimmung	1 (1,2) Moderat	0	1,4551 (0,0606, 34,9387) 1,0000	0	1,6347 (0,0680, 39,3165) 1,0000	1 (1,3) Moderat	0,9639 (0,0613, 15,1489) 1,0000
Depression	2 (2,4) Mild Moderat	0	2,4096 (0,1184, 49,0269) 0,5502	0	2,7246 (0,1337, 55,5405) 0,5405	0	4,8193 (0,2350, 98,8372) 0,2456
Gefühl der Wertlosigkeit	1 (1,2) Mild	0	1,4551 (0,0606, 34,9387) 1,0000	0	1,6347 (0,0680, 39,3165) 1,0000	0	2,8922 (0,1196, 69,9622) 1,0000
Suizidale Gedanken	2 (2,4) Moderat	0	2,4096 (0,1184, 49,0269) 0,5502	0	2,7246 (0,1337, 55,5405) 0,5405	0	4,8193 (0,2350, 98,8372) 0,2456
Enthemmung	0	0	NR	1 (2,2) Moderat	0,1807 (0,0075, 4,3459) 0,1218	0	NR
Affektlabilität	0	0	NR	0	NR	1 (1,3) Mild	0,1928 (0,0094, 3,9545) 0,2393
Emotionale Störung	0	0	NR	0	NR	1 (1,3) Mild	0,1928 (0,0094, 3,9545) 0,2393
Neuromotorische Ereignisse							
Psychiatrische Erkrankungen							
Bruxismus	0	0	NR	1 (2,2) Mild	0,1807 (0,0075, 4,3459)	1 (1,3) Mild	0,1928 (0,0094, 3,9545)

					0,1218		0,2393
Erkrankungen des Nervensystems							
Tremor	0	0	NR	0	NR	1 (1,3) Mild	0,1928 (0,0094, 3,9545) 0,2393
Überempfindlichkeits/Hautreaktions-Ereignisse							
Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes							
Ausschlag	3 (3,6) Mild (1) Moderat (2)	1 (2,5) Mild	1,4458 (0,1552, 13,4659) 1,0000	0	3,7952 (0,2004, 71,8568) 0,2966	0	6,7470 (0,3541, 128,5583) 0,1206
Exfoliativer Hautausschlag	0	1 (2,5) Mild	0,1617 (0,0067, 3,8821) 0,3252	0	NR	0	NR
Ausschlag papulär	0	1 (2,5) Moderat	0,1617 (0,0067, 3,8821) 0,3252	0	NR	0	NR
Ausschlag makulös	1 (1,2) Mild	0	1,4551 (0,0606, 34,9387) 1,0000	0	1,6347 (0,0680, 39,3165) 1,0000	0	2,8922 (0,1196, 69,9622) 1,0000
Erkrankungen des Immunsystems							
Medikamenten-Überempfindlichkeitsreaktion	0	0	NR	1 (2,2) Mild	0,1807 (0,0075, 4,3459) 0,1218	0	NR

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)/Preferred Term (PT) werden nur einmal gezählt.

SOK = System Organ Klasse; TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)
p-Wert basierend auf Fisher's Exact Test; Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: Zusätzliche Analysen 14-003 Tabelle 14.3.1.2.1a; 14.3.1.3a

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [17]

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 4-83 Matrix der durchgeführte Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Land**	**Compliant oder Non-compliant zur OSA-Primärtherapie**	**Krankheitsschwere (ESS-Baseline)**
ESS-Gesamtscore						
14-003	○	○	●	●	●	○
Schlaflatenzzeit mittels MWT						
14-003	○	○	●	●	●	○
PGIc						
14-003	○	○	●	●	●	○
Sicherheit (UEs)						
14-003	○	○	●	●	●	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse für die Gesamtpopulation. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse für die Population compliant zur OSA-Primärtherapie.						

Im SAP wurden Subgruppenanalysen für die Gesamtpopulation der Studie 14-003 wie folgt präspezifiziert:

- Probanden compliant oder non-compliant zur OSA-Primätherapie
- 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 gemäß SAP für die Gesamtpopulation der Studie 14-003 vorgenommen. Die Subgruppenanalysen der Wirksamkeitsendpunkte basierten auf der mITT-Population und wurden mit der MMRM-Methode für die primäre Endpunktanalysen und dem Chi-Quadrat-Test für die sekundäre Endpunktanalysen durchgeführt. Die Subgruppenanalyse der Sicherheitsendpunkte basierte auf der Safety-Population. Für diese Analysen wurden gemäß SAP keine formalen statistischen Tests durchgeführt.

Da die Subgruppe compliant zur OSA-Primärtherapie die Zielpopulation dieses Dossiers darstellt, wird auf eine Darstellung von Subgruppenanalysen für die Gesamtpopulation mit Ausnahme der Subgruppenanalyse nach Compliance / Non-Compliance zur OSA-

Primärtherapie verzichtet. Dieser Parameter wird auf eine mögliche Effektmodifikation untersucht, da ausgehend von der Bestimmung der zVT durch den G-BA (optimierte Standardtherapie) aus Sicht des pU ein möglicher Einfluss dieses Faktors näher betrachtet werden sollte. Post-hoc wurden daher Subgruppen-Analysen für die wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte und das Auftreten von UEs (Sicherheit) nach Compliance / Non-Compliance zur OSA-Primärtherapie für die Gesamtpopulation (mITT-Population) durchgeführt. Hinsichtlich der Safety wurden für die Gesamtraten und/oder bei Vorhandensein eines signifikanten Ergebnisses in der Gesamtpopulation nach Subgruppe analysiert. Dies betraf in der Gesamtpopulation neben den Gesamtraten der TEAEs, TEAEs nach Schweregrad sowie nach ausgewählten SOKs. Auf eine Analyse der TEAEs nach PT wurde für die Gesamtpopulation verzichtet, da keine signifikanten Unterschiede in der Population gefunden wurden. Ebenso wurden keine Subgruppenanalysen nach AESI durchgeführt, da die niedrige Ereignisrate in den einzelnen JZP-110 Dosisgruppen keine Notwendigkeit einer Subgruppenanalyse ergab.

Für die Zielpopulation dieses Dossiers, der compliant Population, wurden gemäß den Vorgaben des G-BA Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere (Baseline ESS) post-hoc durchgeführt, um mögliche Effektmodifikatoren zu identifizieren. Hinsichtlich der Safety wurden die Gesamtraten der TEAEs und die TEAEs nach Schweregrad nach Subgruppe analysiert. Auf eine Analyse der TEAEs nach SOK und PT wurde für die compliant-Population verzichtet, da keine signifikanten Unterschiede in der Population gefunden wurden. Ebenso wurden keine Subgruppenanalysen nach AESI durchgeführt, da die niedrige Ereignisrate in den einzelnen JZP-110 Dosisgruppen keine Notwendigkeit einer Subgruppenanalyse ergab.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-84 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.

Tabelle 4-84: Übersicht der Interaktionstests der Wirksamkeitsendpunkte aus der randomisierten, kontrollierten Studie 14-003 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, jeweils Änderung zu Woche 12 – Gesamtpopulation (mITT)

Studie 14-003	**p-Wert aus Interaktionstest**
Endpunkt **Dosis**	**Compliance zur Primärtherapie**
ESS-Gesamtscore	
37,5 mg JZP-110	0,4681
75 mg JZP-110	0,5375
150 mg JZP-110	0,4530
Schlaflatenzzeit mittels MWT	
37,5 mg JZP-110	0,8050
75 mg JZP-110	0,6624
150 mg JZP-110	0,6313
PGIc	
37,5 mg JZP-110	0,2218
75 mg JZP-110	0,8663
150 mg JZP-110	0,1181
ESS = Epworth Sleepiness Scale; MWT = Maintenance of Wakefulness Test; PGIc = Patient Global Impression of change	

Tabelle 4-85: Übersicht der Interaktionstests der Sicherheitssendpunkte aus der randomisierten, kontrollierten Studie 14-003 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, jeweils Änderung zu Woche 12 – Gesamtpopulation (Safety-Population)

Studie 14-003	**p-Wert aus Interaktionstest**
Endpunkt **Dosis**	**Compliance zur Primärtherapie**
TEAEs, Gesamtrate	
37,5 mg JZP-110	0,1491
75 mg JZP-110	**0,0121**
150 mg JZP-110	**0,0481**
TEAEs, Gesamtrate, vermutete Verbindung zur Studienmedikation	
37,5 mg JZP-110	**0,0182**
75 mg JZP-110	**0,0122**
150 mg JZP-110	0,0540
TEAEs, Gesamtrate nach Schweregrad, mild	
37,5 mg JZP-110	0,5514
75 mg JZP-110	**0,0090**
150 mg JZP-110	**0,0491**
TEAEs, Gesamtrate nach Schweregrad, mild	
37,5 mg JZP-110	0,5514
75 mg JZP-110	**0,0090**
150 mg JZP-110	**0,0491**
TEAEs, Gesamtrate nach Schweregrad, moderat	
37,5 mg JZP-110	0,0564
75 mg JZP-110	0,9332
150 mg JZP-110	0,7893
TEAEs nach SOK Gastrointestinale Erkrankungen	
37,5 mg JZP-110	0,2595
75 mg JZP-110	0,3863
150 mg JZP-110	0,9898
TEAEs nach SOK, Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	
37,5 mg JZP-110	NA[1]
75 mg JZP-110	NA[1]
150 mg JZP-110	0,2169

ESS = Epworth Sleepiness Scale; MWT = Maintenance of Wakefulness Test;
NA = Nicht zutreffend; PGIc = Patient Global Impression of change

[1] Keine Interaktionstests erforderlich, da keine Subgruppe mit mind. 10 Ereignissen vorhanden

Tabelle 4-86: Übersicht der Interaktionstests der Wirksamkeitsendpunkte aus der randomisierten, kontrollierten Studie 14-003 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, jeweils Änderung zu Woche 12 – Population compliant zur OSA-Primärtherapie (mITT)

Studie 14-003	**p-Wert aus Interaktionstest**			
Population / Endpunkt **Dosis**	**Alter**	**Geschlecht**	**Compliance zur Primärtherapie**	**Krankheitsschwere (ESS-Baseline)**
ESS-Gesamtscore				
37,5 mg JZP-110	NA[1]	0,2386	n.d.	0,7218
75 mg JZP-110	0,2859	0,3401	n.d.	0,3273
150 mg JZP-110	NA[1]	0,8675	n.d.	0,9960
Schlaflatenzzeit mittels MWT				
37,5 mg JZP-110	NA[1]	0,8675	n.d.	0,3107
75 mg JZP-110	0,6240	0,1661	n.d.	0,0797
150 mg JZP-110	NA[1]	0,4095	n.d.	0,2453
PGIc				
37,5 mg JZP-110	0,6479	0,4095	n.d.	0,6527
75 mg JZP-110	0,7442	0,4909	n.d.	0,7226
150 mg JZP-110	NA[1]	0,0202	n.d.	0,1670

ESS = Epworth Sleepiness Scale; MWT = Maintenance of Wakefulness Test; n.d. = nicht durchgeführt; NA = Nicht zutreffend; PGIc = Patient Global Impression of change

[1] Interaktionstest nicht adäquat, da weniger als 10 Probanden in einer Subgruppe

Tabelle 4-87: Übersicht der Interaktionstests der Sicherheitsendpunkte aus der randomisierten, kontrollierten Studie 14-003 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population compliant zur OSA-Primärtherapie (mITT)

Studie 14-003	**p-Wert aus Interaktionstest**			
Population / Endpunkt **Dosis**	**Alter**	**Geschlecht**	**Compliance zur Primärtherapie**	**Krankheitsschwere (ESS-Baseline)**
TEAEs, Gesamtrate				
37,5 mg JZP-110	0,1273	0,5284	n,d,	0,9882
75 mg JZP-110	**0,0130**	0,4877	n,d,	0,1539
150 mg JZP-110	NA[1]	0,9568	n,d,	0,0561
TEAEs, Gesamtrate, vermutete Verbindung zur Studienmedikation				
37,5 mg JZP-110	0,1132	0,2062	n,d,	0,2297
75 mg JZP-110	0,1157	0,6017	n,d,	0,0726
150 mg JZP-110	NA[1]	0,9284	n,d,	0,8923
TEAEs, Gesamtrate nach Schweregrad, mild				
37,5 mg JZP-110	0,6811	0,7399	n,d,	0,9790
75 mg JZP-110	0,0650	0,7655	n,d,	0,3673
150 mg JZP-110	NA[1]	0,5752	n,d,	0,1773
TEAEs, Gesamtrate nach Schweregrad, moderat				
37,5 mg JZP-110	0,5114	NA[2]	n,d,	NA[1]
75 mg JZP-110	0,7521	NA[2]	n,d,	NA[1]
150 mg JZP-110	NA[1]	0,7101	n,d,	0,8958

ESS = Epworth Sleepiness Scale; MWT = Maintenance of Wakefulness Test; n.d. = nicht durchgeführt; NA = Nicht zutreffend; PGIc = Patient Global Impression of change

[1] Interaktionstest nicht adäquat, da weniger als 10 Probanden in einer Subgruppe

[2] Keine Interaktionstests erforderlich, da keine Subgruppe mit mind. 10 Ereignissen vorhanden

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Subgruppenanalysen Gesamtpopulation

Morbidität

In Anhang 4-Gwerden die Ergebnisse des Interaktionstests für die Gesamtpopulation der Studie 14-003 dargestellt, welche die potenzielle Effektmodifikation der Subgruppen nach Compliance zur Primärtherapie auf die ko-primären Endpunkte ESS und MWT (Änderung von Baseline zu Woche 12) und den wichtigsten sekundären Endpunkt PGIc untersuchen.

In den Endpunkten zeigt die Analyse keinen Beleg für eine Effektmodifikation durch die Subgruppe. Der jeweilige p-Wert der Interaktionstests erweist sich als nicht signifikant unterschiedlich.

Sicherheit

In Tabelle 4-88, Tabelle 4-89 und Tabelle 4-90 werden die Ergebnisse des Interaktionstests für die Gesamtpopulation der Studie 14-003 dargestellt, welche die potenzielle Effektmodifikation der Subgruppen nach Compliance zur Primärtherapie auf das Auftreten von UEs untersuchen. Gemäß der Interaktionsterme ergibt sich eine mögliche Effektmodifikation auf die Gesamtrate der TEAEs in der 75 mg JZP-110 und der 150 mg JZP-110 Gruppe mit p = 0,0121 respektive p = 0,0481. Bei Betrachtung der Gesamtrate der TEAEs mit (vermuteter) Verbindung zur Studienmedikation ergibt sich ebenso ein signifikanter p-Wert, diesmal mit 37,5 mg JZP-110 mit p = 0,0182 und mit 75 mg JZP-110 und einem p-Wert von p = 0,0122. Weiterhin zeigt sich eine mögliche Effektmodifikation auf das Auftreten von milden TEAEs in der 75 mg und 150 mg JZP-110 Dosisgruppe mit einem positiven Interaktionsterm von p = 0,0090, respektive p = 0,0491. Alle weiteren Analysen zeigten keine positiven Interaktionsterme.

Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen nach Compliance zur OSA-Primärtherapie für Gesamtrate TEAEs in der Studie 14-003 (Safety Population)

Gesamtrate TEAEs Parameter	**Behandlungsgruppe**			
	Placebo (N = 114)	**37,5 mg JZP-110 (N = 56)**	**75 mg JZP-110 (N = 58)**	**150 mg JZP-110 (N = 116)**
Compliant zur OSA-Primärtherapie				
n	83	40	45	80
Probanden mit Ereignis, n (%)	45 (54,2)	25 (62,5)	19 (42,2)	55 (68,8)
Relatives Risiko (95 % KI)		0,87 (0,64, 1,18)	1,28 (0,87, 1,91)	0,79 (0,62, 1,01)
p-Wert (Dosis vs. Placebo)[1]		0,4399	0,2666	0,0765
Non-compliant zur OSA-Primärtherapie				
n	36	18	17	37
Probanden mit Ereignis, n (%)	12 (33,3)	12 (66,7)	11 (64,7)	28 (75,7)
Relatives Risiko (95 % KI)		0,50 (0,28, 0,88)	0,52 (0,29, 0,92)	0,44 (0,27, 0,72)
p-Wert (Dosis vs. Placebo) [1]		**0,0405**	**0,0412**	**0,0004**
p-Wert des Interaktionstests[2]		0,1491	**0,0121**	**0,0481**

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.

TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)

[1] p-Werte basierend auf Fisher's Exact Test
[2] p-Wert aus einem Interaktionstest basierend auf einem Breslow-Day-Test auf Homogenität
Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: 14-003 zusätzliche Analyse Subgruppen Sicherheit

Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen nach Compliance zur OSA-Primärtherapie für Gesamtrate TEAEs, (vermutete) Verbindung zum Studienmedikament in der Studie 14-003 (Safety Population)

Gesamtrate TEAEs, (vermutete) Verbindung zum Studienmedikament **Parameter**	**Behandlungsgruppe**			
	Placebo (N = 114)	**37,5 mg JZP-110 (N = 56)**	**75 mg JZP-110 (N = 58)**	**150 mg JZP-110 (N = 116)**
Compliant zur OSA-Primärtherapie				
n	83	40	45	80
Probanden mit Ereignis, n (%)	18 (21,7)	8 (20,0)	11 (24,4)	29 (36,3)
Relatives Risiko (95 % KI)		1,08 (0,52, 2,28)	0,89 (0,46, 1,71)	0,60 (0,36, 0,99)
p-Wert (Dosis vs. Placebo)[1]		1,0000	0,8255	0,0566
Non-compliant zur OSA-Primärtherapie				
n	36	18	17	37
Probanden mit Ereignis, n (%)	2 (5,6)	6 (33,3)	7 (41,2)	14 (37,8)
Relatives Risiko (95 % KI)		0,17 (0,04, 0,74)	0,13 (0,03, 0,58)	0,15 (0,04, 0,60)
p-Wert (Dosis vs. Placebo) [1]		**0,0124**	**0,0030**	**0,0013**
p-Wert des Interaktionstests[2]		**0,0182**	**0,0122**	0,0540

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.

TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)

[1] p-Werte basierend auf Fisher's Exact Test
[2] p-Wert aus einem Interaktionstest basierend auf einem Breslow-Day-Test auf Homogenität
Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: 14-003 zusätzliche Analyse Subgruppen Sicherheit

Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen nach Compliance zur OSA-Primärtherapie für TEAEs nach maximaler Schweregrad, milde TEAEs in der Studie 14-003 (Safety Population)

TEAEs nach maximalem Schweregrad, milde TEAEs **Parameter**	**Behandlungsgruppe**			
	Placebo (N = 114)	**37,5 mg JZP-110 (N = 56)**	**75 mg JZP-110 (N = 58)**	**150 mg JZP-110 (N = 116)**
Compliant zur OSA-Primärtherapie				
n	83	40	45	80
Probanden mit Ereignis, n (%)	28 (33,7)	18 (45,0)	10 (22,2)	31 (38,8)
Relatives Risiko (95 % KI)		0,75 (0,47, 1,18)	1,52 (0,81, 2,83)	0,87 (0,58, 1,31)
p-Wert (Dosis vs. Placebo)[1]		0,2394	0,2249	0,5191
Non-compliant zur OSA-Primärtherapie				
n	36	18	17	37
Probanden mit Ereignis, n (%)	8 (22,2)	4 (22,2)	9 (52,9)	20 (54,1)
Relatives Risiko (95 % KI)		1,00 (0,35, 2,88)	0,42 (0,20, 0,90)	0,41 (0,21, 0,81)
p-Wert (Dosis vs. Placebo) [1]		1,0000	**0,0327**	**0,0078**
p-Wert des Interaktionstests[2]		0,5514	**0,0090**	**0,0491**

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.

TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)

[1] p-Werte basierend auf Fisher's Exact Test
[2] p-Wert aus einem Interaktionstest basierend auf einem Breslow-Day-Test auf Homogenität
Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: 14-003 zusätzliche Analyse Subgruppen Sicherheit

Subgruppenanalysen Population compliant zur OSA-Primärtherapie

Morbidität

In Anhang 4-G werden die Ergebnisse des Interaktionstests für die Population der OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie der Studie 14-003 dargestellt, welche die potenzielle Effektmodifikation der Subgruppen nach Geschlecht und Krankheitsschwere (Baseline ESS) auf die ko-primären Endpunkte ESS und MWT (Änderung von Baseline zu Woche 12) und den wichtigsten sekundären Endpunkt PGIc untersuchen. Für die Subgruppen nach Alter waren weniger als 10 Probanden in einem Teil der Dosisgruppen enthalten, sodass sich eine Subgruppenanalyse für diese Dosisgruppen nicht als adäquat erwies.

In Anhang 4-G sind die Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt ESS (Änderung Baseline zu Woche 12), Schlaflatenzzeit mittels 40 min MWT (Änderung Baseline zu Woche 12) und PGIc (Änderung Baseline zu Woche 12) nach Subgruppe Geschlecht, Alter, und Krankheitsschwere (Baseline ESS) dargestellt. Die Analysen basieren auf der mITT-Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie. In den Endpunkten zeigt die Analyse keinen Beleg für eine Effektmodifikation durch die Subgruppen. Der jeweilige p-Wert der Interaktionstests erweist sich als nicht signifikant unterschiedlich.

Sicherheit

In Tabelle 4-91 werden die Ergebnisse der Interaktionstests mit positivem Interaktionsterm für die Population compliant zur OSA-Primärtherapie der Studie 14-003 dargestellt, welche die potenzielle Effektmodifikation der Subgruppe Alter auf das Auftreten von UEs untersuchen. Gemäß der Interaktionsterme ergibt sich eine mögliche Effektmodifikation durch das Alter auf die Gesamtrate der TEAEs in der 75 mg JZP-110 mit p = 0,0130. Alle weiteren Analysen zum Auftreten von UE zeigten keine positiven Interaktionsterme und sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-91: Subgruppenanalysen nach Alter für Gesamtrate TEAEs in der Studie 14-003 – Population compliant zur OSA-Primärtherapie (Safety Population)

Gesamtrate TEAEs Parameter	**Behandlungsgruppe**			
	Placebo (N = 83)	**37,5 mg JZP-110 (N = 40)**	**75 mg JZP-110 (N = 45)**	**150 mg JZP-110 (N = 80)**
Alter < 65 Jahre				
n	65	29	33	72
Probanden mit Ereignis, n (%)	38 (58,5)	17 (58,6)	11 (33,3)	49 (68,1)
Relatives Risiko (95 % KI)		1,00 (0,69, 1,44)	1,75 (1,04, 2,96)	0,86 (0,66, 1,11)
p-Wert (Dosis vs. Placebo)[1]		1,0000	0,0318	0,2878
Alter ≥ 65 Jahre				
n	18	11	12	8
Probanden mit Ereignis, n (%)	7 (38,9)	8 (72,7)	8 (66,7)	6 (75,0)
Relatives Risiko (95 % KI)		0,53 (0,27, 1,06)	0,58 (0,29, 1,18)	0,52 (0,26, 1,05)
p-Wert (Dosis vs. Placebo) [1]		0,1281	0,2635	0,2016
p-Wert des Interaktionstests[2]		0,1273	**0,0130**	NA[3]

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.

TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)

[1] p-Werte basierend auf Fisher's Exact Test
[2] p-Wert aus einem Interaktionstest basierend auf einem Breslow-Day-Test auf Homogenität
[3] Interaktionstest nicht adäquat, da weniger als 10 Probanden in einer Subgruppe

Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: 14-003 zusätzliche Analyse Subgruppen Sicherheit

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 compliant oder non-compliant zur OSA-Primärtherapie auf die ko-primären Endpunkte oder den wichtigsten sekundären Endpunkt PGIc im Interaktionstest festzustellen. In der Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie ist kein signifikanter p-Wert im Interaktionstest der Subgruppen nach Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere (Baseline ESS) hinsichtlich der Wirksamkeitsendpunkte in allen Dosisgruppen feststellbar. Damit ergibt sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Subgruppen hinsichtlich der Wirksamkeit.

Die Subgruppenanalysen hinsichtlich des Auftretens von UE zeigen, dass die Compliance zur OSA-Primärtherapie als möglicher Effektmodifikator in Frage kommt. Die positiven Interaktionsterme sind jedoch nicht durchgängig in allen Dosisgruppen vorhanden. Daher ist unklar, ob tatsächlich eine Effektmodifikation vorliegt. Da sich die mögliche Effektmodifikation im Endpunkt Sicherheit zeigt, ist eine Kategorisierung des Zusatznutzens auf Basis des Compliance zur OSA-Primärtherapie aus Sicht von Jazz Pharmaceuticals adäquat.

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	Datenquelle
14-003	Studienbericht [2]
	Studienregistereinträge [87-91]
	Publikation [80-86]

Studienberichte

1. Jazz Pharmaceuticals, Clinical Study Report 14-003 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).[Aufgerufen am: 19.04.2021]. 2017

Studienregistereinträge

2. 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 Obstructive Sleep Apnea (OSA). 2014-005514-31. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html, [Aufgerufen am: 04.08.2021]. 2014

3. Jazz, Pharmaceuticals Inc; EU-CTR, 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 Treat. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005514-31, [Aufgerufen am: 04.08.2021]. 2015

4. Jazz Pharmaceuticals; ClinicalTrials.gov, "Twelve-week Study of the Safety and Efficacy of JZP-110 in the Treatment of Excessive Sleepiness in OSA". URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02348606, [Aufgerufen am: 04.08.2021]. 2015

5. Jazz, Pharmaceuticals Inc; WHO ICTRP, 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. EUCTR2014-005514-31-DE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005514-31, [Aufgerufen am: 26.08.2021]. 2015

6. Jazz, Pharmaceuticals Inc; WHO ICTRP, "Twelve-week Study of the Safety and Efficacy of JZP-110 in the Treatment of Excessive Sleepiness in OSA". NCT02348606. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02348606, [Aufgerufen am: 26.08.2021]. 2015

Studienpublikationen:

7. Jazz, Pharmaceuticals Inc; WHO ICTRP 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. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005514-31-NL. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01851341/full, [Aufgerufen am: 04.08.2021]. 2015

8. Jazz, Pharmaceuticals Inc; clinicaltrials.gov, "Twelve-week Study of the Safety and Efficacy of JZP-110 in the Treatment of Excessive Sleepiness in OSA". https://clinicaltrials.gov/show/NCT02348606. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01551768/full, [Aufgerufen am: 04.08.2021]. 2015

9. Rosenberg, R., Thorpy, M. J., Dauvilliers, Y., Schweitzer, P. K., Zammit, G. et al. Incidence and duration of common early-onset adverse events in randomized controlled trials of solriamfetol for treatment of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea and narcolepsy. Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine 2021.

10. Schweitzer, P. K., Mayer, G., Rosenberg, R., Malhotra, A., Zammit, G. K. et al. Randomized Controlled Trial of Solriamfetol for Excessive Daytime Sleepiness in OSA: An Analysis of Subgroups Adherent or Nonadherent to OSA Treatment. Chest 2021; 160(1): 307-318.

11. Schweitzer, P. K., Rosenberg, R., Zammit, G. K., Gotfried, M., Chen, D. et al. Solriamfetol for Excessive Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea (TONES 3). A Randomized Controlled Trial. American journal of respiratory and critical care medicine 2019; 199(11): 1421-1431.

12. Weaver, T. E., Drake, C. L., Benes, H., Stern, T., Maynard, J. et al. Effects of Solriamfetol on Quality-of-Life Measures from a 12-Week Phase 3 Randomized Controlled Trial. Annals of the American Thoracic Society 2020; 17(8): 998-1007.

13. Weaver, T. E., Mathias, S. D., Crosby, R. D., Bron, M., Bujanover, S. et al. Relationship between sleep efficacy endpoints and measures of functional status and health-related quality of life in participants with narcolepsy or obstructive sleep apnea treated for excessive daytime sleepiness. Journal of sleep research 2021; 30(3): e13210.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen 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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Website des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert 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.***

Nicht zutreffend

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 4-92: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in

drei 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 4-93: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-94: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-96: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

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).

Nicht zutreffend

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/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Website*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

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 4-97: 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.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-98: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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 4-99: 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 4-100: 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.

Nicht zutreffend

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.

Nicht zutreffend

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.***

Nicht zutreffend

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).

Nicht zutreffend

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Website*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-101: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
14-005: Teil 1 Open label	Ja	Ja	abgeschlossen	max. 52 Wochen	A: Solriamfetol 37,5 mg/Tag B: Solriamfetol 75 mg/Tag C: Solriamfetol 150 mg/Tag, D: Solriamfetol 300 mg/Tag Dauer: über max. 52 Wochen
14-005: Teil 2 (randomisierte Phase)	Ja	Ja	abgeschlossen	2 Wochen	A: Solriamfetol 37,5 mg/Tag B: Solriamfetol 75 mg/Tag C: Solriamfetol 150 mg/Tag, D: Solriamfetol 300 mg/Tag E: Placebo Dauer: 2 Wochen

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-101 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 Tabelle 4-101 ist der 04. August 2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-101Tabelle 4-7 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

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.

Nicht zutreffend.

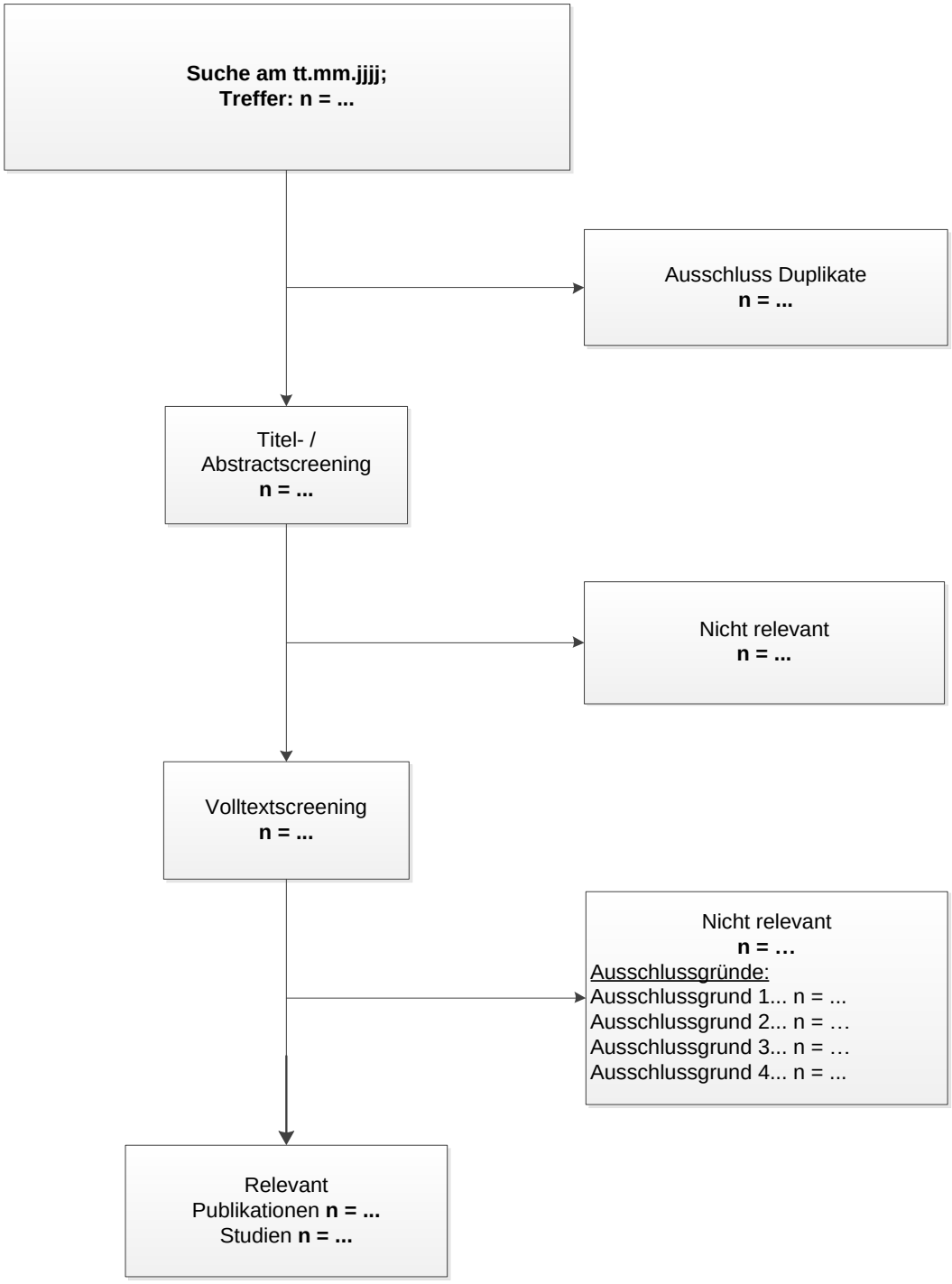


Abbildung 4-12: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.2.3.1.3 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 4-101) 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 4-102: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – 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 [95] EU-CTR EUCTR2014-005489-31 [96] PharmNet.Bund EUCTR2014-005489-31 [97] WHO ICTRP NCT02348632 [98] EUCTR2014-005489-31-FI [99]	ja	Nicht zutreffend	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-102 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 ist der 04.08.2021 für clinicaltrials.gov, EU-CTR und PharmNet.Bund und der 26.08.2021 für das WHO ICTRP Portal.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Website 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 4-101) 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.

In der Suche auf der Website des G-BA wurden keine relevanten Studien zum zbAM identifiziert.

Tabelle 4-103: 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 4-103 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3, 4.3.2.3.1.4) 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 aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.1.5 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 4-104: 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)**	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
offenes Design						
14-005 Teil 1 Open-Label Phase	ja	ja	nein	ja [7]	ja [95-99]	ja [92, 93, 100]
Placebo-kontrolliert, randomisiert						
14-005 Teil 2 Entzugsdesign	ja	ja	nein	ja [7]	ja [95-99]	ja [92, 93, 100]

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 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Website des G-BA.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. 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 4-105: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	**Studien-design**	**Population**	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**

14-005 (Teil 1 der Studie)	Offen, Parallel-gruppen-studien, Phase III, verschiedene Dosierungen	Erwachsene Patienten mit exzessiver Tages-schläfrigkeit bei Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) oder OSA	Gesamt n = 645
			Arm A: 75 mg JZP-110/Tag (n=64)
			Arm B: 150 mg JZP-110/Tag (n=207),
			Arm C: 300 mg JZP-110/Tag (n=372),
				<u>Gruppe A</u>
				• Woche 1 + 2: Titrationsphase auf 75, 150 oder 300 mg
				  ○ alle 3 Tage konnte eine höhere Dosis verabreicht werden
				• Woche 2 – 40: Erhaltungsphase
				  ○ Woche 2 – 14: max. 3x Anpassung der Dosis an den Patienten
				  ○ Woche 15 – 26: Patienten werden konstant auf der für sie bestimmten Dosis gehalten
				  ○ 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>Primärer Endpunkt:</u>
						• Bewertung der Wirksamkeit von Solriamfetol im Vergleich zu Placebo bei der Behandlung der übermäßigen Schläfrigkeit bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie oder obstruktiver Schlafapnoe (OSA) nach mindestens 26 Wochen täglicher Verabreichung
						
						<u>Endpunkte Wirksamkeit:</u>
						• die Veränderung des ESS-Scores im Laufe der Zeit
						  ○ Gruppe A: Von Baseline der Vorläuferstudie
						  ○ Gruppe B: Von der letzten Bewertung der Vorläuferstudie
						• der Prozentsatz der Probanden, die vom Prüfer als verbessert (minimal, viel oder sehr stark) am CGIc zwischen Baseline und jedem Zeitpunkt bewertet wurden
						• der Prozentsatz der Probanden, die von sich aus als verbessert (minimal, viel oder sehr stark) am PGIc zwischen Beginn der Studie und jedem Zeitpunkt

		ursprüngliche Dosis titriert wurden
		
		Gruppe B
		• Woche 1 + 2: Titrationsphase auf 75, 150 oder 300 mg
		  ○ alle 3 Tage konnte eine höhere Dosis verabreicht werden
		• Woche 2 – 52: Erhaltungsphase
		  ○ Woche 2 – 14: max. 3x Anpassung der Dosis
		  ○ Woche 15 – 25: konstante Dosis
		  ○ Woche 26 – 28: randomisierte Entzugsphase (siehe Teil 2 der Studie)
		• Woche 29 – 52: Beibehaltung der ursprünglichen Dosis; Patienten, die in Teil 2 der Studie Placebo erhalten hatten Titration auf ursprüngliche Dosis
		  • ursprünglich 75 mg: Einstieg mit 75 mg
		  • ursprünglich 150 mg: Tag 1-3 75 mg,
			während des Open-Label-Zeitraums bewertet wurden.
			
			Endpunkte Funktionales und Lebensqualität:
			• FOSQ-10: Gesamtscore und 5 Subskalen, 36-Item Short Form Health Survey Version 2 (SF-36v2), Physical und Mental Health Component Summary Score, EQ-5D-5L Index und EQ VAS Mittelwert wurden die folgenden Veränderungen analysiert
			  ○ Gruppe A: Veränderungen über die Zeit von Baseline der Vorläuferstudie; Veränderungen über die Zeit von der letzten Bewertung der Vorläuferstudie
			  ○ Gruppe B: Veränderungen über die Zeit von der letzten Baseline der Studie 14-005
			  ○ EQ5D Dimensionen: Anzahl und Prozentsatz der Probanden 1.) in jeder der 5 Schweregrade für jede der 5 Dimensionen und 2.) die ein Problem berichten (Level 2-5) für jede der 5 Dimensionen
			  ○ EQ-5D-5L Index.

		danach 150 mg • ursprünglich 300 mg: Tag 1-3 150 mg, danach 300 mg • Woche 52 – 54: Nachbeobachtung	○ EQ VAS: Veränderungen im VAS score Mittelwert. <u>Einhaltung der primären OSA-Therapie</u> • Veränderung des Prozentsatzes der Nächte, in denen die Primärtherapie verwendet wurde zwischen dem Screening der Vorläuferstudie zu jedem Zeitpunkt • Veränderung des Prozentsatzes der Nächte, in denen die Primärtherapie verwendet wurde zwischen der letzten Phase der Vorläuferstudie zu jedem Zeitpunkt • Prozentsatzes der Nächte, in denen die Primärtherapie verwendet wurde zusammengefasst nach Besuch und Behandlungsgruppe ○ Für Gruppe B: Veränderung des Prozentsatzes der Nächte, in denen die Primärtherapie verwendet wurde zwischen der Screeningphase zu jedem Zeitpunkt • Für Probanden mit elektronisch auswertbaren Daten, Durschnitt der Anzahl an Nutzungsstunden/Nacht an jedem Besuch

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						• Für Probanden ohne elektronisch auswertbare Daten: ○ Prozentsatz der Nächte an denen das Therapiegerät mehr als die Hälfte der Nacht verwendet wurde ○ Prozentsatz der Nächte an denen das Therapiegerät weniger als die Hälfte der Nacht verwendet wurde ○ Prozentsatz der Nächte an denen das Therapiegerät mit unbekannter Dauer verwendet wurde <u>Endpunkte im Bereich Sicherheit und Verträglichkeit</u> Zur Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit wurde das Auftreten und/oder die Veränderung der folgenden Parameter erfasst: • TEAEs • Veränderung in klinischen Laborwerten (Chemie, Hämatologie, Urinanalyse) • 12-Kanal-EKGs • C-SSRS

Studie	**Studien-design**	**Population**	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
14-005 (Teil 2 der Studie)	RCT, doppelblind, parallele Gruppen, Phase III, verschiedene Dosierungen	Erwachsene Patienten mit exzessiver Tages-schläfrigkeit bei Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) oder OSA	Gesamt n=282 Arm A: 75 mg JZP-110/Tag (n=13) Arm B: 150 mg JZP-110/Tag (n=46) Arm C: 300 mg JZP-110/Tag (n=81) Arm D: Placebo (n=142)	2 Wochen: Beibehaltung der Solriamfetol-Dosis aus Teil 1 der Studie (Arm A-C) oder Placebo (Arm D)	63 Zentren in Nordamerika und 16 Zentren in Europa (USA, Kanada, Frankreich, Deutschland, Finnland, Italien, Niederlande) 26.05.2015 – 08.12.2017	<u>Primäre Zielkriterien:</u> • Veränderung des Epworth Sleepiness Scale (ESS) Scores vom Beginn bis zum Ende der 2-wöchigen randomisierten Entzugsphase <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> • Patient Global Impression of change (PGIc): von Beginn bis zum Ende der 2-wöchigen randomisierten Entzugsphase. • Clinical Global Impression of change (CGIc): von Beginn bis zum Ende der 2-wöchigen randomisierten Entzugsphase. <u>Weitere Zielkriterien:</u> • FOSQ-10: Veränderung im Gesamtscore und den 5 Subskalen von Anfang bis zum Ende der randomisierten Entzugsphase Einhaltung der primären OSA-Therapie (Probanden der Studien 14-003, 14-004, 15-004): • Prozentsatz der Nächte, in denen die Primärtherapie verwendet wurde

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						• Veränderung des Prozentsatzes der Nächte, in denen die Primärtherapie verwendet wurde zwischen den Zeiträumen vor Beginn der randomisierten Entzugsphase (Gruppe A: Woche 14-27, Gruppe B: Woche 14-26) bis dem Zeitraum der randomisierten Entzugsphase (Gruppe A: Woche 27-29, Gruppe B: Woche 26-28) • Für Probanden mit elektronisch auswertbaren Daten, Durschnitt der Anzahl an Nutzungsstunden/Nacht an jedem Besuch • Für Probanden ohne elektronisch auswertbare Daten: • 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

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Gruppe A = Patienten die vorher die Studie 14-002 oder 14-003 abgeschlossen hatten; Gruppe B = Patienten, die vorher die Studien 14-004, 15-004, 15-005, ADX-N05 201 oder ADX-N05 202 abgeschlossen hatten						

Tabelle 4-106: Charakterisierung der Studienpopulationen (Safety Population bzw. mITT-Population: Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie) – 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	40	113	83	10	23
Mittleres Alter (SD) in Jahren	58,08 (10,141)	56,61 (11,101)	55,24 (9,586)	59,40 (10,233)	53,74 (12,106)
Geschlecht, n (%)					
Männlich	25 (62,5)	67 (59,3)	59 (71,1)	6 (60,0)	14 (60,9)
Weiblich	15 (37,5)	46 (40,7)	24 (28,9)	4 (40,0)	9 (39,1)
Abstammung, n (%)					
Indianer/Alaska Ureinwohner	0	0	0	0	0
Asiatisch	1 (2,5)	4 (3,5)	1 (1,2)	1 (10,0)	0
Afroamerikanisch	7 (17,5)	19 (16,8)	14 (16,9)	1 (10,0)	3 (13,0)
Pazifikinsulaner	0	1 (0,9)	0	0	0
Weiß	32 (80,0)	89 (78,8)	68 (81,9)	8 (80,0)	20 (87,0)
Mehrere	0	0	0	0	0
Ethnische Herkunft, n (%)					
Hispanisch oder Latino	4 (10,0)	5 (4,4)	5 (6,0)	1 (10,0)	0
Nicht hispanisch oder Latino	36 (90,0)	108 (95,6)	78 (94,0)	9 (90,0)	23 (100,0)
Region, n (%)					
Nordamerika	35 (87,5)	106 (93,8)	78 (94,0)	6 (60,0)	21 (91,3)
Europa	5 (12,5)	7 (6,2)	5 (6,0)	4 (40,0)	2 (8,7)
Mittlerer BMI in kg/m^2 (SD)	32,52 (5,240)	33,60 (5,161)	34,06 (5,492)	32,16 (4,192)	33,28 (4,471)
ESS-Gesamtscore[a], n	30	100	64	6	21
Mittelwert (SD)	8,57 (5,131)	8,85 (4,819)	9,59 (5,188)	7,00 (5,550)	8,24 (3,463)

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	9,00	9,00	9,50	8,50	8,00
Spanne (min, max)	0,0, 18,0	0,0, 23,0	1,0, 20,0	0,0, 13,0	2,0, 15,0
ESS-Gesamtscore[b], n	30	100	64	6	21
Mittelwert (SD)	14,60 (3,597)	14,80 (2,860)	15,19 (3,075)	16,83 (4,579)	14,43 (2,675)
Median	14,00	15,00	15,00	15,00	14,00
Spanne (min, max)	10,0, 24,0	10,0, 22,0	10,0, 22,0	13,0, 24,0	10,0, 20,0
ESS-Gesamtscore[c], n	10	13	19	4	2
Mittelwert (SD)	12,60 (3,169)	15,23 (3,919)	16,37 (3,847)	13,75 (3,096)	11,00 (1,414)
Median	12,00	14,00	16,00	13,00	11,00
Spanne (min, max)	7,0, 18,0	10,0, 22,0	8,0, 24,0	11,0, 18,0	10,0, 12,0
Baseline CGIs, n (%)	0	1 (0,9)	1 (1,2)	0	0
1=Normal, not at all ill	2 (5,0)	3 (2,7)	0	0	0
2=Borderline ill	1 (2,5)	13 (11,5)	8 (9,6)	0	2 (8,7)
3=Mildly ill	21 (52,5)	49 (43,4)	30 (36,1)	4 (40,0)	11 (47,8)
4=Moderately ill	14 (35,0)	33 (29,2)	27 (32,5)	6 (60,0)	10 (43,5)
5=Markedly ill	2 (5,0)	11 (9,7)	15 (18,1)	0	0
6=Severely ill	0	3 (2,7)	1 (1,2)	0	0
7=Among the most extremely ill patients	0	0	1 (1,2)	0	0

[a] Letzte Bewertung in der Vorläuferstudie 14-003 (Gruppe A)
[b] Baseline in der Vorläuferstudie 14-003 (Gruppe A)
[c] Baseline in der Studie 14-005 (Gruppe B)

Gruppe A besteht aus Probanden, die die Studien 14-002 oder 14-003 abgeschlossen haben, und Gruppe B besteht aus Probanden, die die Studien 14-004, 15-004, 15-005, ADX-N05 201 oder ADX-N05 202 abgeschlossen haben, Die Dosis ist definiert als die Dosis, die der Proband in der Studie am häufigsten erhalten hat, BMI = Body Mass Index; CGIs = Clinical Global Impression of severity; ESS = Epworth Sleepiness Scale; MWT = Maintenance of Wakefulness Test

Quelle: CSR 14-005 Tabellen 14.1.6.1.a,b und zusätzliche Analysen 14-005 Tabelle 14.1.5.1.a, Tabelle 14.1.5.2b

Langzeitstudie 14-005

Die mehrarmige, 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 14-003 mit Daten zur Langzeitsicherheit und Wirksamkeit von Solriamfetol, bei OSA (und Narkolepsie) -Patienten mit exzessiver Tagesschläfrigkeit.

Studie 14-005: Teil 1 Open Label Phase

Das Design der Studie ist in Tabelle 4-145 (Anhang 4-E) 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 und 300 mg JZP-110. 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 OSA oder mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) verabreicht wurde, durchgeführt.

Ein- und Ausschlusskriterien

An der Studie 14-005 nahmen Patienten teil, die entweder die Vorläuferstudien 14-002 oder 14-003 abgeschlossen hatten (diese Probanden wurden Gruppe A zugeteilt) oder Patienten, die die Studien 14-004, 15-004, 15-005, ADX-N05 201 oder ADX-N05 202 abgeschlossen hatten (diese Probanden wurden Gruppe B zugeteilt). Weiterhin mussten Probanden nach Ansicht des Prüfarztes in der Lage sein, JZP-110 über einen Zeitraum von 40 Wochen (für Gruppe A) bzw. über 52 Wochen (für Gruppe B) einzunehmen. Die nächtliche Schlafzeit musste mind. 6 Stunden betragen und der BMI musste zwischen 10 und 45 kg/m^2 liegen. Ausgeschlossen wurden solche Patienten, die jede andere klinisch relevante medizinische, verhaltensbedingte oder psychiatrische Störung, die mit übermäßiger Schläfrigkeit verbunden ist, außer Narkolepsie oder OSA aufwiesen. Außerdem waren Probanden mit einer (geplanten) Einnahme von rezeptfreien oder verschreibungspflichtigen Medikamenten während der Studie, welche die Bewertung der übermäßigen Schläfrigkeit zu jeder Zeit während der Studie beeinflussen könnten, ausgeschlossen.

Intervention

Es wurden 417 Patienten mit residualer EDS bei OSA und 226 erwachsene Patienten mit exzessiver Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) eingeschlossen. Die Probanden wurden je nach Vorläufer-Studie zu Gruppe A oder B zugeteilt und es erfolgte patientenindividuell die Einstellung auf die maximal tolerierbare Dosis.

- 75 mg JZP-110
- 150 mg JZP-110
- 300 mg JZP-110

In Abbildung 4-13 ist das Design der Studie 14-005 dargestellt. Die Studie startete sowohl für Probanden der Gruppe A als auch für Probanden der Gruppe B mit einer zwei-wöchigen Dosis-Findungsphase, in der patientenindividuell die maximal tolerierbare Dosis ermittelt werden sollte. In dieser Phase konnte die JZP-110 Dosis erhöht oder erniedrigt werden. Anschließend folgte die Erhaltungsphase, in der die Patienten bis Woche 14 max. 3x ihre Dosis ändern durften. In Woche 27 bis 29 (für Gruppe A), bzw. in Woche 26 bis 28 (Gruppe B) erfolgte ein zwei-wöchiges Entzugsdesign für die Patienten, die auf Placebo umgestellt wurden. Während dieser randomisierten, doppelblinden Phase behielten Patienten entweder ihre eingestellte JZP-110 Dosis bei oder erhielten Placebo als Studienmedikation. Ziel dieses Entzugsdesigns war die Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit von JZP-110 im Vergleich zu Placebo. Nach diesen zwei Wochen wurden die Placebo Patienten wieder auf ihre ursprüngliche Dosierung eingestellt. Die Studie für Gruppe A ging bis Woche 40, für Gruppe B bis Woche 52. Die Patienten von beiden Gruppen wurden für 2 Wochen nach Studienabschluss weiter beobachtet.

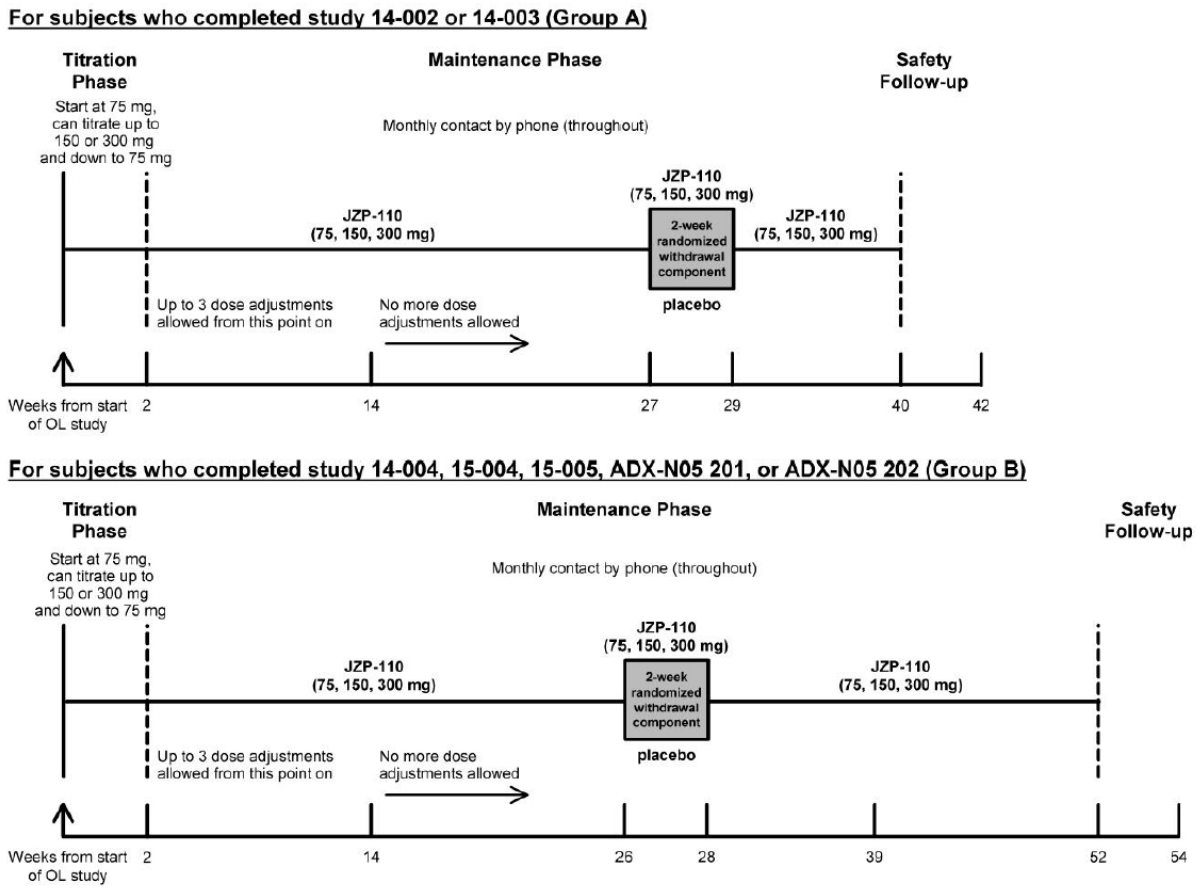


Abbildung 4-13: Darstellung des Studiendesigns der Studie 14-005

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 OSA oder Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) verabreicht wurde.

Zur Bewertung der Wirksamkeit wurden folgende Endpunkte definiert:

- Veränderung des ESS Score über die Zeit
- Im Vergleich zu Baseline der Elternstudie (Gruppe A)
- Im Vergleich zu letzter Messung der Eltern Studie (Gruppe A)
- Im Vergleich zu Baseline der Studie 14-005 (Gruppe B)
- der Prozentsatz der Probanden, welche mittels PGIc eine Verbesserung meldeten

- der Prozentsatz der Probanden, welche mittels CGIc als verbessert eingestuft wurden

Folgende Endpunkte wurden zur Bewertung der Lebensqualität festgelegt:

- Veränderung der FOSQ-10 Gesamtpunktzahl über die Zeit
- Veränderung des SF-36sV2 über die Zeit
- EQ-5D-5L
    - Anzahl und Prozentsatz der Patienten in jedem der 5 Level (kein, leichtes, moderates, schwerwiegendes Problem oder nicht in der Lage) und jeder Dimension (z. B. Mobilität, Selbstversorgung) der EQ-5D Dimensionen über die gesamte Studiendauer
    - Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die im Laufe der Zeit Probleme (Level 2-5) für jede Dimension (z.B. Mobilität, Selbstversorgung) melden
    - EQ-Visuelle Analogskala (EQ VAS)
    - EQ-5D-5L Index
- Für die Endpunkte der Lebensqualität wurden folgende Vergleiche durchgeführt:
    - zu Baseline der Elternstudie (Gruppe A)
    - zu letzter Messung der Eltern Studie (Gruppe A)
    - Im Vergleich zu Baseline der Studie 14-005 (Gruppe B)

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

Statistische Analysen

Die Analysen in der Open Label Phase der Studie beruhten auf der Safety Population, welche alle Probanden einschloss, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Fehlende Daten für die Wirksamkeitsendpunkte ESS, CGIc und PGIc wurden mittels LOCF

imputiert. Die Endpunkte FOSQ-10, SF-36v2 und EQ-5D-5L wurden mittels deskriptiver Statistik und grafischer Darstellung zu jedem Zeitpunkt und jeder Dosierung zusammengefasst.

Analysezeitraum

Der erste Patient wurde am 26. Mai 2015 in die Studie eingeschlossen und der letzte Patient am 08. Dezember 2017 untersucht. Der Sponsor hat die Studie planmäßig beendet und die dargestellten Ergebnisse bilden den finalen Datenschnitt ab.

Studienpopulation

Insgesamt wurden 645 Patienten in die Studie eingeschlossen. Davon traten 2 Probanden von der Studie zurück, bevor sie die erste Studienmedikation erhielten. 643 Patienten erhielten mind. 1-mal die Studienmedikation und bildeten die Safety-Population ab. 282 Probanden wurden in dem Entzugsdesign randomisiert, wobei 280 Patienten die mITT Population abbildeten.

Eine Analyse der Studienpopulation der Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie (Studienarme Placebo, 37,5 mg, 75 mg JZP-110 und 150 mg JZP-110) ergab, dass insgesamt 153 Patienten die Safety-Population abbildeten und 117 Patienten in dem Entzugsdesign randomisiert wurden. Diese 117 Patienten bildeten die mITT-Population ab.

Demographische Daten und Patientencharakteristika

Die demographischen Charakteristika und Patientencharakteristika der Population der OSA Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie sind in Tabelle 4-106 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 57 und 58 Jahre alt, waren. Das Geschlechterverhältnis war in allen Gruppen zugunsten des männlichen Geschlechts verschoben (ca. 60:40). Bei einem mittleren BMI (SD) von 32,52±5,24 (75 mg JZP-110) und 33,6±5,16 (150 mg JZP-110) waren die meisten Patienten übergewichtig. Die überwiegende Mehrzahl der Studienteilnehmer war weiß (78,8-80,0 %) und aus der Region Nordamerika (87,5-93,8 %).

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 8,57 (SD 5,13) im Studienarm 75 mg JZP 110 und 8,85 (SD 4,82) im Studienarm 150 mg JZP-110. Die Probanden

der Gruppe B (insgesamt 23 Patienten) zeigten Baseline-ESS-Werte zu Beginn der Studie 14-005 von 12,60 (SD 3,17) in 75 mg JZP-110 und 15,23 (SD 3,92) in 150 mg JZP-110. Innerhalb der Gruppe B lagen damit in den Behandlungsgruppen 75 mg niedrigere ESS-Werte vor als in der Behandlungsgruppe mit 150 mg JZP-110. Diese Verteilung ist dem Studiendesign geschuldet, welches eine individuelle Einstellung auf die maximal wirksame / verträgliche Dosis vorsah. Damit wurden Patienten mit einem höheren ESS-Wert und dem damit einhergehenden höheren Behandlungsbedarf auf die höhere JZP-110 Dosis eingestellt. Die Bewertung der Krankheitsschwere zu Baseline durch den Prüfarzt zeigt, dass die Probanden der beiden Gruppen am häufigsten mit "mildly ill" (52,5 % in 75 mg JZP-110, 43,4 % in 150 mg JZP-110) und „moderately ill" (35,0 % in 75 mg JZP-110, 29,2 % in 150 mg JZP-110) bewertet wurden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie 14-005 fand in Nordamerika und Europa statt. Da in dieser Studie hauptsächlich weiße Probanden eingeschlossen waren, ist das Patientenkollektiv daher für Patienten europäischer Abstammung repräsentativ. Somit kann von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

Studie 14-005 – Randomisiert, kontrolliertes Entzugsdesign

Die Langzeitstudie 14-005 schloss ein 2-wöchiges, randomisiert kontrolliertes Entzugsdesign mit ein. Auf Grund der zu kurzen Studiendauer wird dieser Teil der Studie nicht unter 4.3.1, sondern an entsprechender Stelle unter 4.3.2.3 ergänzend zur Studie 14-005 aufgeführt.

Studiendesign

Bei diesem Teil der Studie handelt es sich um ein zwei-wöchiges, randomisiert kontrolliertes, doppelblindes Design innerhalb der Open Label Langzeitstudie 14-005. Diese Studienphase lief von Woche 27 bis 29 für Patienten der Gruppe A, bzw. von Woche 26 bis 28 für Patienten der Gruppe B (siehe Abbildung 4-13). Ziel des Studiendesigns war die Analyse der Wirksamkeitserhaltung von JZP-110 im Vergleich zu Placebo in der Behandlung der exzessiven Tagesschläfrigkeit bei erwachsenen OSA oder Narkolepsie 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 OSA oder Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) 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 OSA oder Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) über einen Zeitraum von mind. 26 Wochen verabreicht wurde. Ein weiteres Ziel war die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von JZP-110 im Vergleich zu Placebo während des Entzugsdesigns. Zur Bewertung der Wirksamkeit wurden als primärer Endpunkt die Veränderung des ESS Scores von Anfang zu Ende der Entzugsphase formuliert.

Weitere Wirksamkeitsendpunkte waren:

- Prozentsatz der Probanden, welche mittels PGIc eine Verschlechterung (minimal, sehr oder sehr stark) meldeten
- Prozentsatz der Probanden, welche mittels CGIc als verschlechtert (minimal, sehr oder sehr stark) gemeldet wurden
- Endpunkte der Lebensqualität:
    - Veränderung und Gesamtpunktzahl des FOSQ-10 zu Anfang und Ende des Entzugsdesigns

Statistische Analysen

Die Analysen und Auswertungen in der Entzugsphase beruhten auf der mITT-Population, d. h. Probanden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in dem Entzugsdesign erhalten und auswertbare Wirksamkeitsdaten am Ende der Studienphase hatten. Probanden, welche verschiedenen JZP-110 Dosierungen zugeordnet waren, wurden als eigenständige Gruppe (unabhängig ihrer Erkrankung) behandelt. Daher wurde die Multiplizität bezüglich der verschiedenen Dosierungen nicht berücksichtigt. Zur Adressierung der Multiplizität bezüglich der primären und sekundären Endpunkte wurde eine feste, hierarchische Testsequenz durchgeführt. Der erste Test beruhte auf dem Vergleich von Placebo mit JZP-110 bezüglich des primären Endpunkts, dem ESS Score. Wurde eine signifikante Veränderung ($p \leq 0{,}05$) festgestellt, wurden die sekundären Endpunkte (PGIc und CGIc) 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 OSA (aus Vorläuferstudie 14-003, 14-004 oder 15-004)
- Probanden mit Narkolepsie (aus Vorläuferstudie 14-002, 15-005, ADX-N05 201 oder ADX-N05 202)
- Probanden nach compliant und non-compliant Anwendung der OSA-Primärtherapie in der Vorläuferstudie (Probanden der Gruppe A) bzw. zu Baseline dieser Studie (Gruppe B)
- Probanden mit Narkolepsie, welche über die An- oder Abwesenheit von Kataplexien in Vorläuferstudie (Gruppe A) bzw. zu Baseline dieser Studie (Gruppe B) berichten
- Probanden nach Region (Nordamerika und Europa)

Die Subgruppen-Analysen wurden für die wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte und die Sicherheits-Endpunkte vorgenommen.

Studienpopulation

Insgesamt wurden 282 Patienten (203 mit OSA und 79 mit Narkolepsie) in der Studienphase randomisiert und bildeten die Safety Population ab. 280 Patienten wurden in die mITT Population und 267 Probanden in die PP (Per protocol) Population eingeschlossen.

Eine Analyse der Studienpopulation der Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie (Studienarme Placebo, 37,5 mg JZP-110, 75 mg JZP-110 und 150 mg JZP-110) ergab, dass insgesamt 117 Patienten in dem Entzugsdesign randomisiert wurden. Diese 117 Patienten bildeten die mITT-Population ab. 9 Patienten aus der Placebo-Gruppe wurden aus der PP-Population ausgeschlossen, sodass die PP-Population aus insgesamt 106 Patienten bestand.

Demographische Daten und Patientencharakteristika

Die demographischen Charakteristika und Patientencharakteristika der Population der OSA Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie, welche in die Entzugsphase randomisiert wurden, sind in Tabelle 4-106 dargestellt. Da die Randomisierung nach OSA (und Narkolepsie), aber nicht nach Compliance / Non-Compliance zur OSA-Primärtherapie 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 wurden 10 Patienten in die 75 mg JZP-110 Gruppe randomisiert und 23 Patienten in die 150 mg JZP-110 Gruppe. In die Placebo-Gruppe wurden 83 Patienten randomisiert. Daher kann der Vergleich von JZP-110 vs. Placebo aufgrund der ungleichen Verteilung in den JZP-110 Behandlungsgruppen nicht vollständig interpretiert werden, sondern lediglich einen Trend aufzeigen. Es kann aber der Effekt des Entzugs von JZP-110 von Anfang zum Ende der Entzugsphase in der Placebo-Gruppe betrachtet werden.

Die demographischen Daten der Patienten der mITT-Population zeigen, dass die Probanden in den beiden Behandlungsgruppen etwa gleich alt, im Durchschnitt zwischen 54 und 59 Jahre alt, waren. Bei einem mittleren BMI (SD) von 32-33 kg/m² waren die meisten Patienten übergewichtig. Die überwiegende Mehrzahl der Studienteilnehmer war weiß (80-87 %).

Die Patientencharakteristika stellen sich in den verschiedenen Behandlungsgruppen zu Baseline wie folgt dar. Im Durchschnitt zeigte sich nach der Randomisierung in die Behandlungsgruppen, dass Probanden der Gruppe A einen vergleichbaren mittleren Baseline-ESS-Wert (letzte Messung Vorläuferstudie 14-003) von 9,59 (SD 5,12) im Studienarm Placebo, 7,00 (SD 5,55) im Studienarm 75 mg JZP-110 und 8,24 (SD 3,46) im Studienarm 150 mg JZP-110 aufwiesen. Die Probanden der Gruppe B (insgesamt 25 Patienten) zeigten etwas unterschiedliche Baseline-ESS-Werte zu Beginn der Studie 14-005 von 16,37 (SD 3,84) in Placebo, 13,75 (SD 3,10) in 75 mg JZP-110 und 11,00 (SD 1,41) in 150 mg JZP-110. Damit war in beiden Gruppen der ESS-Baseline Wert zu Beginn der Studie 14-005 in den Studienarmen nicht unmittelbar vergleichbar.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie 14-005 fand in Nordamerika und Europa statt. Da in dieser Studie hauptsächlich weiße Probanden eingeschlossen waren, ist das Patientenkollektiv für Patienten europäischer Abstammung repräsentativ. Somit kann von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotential auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-107: Verzerrungspotential auf Studienebene – weitere Untersuchungen

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
14-005 Teil 1 Open label	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	hoch
14-005 Entzugsdesign	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig

Bei der Studie 14-005 Teil 1 (Open Label) handelt es sich um ein offenes Studiendesign., es erfolgte keine Verblindung der Probanden und der Endpunkterheber. Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt und eine Vergleichbarkeit der Gruppen gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Auf Grund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene als hoch eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der 2-wöchigen Entzugsphase wird auf Studien- und Endpunktebene als niedrig eingeschätzt. Dies ergibt sich aus der Tatsache, dass die Verblindung der Endpunkterheber und der Probanden während der gesamten Studienphase gewährleistet war und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Die Endpunkte wurden wie im statistischen Analyseplan angegeben, für die jeweilige ITT-Population ausgewertet. Es ergeben sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Darstellung, da die Endpunkte wie im statistischen Analyseplan festgelegt, statistisch ausgewertet wurde und die Ergebnisse im vorliegenden Clinical Study Report berichtet sind. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotential für diesen Studienteil und auf Endpunktebene somit als niedrig eingestuft werden.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-108: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse
14-005 Teil 1 Open Label Phase	Nein	• ESS-Score • PGIc • CGIc	• FOSQ-10 • EQ-5D-5L	• 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
14-005 Teil 2 Entzugs-design	Nein	• ESS-Score • PGIc • CGIc	• FOSQ-10	

AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index; CGIc = Clinical Global Impression of change; ESS = Epworth Sleepiness Scale; FOSQ-10 = Functional Outcome of Sleep Questionnaire; PGIc = Patient Global Impression of Change, PCS = Physical Component Summary, MCS = Mental Component Summary; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TEAE = treatment emergent adverse event; UE = Unerwünschtes Ereignis

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 4-109: Operationalisierung von ESS-Gesamtscore – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
14-005 Teil 1 Open Label Phase	Der ESS-Fragebogen wurde, wie für Studie 14-003 beschrieben, eingesetzt. **Definitionen** Der Begriff „Baseline“ bezieht sich für Patienten der Gruppe A auf Baselinewerte der Elternstudie, da diese Patienten ohne eine „wash-out“ Phase direkt in die Studie 14-005 eingeschlossen worden sind. Baseline [1] ist der letzte gemessene Wert der Elternstudie, während Baseline [2] der Baselinewert der Elternstudie repräsentiert. Für Patienten der Gruppe B bezieht sich der Begriff „Baseline“ auf die Baselinewerte der Studie 14-005, da einige Patienten in dieser Gruppe eine Unterbrechung in der Einnahme des Studienmedikaments zwischen der Elternstudie und der Langzeitstudie aufwiesen. **Untersuchungszeitpunkte** Die Probanden wurden an den Besuchen zu Woche 2, 14, 27, 29 und 40 (oder frühzeitiger Abbruch) für Gruppe A bzw. zu Woche 2, 14, 26, 28, 39 und 52 (oder frühzeitiger Abbruch) für Gruppe B gebeten, den ESS-Fragebogen mit Hinblick auf den Grad der Schläfrigkeit in den letzten 7 Tagen auszufüllen **Statistische Analyse** Ein Endpunkt der Open-label Phase war die Veränderung des ESS Scores über die Zeit. Die Analyse beruhte auf der Safety Population, welche alle Probanden einschloss, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Fehlende Werte wurden mittels der LOCF Methode imputiert. Die Wirksamkeitsendpunkte (ESS, PGIc und 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.
14-005 Entzugs-design	**Definitionen:** Der Begriff Baseline bezieht sich auf Werte, welche zu Beginn dieser Phase erfasst wurden (Woche 27 für Gruppe A bzw. Woche 26 für Gruppe B). **Untersuchungszeitpunkte** Die Probanden wurden zu Woche 27 und 29 für Gruppe A, und zu Woche 26 und 28 für Gruppe B gebeten, den ESS Fragebogen hinsichtlich ihres Grads der Schläfrigkeit, welches sie in den letzten 7 Tagen erlebt haben., zu vervollständigen. **Statistische Analyse** Die Veränderung des ESS Gesamt-Scores innerhalb des 2-wöchigen Entzugsdesigns wurde als primäres Zielkriterium formuliert. Die Analyse beruhte auf der mITT-Population, welche alle Probanden einschloss, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation innerhalb dieser 2 Wochen erhielten und auswertbare Daten zu Woche 29 (Gruppe 1) bzw. Woche 26 (Gruppe B) aufwiesen. Probanden, welche verschiedenen JZP-110 Dosierungen zugeordnet waren, wurden als eigenständige Gruppe (unabhängig ihrer Erkrankung) behandelt. Daher wurde die Multiplizität bezüglich der verschiedenen Dosierungen nicht berücksichtigt. Zur Adressierung der Multiplizität bezüglich der primären und sekundären Endpunkte wurde

	eine feste, hierarchische Testsequenz durchgeführt. Der erste Test beruhte auf dem Vergleich von Placebo mit JZP-110 bezüglich des primären Endpunkts, dem ESS Score. Wurde eine signifikante Veränderung ($p \leq 0,05$) festgestellt, wurden die sekundären Endpunkte (PGIc und CIC-C) nach dem gleichen Vorgehen weiter analysiert. Die Analyse des ESS Scores erfolgte mit einer Kovarianzanalyse (ANCOVA). Das ANCOVA-Modell bezieht die Behandlungsgruppe und den randomisierten Stratifizierungsfaktor (OSA oder Narkolepsie) als festen Effekt und den Ausgangswert des ESS Scores als Kovariate mit ein. Die Antwort-Variable war die Veränderung des ESS Scores von Beginn zu Ende der 2 Wochen. Fehlende Werte wurden mittels der LOCF Methode imputiert. Die Analyse der Population compliant zur OSA-Primärtherapie 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 4-110: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt ESS-Gesamtscore – weitere Untersuchungen 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 OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie
- Veränderung des ESS-Gesamtscores des 2-wöchigen Entzugsdesigns, Population OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie

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 OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie

Für den Endpunkt ESS wird die Analyse der Veränderung des ESS-Gesamtscores über die Zeit und die Veränderung zu verschiedenen Baselines in den Gruppen A und B der Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie dargestellt (siehe Tabelle 4-111). Die Baseline [1] bezieht sich auf die letzten gemessenen Werte der Elternstudie, die Baseline [2] auf die Baseline-Werte der Elternstudie, die Baseline [3] auf den Baseline-Wert der Studie 14-005. Die Gruppe A umfasst OSA-Patienten aus der Elternstudie 14-003, die Gruppe B OSA-Patienten aus den Studien 14-004 und 15-004.

Die Probanden in Gruppe A starteten die Vorläuferstudie 14-005 mit einem Baseline-Wert (Baseline [2]) von im Mittel 14,6 Punkten (SD 3,60) und 14,8 Punkten (SD 2,86) 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 8,6 Punkte (SD 5,13) in der 75 mg Gruppe und 8,9 Punkte (SD 4,82) 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 4,81) bzw. um -7,3 Punkte (SD 5,13) im Vergleich zu Baseline [2] auf 7,3 Punkte (SD 5,01) zu Woche 2. Diese Veränderung war zu den nachfolgenden Zeitpunkten bis Woche 40 konstant zu beobachten mit einem abschließenden ESS-Wert von 6,8 Punkten (SD 4,61) und einer Veränderung zu Baseline [1] um -1.8 Punkte (SD 4,28) zu Woche 40.

Für die Behandlungsgruppe mit 150 mg JZP-110 sanken die Werte ausgehend von 8,9 Punkten (SD 4,82) zu Baseline [1] um 2,4 Punkte (SD 4,10) bzw. ausgehend von 14,8 Punkten (SD 2,56) Baseline [2] um 8,4 Punkte (SD 4,55) bzw. zu Woche 40 auf 6,7 Punkte (SD 4,14) Gesamtscore. Die eingetretene Reduktion im ESS Score, die bereits zu Woche 2 zu entnehmen ist, war in der 150 mg Dosisgruppe konstant vorhanden.

Die Probanden der Gruppe B starteten die Studie 14-005 ausgehend von einem Baseline Wert von 12,6 Punkten (SD 3,17) in der 75 mg JZP-110 Gruppe und 15,2 Punkten (SD 3,92) in der 150 mg JZP-110 Dosisgruppe (Baseline [3]). Bereits zu Woche 2 war in der 75 mg Gruppe eine Reduktion um -5,8 Punkte (SD 6,12) und in der 150 mg Gruppe um -7,9 Punkte (SD 3,55) zu verzeichnen. Damit verbesserten sich die Probanden der 75 mg und 150 mg Gruppe auf einen ESS-Score von unter 10 Punkten (75 mg JZP-110: 6,8 Punkte (SD 4,05); 150 mg JZP-110: 7,3 Punkte (SD 5,82)), was dem Erreichen eines Normalbereichs entspricht. Die Reduktion des ESS-Scores verbesserte sich in der 75 mg Gruppe im weiteren Verlauf der Behandlung weiter leicht. Die Probanden erreichten zu Woche 26 einen ESS-Score von 4,7 Punkten (SD 3,86) und endeten zu Woche 52 mit einem ESS-Score von 5,3 Punkten (SD 3,77), was einer Reduktion von -7,3 Punkten (SD 4,90) entspricht. In der 150 mg Gruppe blieb die Reduktion des ESS-Scores über den Studienverlauf stabil und die Probanden erreichten einen finalen Wert von 7,8 Punkten (SD 4,24), was einer Veränderung zu Baseline von -7,4 Punkten (SD 4,17) entspricht. Damit erreichten die Probanden beider Dosisgruppen einen durchschnittlichen ESS-Score von deutlich unter 10 Punkten, was dem Normalbereich der Tagesschläfrigkeit entspricht.

Tabelle 4-111: Ergebnisse für Endpunkt Veränderung des ESS-Gesamtscore von Baseline zu unterschiedlichen Zeitpunkten aus der Langzeitstudie 14-005 (Safety-Population, Population Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie)

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=40)	30	8.6 (5.13)	9.0 0, 18						
150 mg JZP-110 (N=113)	100	8.9 (4.82)	9.0 0, 23						
Baseline [2]									
75 mg JZP-110 (N=40)	30	14.6 (3.60)	14.0 10, 24						
150 mg JZP-110 (N=113)	100	14.8 (2.86)	15.0 10, 22						
Woche 2									
75 mg JZP-110 (N=40)	30	7.3 (5.01)	6.5 0, 18	30	-1.3 (4.81)	0.0 -12, 14	30	-7.3 (5.13)	-8.0 -21, 2
150 mg JZP-110 (N=113)	100	6.4 (4.14)	6.0 0, 17	100	-2.4 (4.10)	-1.0 -20, 5	100	-8.4 (4.55)	-9.0 -21, 0
Woche 14									
75 mg JZP-110 (N=40)	30	6.9 (4.82)	6.0 0, 19	30	-1.6 (4.23)	-1.0 -10, 12	30	-7.7 (5.65)	-8.0 -22, 2
150 mg JZP-110 (N=113)	100	6.9 (4.07)	6.5	100	-2.0 (3.91)	-1.0	100	-7.9 (4.56)	-8.0

			0, 18			-15, 6			-18, 4
Woche 27									
75 mg JZP-110 (N=40)	30	7.4 (4.63)	6.0 0, 18	30	-1.2 (4.39)	-0.5 -11, 12	30	-7.2 (5.51)	-8.0 -22, 2
150 mg JZP-110 (N=113)	100	6.8 (4.25)	6.0 0, 17	100	-2.1 (4.18)	-1.5 17, 8	100	-8.0 (4.51)	-8.0 -18, 3
Woche 40									
75 mg JZP-110 (N=40)	30	6.8 (4.61)	5.5 0, 18		-1.8 (4.28)	-1.0 -11, 12	30	-7.8 (5.47)	-9.0 -22, 2
150 mg JZP-110 (N=113)	100	6.7 (4.14)	6.0 0, 17		-2.1 (4.28)	-2.0 -14, 14	100	-8.1 (4.39)	-9.0 -19, 1
Gruppe B									
	Beobachtete Werte						**Veränderung zu Baseline [3]**		
	n	Mittelwert (SD)	Median (min, max)				n	Mittelwert (SD)	Median (min, max)
Baseline [3]									
75 mg JZP-110 (N=40)	10	12.6 (3.17)	12.0 7, 18						
150 mg JZP-110 (N=113)	13	15.2 (3.92)	14.0 10, 22						
Woche 2									
75 mg JZP-110 (N=40)	10	6.8 (4.05)	6.5 0, 14				10	-5.8 (6.12)	-5.5 -18, 1
150 mg JZP-110 (N=113)	13	7.3 (5.82)	7.0 0, 19				13	-7.9 (3.55)	-7.0 -15, -3
Woche 14									
75 mg JZP-110 (N=40)	10	5.5 (4.86)	3.0 1, 15				10	-7.1 (6.28)	-8.5 -17, 4
150 mg JZP-110 (N=113)	13	7.4 (5.17)	6.0 2, 18				13	-7.8 (4.79)	-7.0 19, -1
Woche 26									
75 mg JZP-110 (N=40)	10	4.7 (3.86)	3.0 2, 15				10	-7.9 (5.15)	-7.5 -16, 2
150 mg JZP-110 (N=113)	13	7.7 (4.66)	8.0 1, 16				13	-7.5 (2.79)	-7.0 -12, -2
Woche 39									
75 mg JZP-110 (N=40)	10	5.4 (4.14)	4.0 1, 15				10	-7.2 (5.53)	-6.0 -17, 2
150 mg JZP-110 (N=113)	13	7.3 (4.01)	8.0 2, 15				13	-7.9 (4.37)	-7.0 -18, -1
Woche 52									
75 mg JZP-110 (N=40)	10	5.3 (3.77)	4.0 2, 15				10	-7.3 (4.90)	-7.5 -15, 2
150 mg JZP-	13	7.8 (4.24)	8.0				13	-7.4 (4.17)	-7.0

110 (N=113)			2, 15						-12, 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; SD = Standardabweichung

[1] Baselinewert: Letze Messung in der Elternstudie

[2] Baslinewert: Baselinewert der Elternstudie

[3] Baselinewert der Studie 14-005

ESS = Epworth Sleepiness Scale; ESS-Gesamtscore ist die Summe von 8 Item-Scores aus mindestens 6 Item-Scores. Wenn eine oder 2 Item-Scores am betroffenen Zeitpunkt fehlen, wurde der Mittelwert der restlichen 6 oder 7 Items berechnet, um die fehlenden Werte zu ersetzen; fehlende Werte werden mittels LOCF imputiert.

Patienten, welche aus den Studien 14-002 oder 14-003 in die Studie 14-005 übergelaufen sind, wurden Gruppe A zugeteilt. Gruppe B gehörten Patienten an, welche zuvor die Vorläuferstudien 14-004, 15-004, 15-005, ADX-N05 210 oder ADX-N05 202 beendet hatten.

Quelle: CSR 14-005 Tabelle 14.2.1.1a

Veränderung des ESS-Gesamtscores von Anfang zu Ende des 2-wöchigen Entzugsdesigns, Population Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie (mITT-Population, Population OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie)

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 Compliance /Non-Compliance zur Primärtherapie. Es hat sich ergeben, dass 10 Probanden zur Beibehaltung der 75 mg Dosis und 23 Probanden zur Beibehaltung der 150 md Dosis randomisiert wurden, während 83 Probanden zu Placebo randomisiert wurden.

Die Ergebnisse der randomisierten Entzugsphase sind in Tabelle 4-112 dargestellt. Die Patienten, welche der Placebo Gruppe zugeteilt waren, starteten diese Phase mit einem Baseline-Wert von 6,6 Punkten (SD 4,27). Sie verschlechterten sich unter Entzug von Solriamfetol um 4,9 Punkte (SD 5,73) im ESS Gesamtscore im Vergleich zu Beginn der Entzugsphase und wiesen am Ende der Phase einen ESS Score von 11,5 Punkten (SD 5,37) auf. Keiner der Probanden, welche kontinuierlich 75 mg oder 150 mg JZP-110 vor und während der 2-Wochen Phase erhielten, verzeichneten nennenswerte Änderungen des ESS Scores (siehe Tabelle 4-112).

Damit zeigen die Ergebnisse der Entzugsphase, dass sich die EDS schon nach dieser kurzen Absetzphase, gemessen anhand des ESS in der Placebo-Gruppe wieder so verschlechtert, dass die Werte im Mittel auf Werte nahe der Ausgangswerte ansteigen (14,6 bzw. 14,7 Punkte). Dies ist in den JZP-110 Gruppen nicht zu beobachten, was die Wirksamkeit von Solriamfetol anhand dieser Placebo-kontrollierten Absetzphase unterstreicht.

Tabelle 4-112 Analyse des Endpunkts ESS während des 2-wöchigen Entzugsdesigns der Studie 14-005 (mITT-Population, Population OSA Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie)

Behandlungs-gruppe	**Baselinewert zu Beginn des Entzugsdesigns**			**Werte nach 2 Wochen Entzugsdesign**			**Veränderung zu Baseline**		
	n	Mittelwert (SD)	Median (min, max)	n	Mittelwert (SD)	Median (min, max)	n	Mittelwert (SD)	Median (min, max)
Placebo (N=83)	83	6.6 (4.27)	6.0 0, 18	83	11.5 (5.37)	11.0 0, 24	83	4.9 (5.73)	4.0 -10, 24
75 mg JZP-110 (N=10)	10	4.1 (2.08)	3.5 2, 8	10	3.9 (2.73)	3.0 1, 11	10	-0.2 (2.53)	-0.5 -5, 5
150 mg JZP-110 (N=23)	23	6.7 (3.55)	6.0 1, 16	23	7.3 (3.91)	6.0 1, 15	23	0.6 (2.90)	0.0 -3, 8

ESS = Epworth Sleepiness Scale; ESS-Gesamtscore ist die Summe von 8 Item-Scores aus mindestens 6 Item-Scores.
mITT = modified Intent-To-Treat; N = Anzahl an Probanden in der Behandlungsgruppe, n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am jeweiligen Besuch; SD = Standardabweichung

Quelle: CSR 14-005 Tabelle 14.2.1.2b

Zusammenfassung

Die Ergebnisse des Endpunktes ESS-Score zeigen für die Gruppen A und B eine konstante Reduktion des ESS-Scores von Studienstart bis zur finalen Visite und bestätigen die langfristige Wirksamkeit von Solriamfetol auf die Reduktion der Tagesschläfrigkeit über den Zeitraum von einem Jahr.

Die Probanden der Gruppe A (Vorläuferstudie 14-003) starten mit niedrigeren Baseline [1]-Werten als die der Gruppe B (Vorläuferstudie 15-004,14-004), da sie direkt aus der Studie 14-003 in die Langzeitstudie rekrutiert wurden. Zugleich werden auch die Patienten, die zuvor auf Placebo randomisiert waren, nun mit JZP-110 behandelt. Zum Ende der Studie (Woche 40) weisen beiden Dosisgruppen (75 mg und 150 mg JZP-110) ESS-Normalwerte auf mit einem mittleren ESS-Score von 6,8 Punkten (SD 4,61) und 6,7 Punkten (SD 4,14) in 75 mg JZP-110 respektive 150 mg JZP-110. Es ergibt sich im Vergleich zu Baseline der Elternstudie eine Differenz von -7,8 Punkten (SD 5,47) bzw. -8,1 Punkten (SD 4,39).

Die Probanden der Gruppe B starten mit höheren Baseline-Werten zu Beginn der Studie 14-005. Die Baseline-Werte in der 75 mg und 150 mg Gruppe lagen mit durchschnittlich 12,6 Punkten (SD 3,17) und 15,2 Punkten (SD 3,92) aber auf ähnlichem Niveau wie die Ausgangswerte der Gruppe A zu Beginn der Studie 14-003. Die Probanden der Gruppe verbesserten sich im ESS-Score von Baseline zum finalen Besuch an Woche 52 um eine Differenz von -7,3 Punkten (SD 4,09) mit 75 mg JZP-110 und -7,4 Punkten (SD 4,17) mit 150 mg JZP-110. Die finalen ESS-Scores lagen unter 10 Punkten und erreichten damit analog gute Werte wie die Gruppe A.

Damit wurde für die gesamte Studienpopulation der Vorläuferstudien zu Solriamfetol die Langzeitwirksamkeit von Solriamfetol zur Reduktion der übermäßigen Tagesschläfrigkeit der OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie gezeigt. Zudem bestätigt die randomisierte Placebo-kontrollierte Entzugsphase die Ergebnisse der Wirksamkeit von Solriamfetol, da sich die Patienten während der Placebo-kontrollierten Entzugsphase 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 4-113: Operationalisierung von PGIc – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
14-005 Teil 1 Open Label Phase	Entspricht der Operationalisierung in der Studie 14-003. **Untersuchungszeitpunkte** Der PGIc wurde zu Woche 2, 14, 27 und 40 (oder frühzeitiger Abbruch) für Gruppe A bzw. zu Woche 2, 14, 26, 39 und 52 (oder frühzeitiger Abbruch) für Gruppe B erhoben. **Statistische Analyse** Als Wirksamkeitsendpunkt wurde der Prozentsatz der Patienten, welche über die Studienzeit eine Verbesserung des PGIc meldeten, formuliert. Die Analyse beruhte auf der Safety Population, welche alle Probanden einschloss, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Fehlende Werte wurden mittels der LOCF Methode imputiert. Die Wirksamkeitsendpunkte (ESS, PGIc und CIG-C) und die Endpunkte FOSQ-10, SF-36v2 und EQ-5D-5L wurden mittels deskriptiver Statistik und grafischer Darstellung zu jedem Zeitpunkt und jeder Dosierung zusammengefasst.
14-005 Entzugs-design	Entspricht der Operationalisierung in der Studie 14-002. **Untersuchungszeitpunkte** Der PGIc wurde zu Woche 29 (für Gruppe A) und zu Woche 28 (für Gruppe B) erhoben. **Statistische Analyse** Als sekundärer Endpunkt wurde der Prozentsatz der Probanden, welche mittels PGIc eine Verschlechterung nach der Entzugsphase berichteten, formuliert. Die Analyse beruhte auf der mITT-Population, welche alle Probanden einschloss, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation innerhalb dieser 2 Wochen erhielten und auswertbare Daten zu Woche 29 (Gruppe 1) bzw. Woche 26 (Gruppe B) aufwiesen. Probanden, welche verschiedenen JZP-110 Dosierungen zugeordnet waren, wurden als eigenständige Gruppe (unabhängig ihrer Erkrankung) behandelt. Daher wurde die Multiplizität bezüglich der verschiedenen Dosierungen nicht berücksichtigt. Zur Adressierung der Multiplizität bezüglich der primären und sekundären Endpunkte wurde eine feste, hierarchische Testsequenz durchgeführt. Der erste Test beruhte auf dem Vergleich von Placebo mit JZP-110 bezüglich des primären Endpunkts, dem ESS Score. Wurde eine signifikante Veränderung ($p \leq 0{,}05$) festgestellt, wurden die sekundären Endpunkte (PGIc und CGIc) nach dem gleichen Vorgehen weiter analysiert. Fehlende Werte wurden mittels der LOCF Methode imputiert. Die Hypothesen der Analysen der sekundären Wirksamkeitsendpunkte (PGIc und CGIc) wurden mit einem Chi-Quadrat Test durchgeführt. Die Analyse der Population Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie 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 4-114: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt PGIc – weitere Untersuchungen 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 der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie
- Veränderung des PGIc nach 2-wöchigem Entzugsdesigns, Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie

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

In Tabelle 4-115 ist die Analyse des PGIc zu Woche 2, 14, 27 und 40 für Gruppe A, und zu Woche 2, 14, 26, 39 und 52 für Gruppe B dargestellt. In Gruppe A berichtet die Mehrheit der Probanden 75 mg und 150 mg Dosisgruppe über eine mindestens starke Verbesserung zu allen Zeitpunkten. Zu Woche 40 berichten in der 75 mg JZP-110 Dosisgruppe 23,3 % über eine sehr starke Verbesserung, 43,3 % über eine starke Verbesserung, 16,7 % über eine leichte Verbesserung, 13,3 % über keine Veränderung, und lediglich 3,3 % über eine starke Verschlechterung. In der 150 mg JZP-Dosisgruppe liegt der Anteil der Probanden mit sehr starker Verbesserung (29,0 %), starker Verbesserung (41,0 %), leichter Verbesserung (19,0 %) und keine Veränderung (6,0 %), sowie minimale Verschlechterung (5,0 %) auf gleichem Niveau wie in der 75 mg JZP-110 Gruppe.

In Gruppe B berichtet die Mehrheit der Probanden mit 75 mg JZP-110 zu Woche 2 bereits über eine sehr starke (20 %) oder starke Verbesserung (70 %). Ein noch höherer Anteil mit starker oder sehr starker Verbesserung ist in der 150 mg JZP-110 Dosisgruppe zu verzeichnen mit 23,1 %, respektive 61,5 %. Der hohe Anteil mit Verbesserung bleibt bis zu Woche 52 stabil erhalten. Es berichten über eine sehr starke bzw. starke Verbesserung 40,0 % bzw.50,0 % in der 75 mg JZP-110 Gruppe und in der 150 mg JZP-110 Gruppe 15,4 % über eine sehr starke Verbesserung, bzw. jeweils 38,5 % über eine starke und minimale Verbesserung.

Tabelle 4-115: PGIc – Analyse der Open-Label Phase der Studie 14-005 (Safety-Population, Population Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie)

Zeitpunkt / Behandlung	**PGIc**							
	Beobachtete Werte, n (%)							
	n	1	2	3	4	5	6	7
Gruppe A								
Woche 2								
75 mg JZP-110 (N=40)	30	7 (23,3)	13 (43,3)	6 (20,0)	3 (10,0	0	1 (3,3)	0
150 mg JZP-110 (N=113)	100	24 (24,0)	48 (48,0)	23 (23,0)	2 (2,0)	3 (3,0)	0	0
Woche 14								
75 mg JZP-110 (N=40)	30	7 (23,3)	13 (43,3)	4 (13,3)	5 (16,7)	0	1 (3,3)	0
150 mg JZP-110 (N=113)	100	32 (32,0)	43 (43,0)	18 (18,0)	3 (3,0)	3 (3,0)	1 (1,0)	0
Woche 27								
75 mg JZP-110 (N=40)	30	6 (20,0)	15 (50,0)	4 (13,3)	4 (13,3)	0	1 (3,3)	0
150 mg JZP-110 (N=113)	100	24 (24,0)	50 (50,0)	18 (18,0)	4 (4,0)	4 (4,0)	0	0
Woche 40								
75 mg JZP-110 (N=40)	30	7 (23,3)	13 (43,3)	5 (16,7)	4 (13,3)	0	1 (3,3)	0
150 mg JZP-110 (N=113)	100	29 (29,0)	41 (41,0)	19 (19,0)	6 (6,0)	5 (5,0)	0	0
Gruppe B								
Woche 2								
75 mg JZP-110 (N=40)	10	2 (20,0)	7 (70,0)	1 (10,0)	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=113)	13	3 (23,1)	8 (61,5)	2 (15,4)	0	0	0	0
Woche 14								
75 mg JZP-110 (N=40)	10	4 (40,0)	4 (40,0)	2 (20,0)	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=113)	13	2 (15,4)	6 (46,2)	5 (38,5)	0	0	0	0
Woche 26								
75 mg JZP-110 (N=40)	10	4 (40,0)	5 (50,0)	1 (10,0)	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=113)	13	3 (23,1)	6 (46,2)	3 (23,1)	0	1 (7,7)	0	0
Woche 39								
75 mg JZP-110 (N=40)	10	6 (60,0)	3 (30,0)	1 (10,0)	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=113)	13	3 (23,1)	6 (46,2)	3 (23,1)	0	1 (7,7)	0	0
Woche 52								

Zeitpunkt / Behandlung	**PGIc**							
	Beobachtete Werte, n (%)							
	n	1	2	3	4	5	6	7
75 mg JZP-110 (N=40)	10	4 (40,0)	5 (50,0)	1 (10,0)	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=113)	13	2 (15,4)	5 (38,5)	5 (38,5)	1 (7,7)	0	0	0

N = Anzahl Probanden in jeder Behandlungsgruppe; n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am spezifischen Besuch. Die Prozentwerte n (%) beziehen sich die Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am spezifischen Besuch (n); PGIc= Patient Global Impression of Change.
[1]Der PGIc wurde durch Patienten bewertet. Der Fragebogen basiert auf einer 7-Punkte-Likert Skala mit 1=very much improved, 2=much improved, 3=minimally improved, 4=no change, 5=minimally worse, 6=much worse, 7=very much worse.

Patienten, welche aus den Studien 14-002 oder 14-003 in die Studie 14-005 übergelaufen sind, wurden Gruppe A zugeteilt. Gruppe B gehörten Patienten an, welche zuvor die Vorläuferstudien 14-004, 15-004, 15-005, ADX-N05 210 oder ADX-N05 202 beendet hatten.

Quelle: CSR 14-005 Tabelle 14.2.2.1a

Veränderung des PCIc nach 2-wöchigem Entzugsdesign, Population Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie

In Tabelle 4-116 sind die Werte des PGIc nach 2 Wochen Entzugsdesign dargestellt. Die Mehrheit der Probanden, welche Placebo erhielten, berichteten nach 2 Wochen über eine minimale und starke Verschlechterung (30,5 % und 22,0 %) oder eine sehr starke Verschlechterung (9,8 %). Patienten die konstant 75 mg oder 150 mg JZP-110 erhielten, berichteten über eine minimale Verbesserung, keine Veränderung bzw. ein Patient über eine minimale Verschlechterung.

Tabelle 4-116 PGIc: Zusammenfassung der Werte zum Ende des 2-wöchigen Entzugsdesigns der Studie 14-005 (mITT-Population, Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie)

Behandlungs-gruppen	**PGIc**							
	Beobachtete Werte, n (%)							
	n	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
Placebo (N=83)	82	1 (1,2)	6 (7,3)	7 (8,5)	17 (20,7)	25 (30,5)	18 (22,0)	8 (9,8)
75 mg JZP-110 (N=9)	9	0	1 (11,1)	0	8 (88,9)	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=23)	22	0	6 (27,3)	1 (4,5)	8 (36,4)	7 (31,8)	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 im Vergleich zu Baseline bereits an Woche 2 nach Studienstart der Studie 14-005 besser fühlen. Dieser Effekt ist nicht dosisabhängig; sowohl in der 75 mg als auch in der 150 mg JZP-110 Dosisgruppe berichten Patienten der Gruppen A und B von einer starken oder sehr starken Verbesserung. Der Effekt des verbesserten Gesundheitszustandes bleibt über den gesamten Studienzeitraum stabil erhalten. Damit wird die Wirksamkeit von Solriamfetol ebenso im Bereich der Lebensqualität mittels PGIc berichtet.

Während der 2-wöchigen Placebo-Phase zeigt sich eine Verschlechterung bei den Placebo-Patienten, während die Patienten, die Solriamfetol weiter erhielten, weitgehend konstant blieben. Wie beim ESS zeigt sich auch beim PGIc, dass die Placebo-Patienten eine spürbare Verschlechterung erleben. Die Langzeitdaten belegen somit die langfristige Wirksamkeit von Solriamfetol für OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie basierend auf Daten der gesamten Studienpopulation, die in den Vorläuferstudien mit Solriamfetol oder Placebo behandelt worden sind.

4.3.2.3.3.3 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 4-117: Operationalisierung von CGIc – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
14-005 Teil 1 Open Label Phase	Entspricht der Operationalisierung in der Studie 14-003. **Untersuchungszeitpunkte** Der CGIc wurde an Woche 2, 14, 27 und 40 für Gruppe A. und an Woche 2, 14, 26, 39 und 52 für Gruppe B erhoben. **Statistische Analyse** Als Endpunkt wurde der Prozentsatz an Probanden, die im CGIc als verbessert gemeldet wurden, formuliert. Die Analyse beruhte auf der Safety Population, welche alle Probanden einschloss, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Fehlende Werte wurden mittels der LOCF Methode imputiert. Die Wirksamkeitsendpunkte (ESS, PGIc und CGIc) und die Endpunkte FOSQ-10, SF-36v2 und EQ-5D-5L wurden mittels deskriptiver Statistik und grafischer Darstellung zu jedem Zeitpunkt und jeder Dosierung zusammengefasst.
14-005: Entzugs-design	Entspricht der Operationalisierung in der Studie 14-003. **Untersuchungszeitpunkte** Der CGIc wurde zu Woche 27 und 29 (für Gruppe A) und zu Woche 26 und 28 (für Gruppe B) erhoben. **Statistische Analyse** Als sekundärer Endpunkt wurde der Prozentsatz der Probanden, die im CGIc als verschlechtert gemeldet wurden, formuliert. Die Analyse beruhte auf der mITT-Population, welche alle Probanden einschloss, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation innerhalb dieser 2 Wochen erhielten und auswertbare Daten zu Woche 29 (Gruppe 1) bzw. Woche 26 (Gruppe B) aufwiesen. Probanden, welche verschiedenen JZP-110 Dosierungen zugeordnet waren, wurden als eigenständige Gruppe (unabhängig ihrer Erkrankung) behandelt. Daher wurde die Multiplizität bezüglich der verschiedenen Dosierungen nicht berücksichtigt. Zur Adressierung der Multiplizität bezüglich der primären und sekundären Endpunkte wurde eine feste, hierarchische Testsequenz durchgeführt. Der erste Test beruhte auf dem Vergleich von Placebo mit JZP-110 bezüglich des primären Endpunkts, dem ESS Score. Wurde eine signifikante Veränderung ($p \leq 0{,}05$) festgestellt, wurden die sekundären Endpunkte (PGIc und CGIc) nach dem gleichen Vorgehen weiter analysiert. Fehlende Werte wurden mittels der LOCF Methode imputiert. Die Hypothesen der Analysen der sekundären Wirksamkeitsendpunkte (PGIc und CGIc) wurden mit einem Chi-Quadrat Test durchgeführt. Die Analyse der Population der OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie 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 4-118: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt CGIc – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
14-005 Teil 1 (Open label)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
14-005: Entzugsdesign	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Das Verzerrungspotential der Studie 14-005 Teil 1 (Open Label) wird auf Endpunktebene als hoch eingestuft, da es sich um ein offenes Studiendesign handelt. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial der 2-wöchigen Entzugsphase wird auf Endpunktebene als niedrig eingeschätzt. Dies ergibt sich aus der Tatsache, dass die Verblindung der Endpunkterheber und der Probanden während der gesamten Studienphase gewährleistet war und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Der Endpunkt wurde wie im statistischen Analyseplan angegeben, für die jeweilige ITT-Population ausgewertet. Der Patientenfluss ist nachvollziehbar und adäquat dargestellt. Es ergeben sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts, da der Endpunkt, wie im statistischen Analyseplan festgelegt, statistisch ausgewertet wurde und die Ergebnisse im vorliegenden Clinical Study Report berichtet sind. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt somit als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für den Endpunkt CGIc werden folgende Ergebnisse dargestellt:

- Darstellung der CGIc Werte zu Woche 2, 14, 27 und 40 für Gruppe A und zu Woche 2, 14, 26, 39 und 52 für Gruppe B in der Open Label Phase, Population Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie
- Veränderung des CGIc nach 2-wöchigem Entzugsdesigns, Population Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie

Analyse des CGIc über die Zeit in den Gruppen A und B in der Open Label Phase, Population Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie

In Gruppe A erfahren die meisten Patienten der 75 mg Dosierungsgruppe nach Bewertung des Prüfarztes mittels CGIc zu Woche 40 eine starke oder sehr starke Verbesserung (33,3 %, respektive 36,7 %). In der 150 mg JZP-110 Dosierungsgruppe werden Patienten von sehr stark verbessert bis zu stark verschlechtert bewertet, wobei die Mehrheit der Patienten zu allen Untersuchungszeitpunkten über eine starke Verbesserung berichtet wird. Zu Woche 40 berichten 49 % über eine starke und 33,3 % über eine sehr starke Verbesserung. In Gruppe B zeigt sich ein ähnliches Bild. Die Mehrheit der Patienten der 75 mg und 150 mg Dosis wurden zu allen Untersuchungszeitpunkten den Kategorien sehr stark oder stark verbessert zugeordnet (siehe Tabelle 4-119).

Tabelle 4-119: CGIc – Analyse der Open-Label Phase der Studie 14-005 (Safety-Population, Population Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie)

Zeitpunkt / Behandlung	**CGIc**							
	Beobachtete Werte, n (%)							
	n	1	2	3	4	5	6	7
Gruppe A								
Woche 2								
75 mg JZP-110 (N=40)	30	10 (33,3)	12 (40,0)	4 (13,3)	3 (10,0)	1 (3,3)	0	0
150 mg JZP-110 (N=113)	100	34 (34,0)	48 (48,0)	17 (17,0)	1 (1,0)	0	0	0
Woche 14								
75 mg JZP-110 (N=40)	30	13 (43,3)	7 (23,3)	6 (20,0)	4 (13,3)	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=113)	100	35 (35,0)	44 (44,0)	16 (16,0)	2 (2,0)	3 (3,0)		0
Woche 27								
75 mg JZP-110 (N=40)	30	11 (36,7)	10 (33,3	4 (13,3)	5 (16,7)	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=113)	100	35 (35,0)	52 (52,0)	9 (9,0)	3 (3,0)	1 (1,0)	0	0
Woche 40								
75 mg JZP-110 (N=40)	30	11 (36,7)	10 (33,3)	5 (16,7)	4 (13,3)	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=113)	100	33 (33,0)	49 (49,0)	11 (11,0)	6 (6,0)	0	1 (1,0)	0
Gruppe B								
Woche 2								
75 mg JZP-110 (N=40)	10	3 (30,0)	6 (60,0)	1 (10,0)	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=113)	13	5 (38,5)	7 (53,8)	1 (7,7)	0	0	0	0

Zeitpunkt / Behandlung	CGIc							
	Beobachtete Werte, n (%)							
	n	1	2	3	4	5	6	7
Woche 14								
75 mg JZP-110 (N=40)	10	3 (30,0)	6 (60,0)	1 (10,0)	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=113)	13	1 (7,7)	8 (61,5)	4 (30,8)	0	0	0	0
Woche 26								
75 mg JZP-110 (N=40)	10	3 (30,0)	7 (70,0)	0	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=113)	13	2 (15,4)	7 (53,8)	3 (23,1)	0	0	1 (7,7)	0
Woche 39								
75 mg JZP-110 (N=40)	10	5 (50,0)	5 (50,0)	0	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=113)	13	1 (7,7)	8 (61,5)	3 (23,1)	0	0	1 (7,7)	0
Woche 52								
75 mg JZP-110 (N=40)	10	4 (40,0)	6 (60,0)	0	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=113)	13	1 (7,7)	8 (61,5)	3 (23,1)	1 (7,7)	0	0	0

N = Anzahl Probanden in jeder Behandlungsgruppe; n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am spezifischen Besuch. Die Prozentwerte n (%) beziehen sich die Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am spezifischen Besuch (n); CGIc= Clinical Global Impression of Change.
[1]Der CGIc wurde durch den Prüfarzt 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.

Patienten, welche aus den Studien 14-002 oder 14-003 in die Studie 14-005 übergelaufen sind, wurden Gruppe A zugeteilt. Gruppe B gehörten Patienten an, welche zuvor die Vorläuferstudien 14-004, 15-004, 15-005, ADX-N05 210 oder ADX-N05 202 beendet hatten.

Quelle: CSR 14-005 Tabelle 14.2.3.1a

Veränderung des CGIc nach 2-wöchigem Entzugsdesign

Die Mehrheit der Placebo Patienten wurden nach 2 Wochen Entzugsdesign den Kategorien keine Veränderung bis sehr starke Verschlechterung zugeordnet. Die Mehrheit der Patienten wurde in die Kategorie stark verschlechtert eingeordnet. Die Mehrheit der Patienten, welche kontinuierlich 75 mg oder 150 mg JZP-110 erhielten, wurden der Kategorie keine Veränderung (70 %, respektive 39,1 %) zugeteilt (siehe Tabelle 4-120).

Tabelle 4-120: CGIc: Zusammenfassung der Werte zum Ende des 2-wöchigen Entzugsdesigns der Studie 14-005 (mITT-Population, Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie)

Behandlungs-gruppen	**CGIc**							
	Beobachtete Werte, n (%)							
	n	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
Placebo (N=83)	83	0	5 (6,0)	9 (10,8)	15 (18,1)	13 (15,7)	29 (34,9)	12 (14,5)
75 mg JZP-110 (N=10)	10	2 (20,0)	1 (10,0)	0	7 (70,0)	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=23)	23	1 (4,3)	2 (8,7)	3 (13,0)	9 (39,1)	7 (30,4)	1 (4,3)	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 den Prüfarzt 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

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 starke oder sehr 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 4-121: Operationalisierung von FOSQ-10 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
14-005: Teil 1 Open Label	Entspricht der Operationalisierung in der Studie 14-003. **Untersuchungszeitpunkte** Der FOSQ10 wurde an Woche 14, 27 und 40 für Gruppe A (oder frühzeitiger Abbruch). und an Woche 2, 14, 26, 39 und 52 (oder frühzeitiger Abbruch) für Gruppe B erhoben. **Statistische Analyse** Als Endpunkt wurde die Veränderung des FOSQ10-Gesamtscores formuliert. Die Analyse beruhte auf der Safety Population, welche alle Probanden einschloss, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Wirksamkeitsendpunkte (ESS, PGIc und CIGc) und die Endpunkte FOSQ-10, SF-36v2 und EQ-5D-5L wurden mittels deskriptiver Statistik und grafischer Darstellung zu jedem Zeitpunkt und jeder Dosierung zusammengefasst.
14-005: Entzugs-design	Entspricht der Operationalisierung in der Studie 14-003. **Untersuchungszeitpunkte** Der FOSQ-10 wurde zu Woche 27 und 29 (für Gruppe A) und zu Woche 26 und 28 (für Gruppe B) erhoben. **Statistische Analyse** Die Veränderung des FOSQ-10 Scores von Anfang zu Ende dieser Studienphase wurde als Endpunkt formuliert. Die Analyse beruhte auf der mITT-Population, welche alle Probanden einschloss, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation innerhalb dieser 2 Wochen erhielten und auswertbare Daten zu Woche 29 (Gruppe A) bzw. Woche 26 (Gruppe B) aufwiesen. Die Analyse der Population compliant zur OSA-Primärtherapie 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 4-122: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt FOSQ-10 – weitere Untersuchungen

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
14-005: Teil 1 (Open label)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
14-005: 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, Population OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie)
    - zu Baseline [1] und Baseline [2], Woche 14, 27 und 40 und die entsprechende Veränderung zu Baseline [1] und Baseline [2] für Gruppe A und
    - zu Baseline [3] und Woche 14, 26, 39 und 52 und die entsprechende Veränderung zu Baseline [3] für Gruppe B

- Gesamtpunktzahl des FOSQ-10 zu Beginn und Ende des 2-wöchigen Entzugsdesigns und die entsprechende Veränderung (mITT Population, Population OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie)

Gesamtpunktzahl des FOSQ-10 zu verschiedenen Zeitpunkten in Gruppe A und Gruppe B in der Open Label Phase, Population OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie

In Tabelle 4-123 ist die Gesamtpunktzahl des FOSQ-10 in der Open Label Phase dargestellt.

Für Probanden der Gruppe A, welche eine Dosis von 75 mg oder 150 mg JZP-110 erhielten, wurden geringe Veränderungen nach Woche 14, 27 und 40 im Vergleich zu Baseline [1 (letzte Messung der Elternstudie)] festgestellt, die sich im Bereich von bis zu 1,3 Punkten bewegten. Im Vergleich zu Baseline [2 (Baseline der Elternstudie] ergaben sich höhere Differenzen. Mit der 75 mg JZP-110 Dosis erreichten Probanden zu Woche 40 eine mittlere Änderung von 4,30 Punkten (SD 2,959) und mit der 150 mg JZP-110 Dosis eine mittlere Differenz von 3,53 Punkten (SD 2,771). Damit war die Verbesserung im Vergleich zum Startwert der Elternstudie über die Dauer von 40 Wochen stabil und zeigte nach Anpassung der Dosis einen Trend zu einer geringen weiteren Verbesserung.

In Gruppe B erreichten die Probanden der 75 mg und 150 mg JZP-110 Dosisgruppe ausgehend von einem mittleren Baseline-Wert von 14,75 (SD 2,613) bzw. 13,32 (SD 4,825) eine ähnlich starke Verbesserung um 3,40 Punkte (SD 2,97) und 3,32 Punkte (SD 4,133). Zu Woche 52 wurde eine weitere Verbesserung erreicht, sodass sich im Vergleich zu Baseline die Probanden mit 75 mg um im Mittel 4,18 Punkte (SD 1,782) und mit 150 mg JZP-110 um 4,45 Punkte (SD 5,024) verbesserten. Damit erreichen die Probanden der Gruppe B eine ähnliche Verbesserung der FOSQ-10 Gesamtpunktzahl zu Studienende.

Tabelle 4-123: 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 OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie)

Behandlung	**Beobachteter Wert**			**Veränderung zu Baseline [1]**			**Veränderung zu Baseline [2]**		
	n	**Mittel-wert (SD)**	**Median (min, max)**	**n**	**Mittel-wert (SD)**	**Median (min, max)**	**n**	**Mittel-wert (SD)**	**Median (min, max)**
Gruppe A									
Baseline [1]									
75 mg JZP-110 (N=40)	30	17,11 (2,955)	18,25 9,2, 20,0						
150 mg JZP-110 (N=113)	100	16,64 (2,846)	17,04 7,1, 20,0						
Baseline [2]									
75 mg JZP-110 (N=40)	30	14,21 (3,291)	14,83 5,3, 19,0						
150 mg JZP-110 (N=113)	100	14,39 (2,741)	14,44 6,7, 19,3						
Woche 14									
75 mg JZP-110 (N=40)	19	18,06 (2,046)	18,50 14,0, 20,0	19	0,74 (2,437)	0,33 -2,7, 8,7	19	4,02 (3,014)	3,00 0,2, 10,3
150 mg JZP-110 (N=113)	89	18,14 (1,757)	18,54 13,3, 20,0	89	1,27 (2,188)	1,00 -3,0, 10,3	89	3,66 (2,713)	3,50 -3,5, 11,3
Woche 27									
75 mg JZP-110 (N=40)	17	18,31 (1,826)	18,67 14,0, 20,0	17	0,76 (2,802)	0,33 -2,7, 8,5	17	4,12 (3,335)	3,00 0,2, 12,2
150 mg JZP-110 (N=113)	77	18,26 (1,542)	18,33 14,3, 20,0	77	1,17 (2,205)	0,67 -2,0, 10,3	77	3,70 (2,674)	3,33 -1,9, 11,3
Woche 40									
75 mg JZP-110 (N=40)	17	18,50 (1,455)	18,83 15,3, 20,0	17	0,94 (2,406)	0,33 -2,7, 7,3	17	4,30 (2,959)	3,00 1,0, 11,0
150 mg JZP-110 (N=113)	75	18,07 (1,722)	18,33 11,0, 20,0	75	0,98 (1,932)	0,83 -2,8, 9,4	75	3,53 (2,771)	3,17 -2,0, 10,5
Gruppe B									
Behandlung	**Beobachteter Wert**						**Veränderung zu Baseline [3]**		

	n	Mittel-wert (SD)	Median (min, max)				n	Mittel-wert (SD)	Median (min, max)
Baseline [3]									
75 mg JZP-110 (N=10)	10	14,75 (2,613)	15,00 10,7, 18,0						
150 mg JZP-110 (N=13)	13	13,32 (4,825)	14,83 5,0, 18,5						
Woche 14									
75 mg JZP-110 (N=10)	10	18,16 (1,892)	18,75 15,0, 20,0				10	3,40 (2,970)	3,42 -2,0, 8,7
150 mg JZP-110 (N=13)	12	16,48 (4,805)	18,50 6,5, 20,0				12	3,32 (4,133)	2,17 -1,5, 12,5
Woche 26									
75 mg JZP-110 (N=10)	8	17,91 (1,853)	17,71 14,7, 20,0				8	3,05 (3,321)	2,65 -0,3, 8,7
150 mg JZP-110 (N=13)	11	16,27 (5,181)	18,50 5,7, 20,0				11	3,47 (3,432)	3,00 -0,3, 11,3
Woche 39									
75 mg JZP-110 (N=10)	6	18,93 (1,093)	19,13 17,7, 20,0				6	5,12 (2,639)	4,83 2,7, 8,7
150 mg JZP-110 (N=13)	8	16,95 (4,199)	18,13 7,0, 20,0				8	3,94 (4,711)	2,42 -1,7, 11,0
Woche 52									
75 mg JZP-110 (N=10)	5	17,75 (2,017)	18,00 14,3, 19,3				5	4,18 (1,782)	3,67 1,9, 6,7
150 mg JZP-110 (N=13)	8	17,47 (4,823)	18,96 5,7, 20,0				8	4,45 (5,024)	3,33 -1,7, 12,9

[1] Baselinewert: Letze Messung in der Elternstudie

[2] Baslinewert: Baselinewert der Elternstudie

[3] Baselinewert der Studie 14-005

FOSQ-10=Functional Outcomes of Sleep Questionnaire Short Version; FOSQ-10 Gesamtscore = Mittelwert der nicht-fehlenden Werte der 5 Subskalen (General Productivity, Activity Level, Vigilance, Social Outcomes, Intimacy und Sexual Relationship) multipliziert mit 5;

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

Patienten, welche aus den Studien 14-002 oder 14-003 in die Studie 14-005 übergelaufen sind, wurden Gruppe A zugeteilt. Gruppe B gehörten Patienten an, welche zuvor die Vorläuferstudien 14-004, 15-004, 15-005, ADX-N05 210 oder ADX-N05 202 beendet hatten.

Quelle: CSR 14-005 Tabelle 14.2.4.1a

Gesamtpunktzahl des FOSQ-10 zu Beginn und Ende des 2-wöchigen Entzugsdesigns und die entsprechende Veränderung, Population OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie

Patienten in der Placebo Gruppe erfahren nach 2 Wochen mit -2,49 Punkten (SD 3,252) eine Reduktion des FOSQ-10 Gesamtscores im Vergleich zu Beginn der randomisierten Entzugsphase. Patienten, welche in der randomisierten Entzugsphase die 75 mg oder 150 mg JZP-110 Dosis beibehielten zeigten eine geringere Veränderung um 0,36 Punkte (SD 1,311) bzw. -1,23 Punkte (SD 2,484) im FOSQ-10 Gesamtscore (siehe Tabelle 4-124).

Tabelle 4-124: FOSQ-10 Gesamtpunktzahl zu Beginn und Ende der 2-wöchigen Entzugsphase und die entsprechende Veränderung in der Studie 14-005 (mITT-Population, OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie)

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=83)	83	17,88 (2,236)	18,50 9,8, 20,0	82	15,37 (3,549)	16,02 5,7, 20,0	82	-2,49 (3,252)	-1,83 -14,3, 2,2
75 mg JZP-110 (N=10)	10	18,28 (1,287)	17,92 16,9, 20,0	10	18,64 (1,306)	19,00 15,8, 20,0	10	0,36 (1,311)	0,48 -1,7, 2,5
150 mg JZP-110 (N=23)	23	18,10 (1,516)	18,17 15,0, 20,0	23	16,88 (2,839)	17,67 10,0, 20,0	23	-1,23 (2,484)	-0,33 -10,0, 1,3

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; SD = Standardabweichung

Baseline ist definiert als der FOSQ-10 Wert zu Beginn des Entzugsdesigns.

Quelle: CSR 14-005 Tabelle 14.2.4.2b

Zusammenfassung

Die Auswertungen der Veränderungen des FOSQ-10 Gesamtscores zeigen für die Gruppe A im Vergleich zu Studienstart der Elternstudie 14-002 eine konstante Verbesserung um bis zu 4,45 Punkte. Die klinisch relevante Änderung im FOSQ-10 Score wird mit 1,7-1,8 Punkten angegeben [11]. Damit erfahren die Patienten eine konstante und langfristige klinisch relevante Verbesserung in der schlafbezogenen Lebensqualität. Die randomisierte Entzugsphase bestätigt dies für die 75 mg und 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 4-125: Operationalisierung von EQ-5D-5L – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
14-005 Teil 1 Open Label Phase	Entspricht der Operationalisierung in der Studie 14-003. **Untersuchungszeitpunkte** Die Probanden wurden an den Besuchen zu Woche 14, 27 und 40 (oder frühzeitiger Abbruch) für Gruppe A und an den Besuchen zu Woche 14, 26, 39 und 52 (oder frühzeitiger Abbruch) für Gruppe B gebeten, den EQ-5D-5L VAS Fragebogen auszufüllen. **Statistische Analyse** Im CSR wurde die Anzahl und der Prozentsatz der Probanden in den 5 Leveln und den 5 Dimensionen des EQ-5D über die Zeit als Kriterium festgelegt. Es wurde ebenfalls die Anzahl und der Prozentsatz von jeglichen gemeldeten Problemen (Level 2-5) für jede Dimension über die Zeit gemeldet. Weiterhin wurde für die EQ VAS der Mittelwert und die Standardabweichung mit dem 25ten und 75ten Perzentil für die VAS zu Woche 14, Woche 27 und Woche 40 (für Gruppe A) und zu Baseline, Woche 14, Woche 26, Woche 39 und Woche 52 (für Gruppe B) festgelegt. Es wurde die Veränderung des mittleren VAS Scores von Baseline zu Woche 14, Woche 27 und Woche 40 (für Gruppe A) und von Baseline zu Woche 14, Woche 26, Woche 39 und Woche 52 (für Gruppe B) ermittelt. Zusätzlich wurde der EQ-5D-5L Index zu Baseline, Woche 1, Woche 4, Woche 8 und Woche 12 ermittelt. Für die Population der OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie wurden die gleichen Analysen durchgeführt. Diese Analysen werden im Dossier dargestellt.

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

Tabelle 4-126: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt EQ-5D-5L – weitere Untersuchungen 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 OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie)

- 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 OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie)

- 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 OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie).

Die Ergebnisse des Endpunktes EQ-5D für die Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie (Safety-Population) sind in Tabelle 4-127, Tabelle 4-128 und Tabelle 4-129 einzusehen.

EQ-5D Dimensionen und Anzahl und Prozentsatz der Patienten in den unterschiedlichen Leveln und jeglichen Leveln (2-5) (Safety Population, Population OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie)

Die meisten Probanden gaben in den verschiedenen Kategorien keine oder leichte Probleme sowohl zu Baseline als auch zu Woche 40 bzw. 52 an. Keiner der Probanden in Gruppe A wies in den verschiedenen Kategorien extreme Probleme zu Baseline oder Woche 52 auf. In der Kategorie Schmerzen/Körperliche Beschwerden wiesen in der Dosisgruppe 75 mg / 150 mg JZP-110 zu Baseline [1 – letzte Bewertung der Elternstudie] 1 Proband bzw. 3 Probanden große Probleme auf. Zu Woche 40 wiesen weiterhin 2 Probanden der 150 mg JZP-110 Gruppe große Probleme in dieser Dimension auf. Kein Proband in keiner Dimension meldete extreme Probleme und die meisten gaben an, keine oder nur geringe Probleme in allen Dimensionen zu haben. In Gruppe B wies ein Proband (7,7 %) der 150 mg JZP-110 Gruppe zu Baseline [1] extreme Probleme in der Dimension alltägliche Tätigkeiten auf, was sich auch bis zu Woche 52 nicht änderte. In den weiteren Dimensionen wurden weder zu Baseline noch zu Woche 52 extreme Probleme in den Dimensionen gemeldet und die meisten Probanden gaben an, keine oder nur leichte Probleme in den verschiedenen Dimensionen aufzuweisen (siehe Tabelle 4-127).

Tabelle 4-127: 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 OSA Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie)

Gruppe A													
Dimension/Behandlung													
Behandlung	**Level der Dimensionen[1], Baseline [1]; n (%)[2] / Level der Dimensionen Baseline [2]; n (%)**						**Level der Dimensionen[1], Woche 40; n (%)[2]**						
	n	1	2	3	4	5	n	1	2	3	4	5	2-5
Angst/Depression													
75 mg JZP-110 (N=40)	30	23 (76,7) / 17 (56,7)	6 (20,0) / 13 (43,3)	1 (3,3) / 0	0 / 0	0 / 0	17	14 (82,4)	2 (11,8)	1 (5,9)	0	0	3 (17,6)
150 mg JZP-110 (N=113)	100	69 (69,0) / 76 (76,0)	27 (27,0) / 21 (21,0)	4 (4,0) / 3 (3,0)	0 / 0	0 / 0	75	56 (74,7)	17 (22,7	2 (2,7)	0	0	19 (25,3)
Mobilität													
75 mg JZP-110 (N=40)	30	22 (73,3) / 20 (66,7)	7 (23,3) / 8 (26,7	0 / 1 (3,3)	1 (3,3) / 1 (3,3)	0 / 0	17	13 (76,5)	3 (17,6)	1 (5,9)	0	0	4 (23,5)
150 mg JZP-110 (N=113)	100	65 (65,0) / 73 (73,0)	28 (28,0) / 17 (17,0)	5 (5,0) / 9 (9,0)	2 (2,0) / 1 (1,0)	0 / 0	75	55 (73,3)	15 (20,0)	4 (5,3)	1 (1,3)	0	20 (26,7)
Schmerzen/Körperliche Beschwerden													
75 mg JZP-110 (N=40)	30	7 (23,3) / 8 (26,7)	18 (60,0) / 12 (40,0)	4 (13,3) / 10 (33,3)	1 (3,3) / 0	0 / 0	17	7 (41,2)	8 (47,1)	2 (11,8)	0	0	10 (58,8)
150 mg JZP-110 (N=113)	100	31 (31,0) / 30 (30,0)	48 (48,0) / 51 (51,0)	18 (18,0) / 18 (18,0)	3 (3,0) / 1 (1,0)	0 / 0	75	25 (33,3)	33 (44,0)	15 (20,0)	2 (2,7)	0	50 (66,7)
Selbstversorgung													
75 mg JZP-110 (N=40)	30	29 (96,7) / 28 (93,3)	1 (3,3) / 2 (6,7)	0 / 0	0 / 0	0 / 0	17	14 (82,4)	3 (17,6)	0	0	0	3 (17,6)

150 mg JZP-110 (N=113)	100	92 (92,0) / 94 (94,0)	7 (7,0) / 6 (6,0)	1 (1,0) / 0	0 / 0	0 / 0	75	73 (97,3)	2 (2,7)	0	0	0	2 (2,7)
Alltägliche Tätigkeiten													
75 mg JZP-110 (N=40)	30	21 (70,0) / 17 (56,7)	5 (16,7) / 5 (16,7)	3 (10,0) / 6 (20,0)	1 (3,3) / 2 (6,7)	0 / 0	17	14 (82,4)	2 (11,8)	1 (5,9)	0	0	3 (17,6)
150 mg JZP-110 (N=113)	100	67 (67,0) / 61 (61,0)	28 (28,0) / 32 (32,0)	3 (3,0) / 7 (7,0)	2 (2,0) / 0	0 / 0	75	56 (74,7)	18 (24,0)	0	1 (1,3)	0	19 (25,3)
Gruppe B													
Dimension/Behandlung													
Behandlung	**Level der Dimensionen[1], Baseline [3]; n (%)[2]**						**Level der Dimensionen[1], Woche 52; n (%)[2]**						
	n	1	2	3	4	5	n	1	2	3	4	5	2-5
Angst /Depression													
75 mg JZP-110 (N=40)	10	7 (70,0)	3 (30,0)	0	0	0	5	4 (80,0)	1 (20,0)	0	0	0	1 (20,0)
150 mg JZP-110 (N=113)	13	6 (46,2)	6 (46,2)	1 (7,7)	0/	0	8	6 (75,0)	0	2 (25,0)	0	0	2 (25,0)
Mobilität													
75 mg JZP-110 (N=40)	10	5 (50,0)	3 (30,0)	0	2 (20,0)	0	5	4 (80,0)	1 (20,0)	0	0	0	1 (20,0)
150 mg JZP-110 (N=113)	13	6 (46,2)	3 (23,1)	3 (23,1)	1 (7,7)	0	8	5 (62,5)	2 (25,0)	0	1 (12,5)	0	3 (37,5)
Schmerzen/Körperliche Beschwerden													
75 mg JZP-110 (N=40)	10	3 (30,0)	3 (30,0)	4 (40,0)	0	0	5	2 (40,0)	2 (40,0)	1 (20,0)	0	0	3 (60,0)
150 mg JZP-110 (N=113)	13	4 (30,8)	5 (38,5)	3 (23,1)	1 (7,7)	0	8	4 (50,0)	2 (25,0)	2 (25,0)	0	0	4 (50,0)
Selbstversorgung													
75 mg JZP-110 (N=40)	10	8 (80,0)	2 (20,0)	0	0	0	5	5 (100,0)	0	0	0	0	0
150 mg JZP-110 (N=113)	13	9 (69,2)	2 (15,4)	2 (15,4)	0	0	8	7 (87,5)	1 (12,5)	0	0	0	1 (12,5)
Alltägliche Tätigkeiten													

75 mg JZP-110 (N=40)	10	5 (50,0)	3 (30,0)	2 (20,0)	0	0	5	2 (40,0)	3 (60,0)	0	0	0	3 (60,0)
150 mg JZP-110 (N=113)	13	5 (38,5)	4 (30,8)	1 (7,7)	2 (15,4)	1 (7,7)	8	6 (75,0)	0	1 (12,5)	0	1 (12,5)	2 (25,0)

[1]Level der Dimensionen: 1=keine Probleme; 2=leichte Probleme; 3=Moderate Probleme; 4=große Probleme; 5=extreme Probleme; 2-5=Probleme jeglicher Art; wenn multiple Level in einer Dimension ausgewählt wurden, wurde diese Dimension als fehlend betrachtet.
[2]Prozentangaben basieren auf n

[1] Letzter Messwert der Elternstudie

[2] Baselinewert der Elternstudie

[3] Baselinewert der Studie 14-005

N = Anzahl an Probanden in der Behandlungsgruppe, n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am jeweiligen Besuch; 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 OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie)

Patienten der Gruppe A erfahren eine leichte Verbesserung des EQ VAS. Im Vergleich zu Baseline [1] erfahren Patienten der Dosisgruppe 150 mg JZP-110 einen Anstieg um 1,3 Punkte (SD 7,10) und im Vergleich zu Baseline [2] eine Verbesserung um 4,2 Punkte (SD 10,90) nach 40 Wochen. Mit 75 mg JZP-110 ergibt sich im Vergleich zu Baseline [1] eine Verbesserung um 4,1 Punkte (SD 8,18) und zu Baseline [2] um im Mittel 11,0 Punkte (SD 15,32).

Patienten der Gruppe B erfahren eine ähnliche Verbesserung nach 52 Wochen zu Baseline [3] um 11,6 Punkte (SD 7,27) mit 75 mg JZP-110 und 5,9 Punkte (SD 12,92) mit 150 mg JZP-110 (siehe Tabelle 4-128).

Tabelle 4-128: 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 OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie).

Gruppe A		
Zeitpunkt / Parameter	**75 mg JZP-110 (N=40)**	**150 mg JZP-110 (N=113)**
Baseline [1]		
n	30	100
Mittelwert (SD)	80,5 (13,30)	81,1 (14,69)
25stes Perzentil	80,0	75,0
Median (min, max)	84,0 (30, 95)	85,0 (20, 100)
75stes Perzentil	88,0	90,0
Baseline [2]		
n	30	100
Mittelwert (SD)	76,3 (16,25)	77,2 (13,68)
25stes Perzentil	75,0	70,0
Median (min, max)	80,0 (30, 92)	80,0 (25, 100)
75stes Perzentil	85,0	88,5
Woche 40		
n	17	75
Mittelwert (SD)	85,5 (10,49)	82,7 (14,21)
25stes Perzentil	80,0	80,0
Median (min, max)	85,0 (55, 98)	86,0 (30, 100)
75stes Perzentil	95,0	90,0
Veränderung zu Baseline [1]		
n	17	75
Mittelwert (SD)	4,1 (8,18)	1,3 (7,10)
25stes Perzentil	0,0	-1,0
Median (min, max)	5,0 (-10, 25)	0,0 (-15, 25)

75stes Perzentil	6,0	5,0
Veränderung zu Baseline [2]		
n	17	75
Mittelwert (SD)	11,0 (15,32)	4,2 (10,90)
25stes Perzentil	4,0	0,0
Median (min, max)	8,0 (-10, 50)	5,0 (-25, 30)
75stes Perzentil	15,0	10,0
Gruppe B		
Zeitpunkt / Parameter	**75 mg JZP-110 (N=40)**	**150 mg JZP-110 (N=113)**
Baseline [3]		
n	10	13
Mittelwert (SD)	77,8 (16,88)	72,7 (22,41)
25stes Perzentil	70,0	70,0
Median (min, max)	80,0 (40, 100)	80,0 (20, 100)
75stes Perzentil	90,0	82,0
Woche 52		
n	5	8
Mittelwert (SD)	87,6 (5,13)	79,6 (19,26)
25stes Perzentil	85,0	75,0
Median (min, max)	90,0 (80, 93)	82,5 (37, 95)
75stes Perzentil	90,0	95,0
Veränderung zu Baseline [3]		
n	5	8
Mittelwert (SD)	11,6 (7,27)	5,9 (12,92)
25stes Perzentil	5,0	-3,0
Median (min, max)	15,0 (3, 20)	6,5 (-15, 25)
75stes Perzentil	15,0	15,0

[1] Letzter Messwert der Elternstudie

[2] Baselinewert der Elternstudie

[3] Baselinewert der Studie 14-005

N = Anzahl an Probanden in der Behandlungsgruppe, n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am jeweiligen Besuch; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler, VAS = Visual Analogue Scale; EQ VAS ist eine Skala von 0-100, wobei höhere Werte eine bessere Gesundheit anzeigen. Eine positive Veränderung gegenüber Baseline stellt eine Verbesserung der Gesundheit dar.

Patienten, welche aus den Studien 14-002 oder 14-003 in die Studie 14-005 übergelaufen sind, wurden Gruppe A zugeteilt. Gruppe B gehörten Patienten an, welche zuvor die Vorläuferstudien 14-004, 15-004, 15-005, ADX-N05 210 oder ADX-N05 202 beendet hatten.

Quelle: CSR 14-005, Tabelle 14.2.8.1a

Werte des EQ-5D-5L Index und Veränderung zu Baseline in Gruppe A und B (Safety Population, Population OSA Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie)

Es konnten in beiden Behandlungsgruppen geringfügige Unterschiede des EQ-5D-5L Index nach Woche 40 (Gruppe A) bzw. nach Woche 52 (Gruppe B) im Vergleich zu Baseline ermittelt werden (siehe Tabelle 4-129).

Tabelle 4-129: 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 OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie)

Gruppe A		
Zeitpunkt / Parameter	**75 mg JZP-110 (N=40)**	**150 mg JZP-110 (N=113)**
Baseline [1]		
n	30	100
Mittelwert (SD)	0,85 (0,090)	0,85 (0,105)
25stes Perzentil	0,82	0,79
Median (min, max)	0,85 (0,6, 1,0)	0,83 (0,4, 1,0)
75stes Perzentil	0,86	0,88
Baseline [2]		
n	30	100
Mittelwert (SD)	0,83 (0,089)	0,85 (0,089)
25stes Perzentil	0,79	0,80
Median (min, max)	0,82 (0,6, 1,0)	0,84 (0,5, 1,0)
75stes Perzentil	0,86	0,88
Woche 40		
n	17	75
Mittelwert (SD)	0,87 (0,093)	0,87 (0,102)
25stes Perzentil	0,83	0,81
Median (min, max)	0,86 (0,7, 1,0)	0,86 (0,4, 1,0)
75stes Perzentil	1,00	1,00
Veränderung zu Baseline [1]		
n	17	75
Mittelwert (SD)	0,04 (0,078)	0,02 (0,092)
25stes Perzentil	0,00	-0,01
Median (min, max)	0,00 (-0,1, 0,2)	0,00 (-0,2, 0,3)
75stes Perzentil	0,12	0,04
Veränderung zu Baseline [2]		
n	17	75
Mittelwert (SD)	0,06 (0,094)	0,01 (0,082)
25stes Perzentil	0,00	-0,02
Median (min, max)	0,06 (-0,1, 0,2)	0,00 (-0,2, 0,2)

75stes Perzentil	0,14	0,04
Gruppe B		
Zeitpunkt / Parameter	**75 mg JZP-110 (N=40)**	**150 mg JZP-110 (N=113)**
Baseline [3]		
n	10	13
Mittelwert (SD)	0,82 (0,133)	0,76 (0,218)
25stes Perzentil	0,72	0,65
Median (min, max)	0,77 (0,7, 1,0)	0,76 (0,2, 1,0)
75stes Perzentil	1,00	1,00
Woche 52		
n	5	8
Mittelwert (SD)	0,87 (0,122)	0,83 (0,251)
25stes Perzentil	0,79	0,75
Median (min, max)	0,83 (0,7, 1,0)	0,93 (0,3, 1,0)
75stes Perzentil	1,00	1,00
Veränderung zu Baseline [3]		
n	5	8
Mittelwert (SD)	0,08 (0,130)	0,03 (0,195)
25stes Perzentil	0,01	0,00
Median (min, max)	0,03 (0,0, 0,3)	0,02 (-0,4, 0,3)
75stes Perzentil	0,07	0,11

[1] Letzter Messwert der Elternstudie

[2] Baselinewert der Elternstudie

[3] Baselinewert der Studie 14-005

N = Anzahl an Probanden in der Behandlungsgruppe, n = Anzahl an Probanden mit nicht-fehlenden Werten am jeweiligen Besuch; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler, VAS = Visual Analogue Scale; EQ VAS ist eine Skala von 0-100, wobei höhere Werte eine bessere Gesundheit anzeigen. Eine positive Veränderung gegenüber Baseline stellt eine Verbesserung der Gesundheit dar.

Patienten, welche aus den Studien 14-002 oder 14-003 in die Studie 14-005 übergelaufen sind, wurden Gruppe A zugeteilt. Gruppe B gehörten Patienten an, welche zuvor die Vorläuferstudien 14-004, 15-004, 15-005, ADX-N05 210 oder ADX-N05 202 beendet hatten.

Quelle: CSR 14-005, Tabelle 14.2.9.1a

Zusammenfassung

In der Gesamtschau des Endpunkts EQ-5D-5-L zeigt sich für Probanden der Gruppe A und B, dass diese von Beginn der Studie an, kaum von schweren oder extremen Problemen in den verschiedenen Domänen berichten. Dies bleibt bis zum Ende der Studie konstant. Der EQ-VAS verbessert sich während der Studie in beiden Gruppen. Gruppe A zeigt dabei eine ähnliche Verbesserung zu Baseline der Elternstudie wie Gruppe B, welche zu Beginn der Studie auf JZP-110 eingestellt wurden. 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 4-130: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
14-005	Die Operationalisierung der Unerwünschten Ereignisse entspricht der in der Studie 14-003. Ergänzend wurde formuliert, dass Symptome der Grunderkrankung (Narkolepsie oder OSA) nicht als Unerwünschtes Ereignis gezählt wurden, außer es trat eine Verschlechterung gegenüber Baseline auf. **Untersuchungszeitpunkte** Unerwünschte Ereignisse wurden an Baseline und zu jeder Visite während der Studie (Woche 1-40 bzw. 1-52) oder bei frühzeitigem Abbruch sowie während der Nachbeobachtung (2 Wochen nach Ende der Studie) verzeichnet. **Statistische Analyse** Für diese Analysen wurden keine formalen statistischen Tests durchgeführt. Es wurden Zusammenfassungen der TEAEs wie folgt im SAP prädefiniert: Ein Überblick über alle AE, die Häufigkeit von TEAEs und die Häufigkeit schwerer TEAEs wurde über die Studienphasen bzw. den Zeitraum zusammengefasst TEAEs wurden nach SOC und PT zusammengefasst für den SOC und Inzidenz für den PT. Darüber hinaus wurde die Inzidenz aller TEAEs und schwerer TEAEs nach PT zusammengefasst. Für die Open Label Phase wurden die Gesamtrate der TEAEs nach JZP-110-Dosisniveau zusammengefasst. (75 mg, 150 mg und 300 mg). In der randomisierten Entzugsphase wurden die TEAEs nach randomisierter Behandlung präsentiert (Placebo, kombinierte JZP-110) und nach der JZP-110-Dosis (75 mg, 150 mg und 300 mg). In den Open-Label Phasen und in der randomisierten Entzugsphase wurden die TEAEs zusammengefasst nach der JZP-110-Dosis zum Zeitpunkt des Beginns der JZP-110-Exposition in der Studie und nach der JZP-110-Dosierung (Placebo wird als JZP-110-Dosis von 0 betrachtet). Hier werden im Allgemeinen die UEs berichtet, die unter der jeweiligen Dosierung aufgetreten sind. Darüber hinaus wird diese Analyse auch zusammengefasst nach früherer Behandlungsgruppe (Placebo in Gruppe A) im Vergleich zu anderen Probanden (Kombiniert JZP-110 in Gruppe A und alle Probanden in der Gruppe B). Mehrfachvorkommen eines AE wurden je Proband nur einmal pro Systemorganklasse (SOK) und Preferred Term (PT) in den Übersichtstabellen gezählt. Für die Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie wurden folgenden Analysen im SAP prädefiniert: • Übersicht über AEs • Inzidenz aller TEAEs • Inzidenz von TEAEs, die mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehen/vermutet werden, wie von den Prüfärzten angegeben • Inzidenz von TEAEs, die zu einer Beendigung der Studie führten • Inzidenz schwerer TEAEs • Inzidenz von TEAEs, bei denen das Ergebnis fatal ist

	Die obige Analyse wird nach der Studienperiode bzw. über die Studienperioden hinweg zusammengefasst. Post-hoc wurden die UEs von besonderem Interesse für die Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie tabellarisch entsprechend der Darstellung für die Gesamtpopulation 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 4-131: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
14-005	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

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

Die Erfassung, Dokumentation und Beurteilung der UEs erfolgte standardisiert nach den Vorgaben der GCP-Verordnung und ist somit validiert. Die UEs wurden entsprechend MedDRA kodiert und der Schweregrad durch die Prüfärzte bewertet. Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

In der Studie 14-005 wurden Zusammenfassungen für die Unerwünschten Ereignisse nach Dosis, an der diese aufgetreten waren und nach Dosis, auf welcher der Proband am längsten während der Studie verblieb, erstellt. Im Folgenden werden die Unerwünschten Ereignisse, wenn nicht anders angegeben nach Dosis, an der diese aufgetreten sind, dargestellt:

- Überblick über die Gesamtrate der TEAEs nach Dosis (Safety Population, OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie)
- TEAEs nach SOK und PTs nach Dosis (mind. 10 % oder bei mind. 10 Patienten und 1 %) (Safety Population, OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie)
- TEAs die zum Studienabbruch führten (Safety Population, OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie)
- TEAEs von besonderem Interesse (Safety Population, OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie)
- TEAEs in der randomisierten Entzugsphase (Safety Population, OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie)

Überblick über die Gesamtrate der TEAEs nach Dosis (Safety Population, OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie)

In Tabelle 4-132 wird ein Überblick über die auftretenden Fälle an TEAEs der Studie 14-005 der Population der OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie 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 11 Patienten (13,1 %) TEAEs auf, wovon bei 4 (4,8 %) vermutlich eine Verbindung zur Studienmedikation bestand. Unter der Gabe von 75 mg JZP-110 traten insgesamt bei 49 Probanden TEAEs (15,1 %) auf. Bei 24 (7,4 %) Probanden standen die TEAEs (vermutlich) in Verbindung zum Studienmedikament. Bei 2 Probanden (0,6 %) führten auftretende TEAEs zu einer Studienunterbrechung und bei 6 Probanden (1,9 %) zu einem Studienabbruch. In der Dosierungsgruppe 150 mg JZP-110 wurden bei gesamt 115 Studienteilnehmern (37,0 %) TEAEs verzeichnet, wovon bei 57 (18,3 %) eine Verbindung zur Studienmedikation vermutete wurde. Bei 9 Probanden (2,9 %) führten TEAEs zu einer Unterbrechung der Studie und bei 15 Probanden (4,8 %) zu einem Studienabbruch.

TEAEs nach Schweregrad

Der Überblick über den maximalen Schweregrad der in der Studie auftretenden TEAEs in der Zielpopulation ist in Tabelle 4-132 einzusehen. In der Placebo Gruppe wurden bei gesamt 11 Probanden auftretenden TEAEs, 8 (9,5 %) als mild und 3 (3,6 %) 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 die TEAEs von 34 Probanden (10,5 %) als mild und von 14 (4,3 %) als moderat im Schweregrad bewertet. Eines der auftretenden TEAEs in diesem Behandlungsarm wurde als schwer bewertet. Bei einer Dosierung von 150 mg JZP-110 wurden bei 55 von 115 Probanden TEAEs als mild (17,7 %), sowie 51 von

115 (16,4 %) als moderate eingestuft. Bei gesamt 9 Probanden (2,9 %) wurden schwere TEAEs gemeldet.

Tabelle 4-132: Überblick über die TEAEs in den drei Behandlungsarmen der Studie 14-005 (Safety Population; Population OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie)

Zusammenfassung	**Behandlungsarm**		
	Placebo (N = 84)	**75 mg JZP-110 (N = 324)**	**150 mg JZP-110 (N = 311)**
Gesamtrate	11 (13,1)	49 (15,1)	115 (37,0)
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	4 (4,8)	24 (7,4)	57 (18,3)
(vermutete) Verbindung zu Studienverfahren	0	1 (0,3)	0
Max. Schweregrad	11 (13,1)	49 (15,1)	115 (37,0)
Mild	8 (9,5)	34 (10,5)	55 (17,7)
Moderat	3 (3,6)	14 (4,3)	51 (16,4)
Schwer	0	1 (0,3)	9 (2,9)
TEAEs die zu einer Dosisreduktion führten	0	2 (0,6)	21 (6,8)
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	0	2 (0,6)	20 (6,4)
(vermutete) Verbindung zu Studienverfahren	0	0	0
TEAEs die zu einer Dosiserhöhung führten	0	0	0
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	0	0	0
(vermutete) Verbindung zu Studienverfahren	0	0	0
TEAEs die zu einer Unterbrechung führten	0	2 (0,6)	9 (2,9)
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	0	1 (0,3)	1 (0,3)
(vermutete) Verbindung zu Studienverfahren	0	0	0
TEAEs, die zu einem Studienabbruch führten	1 (1,2)	6 (1,9)	15 (4,8)
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	0	6 (1,9)	8 (2,6)
(vermutete) Verbindung zu Studienverfahren	0	0	0
Schwerwiegende TEAEs	0	1 (0,3)	6 (1,9)

(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	0	0	2 (0,6)
(vermutete) Verbindung zu Studienverfahren	0	0	0
Fatale TEAE	0	0	0
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	0	0	0
(vermutete) Verbindung zu Studienverfahren	0	0	0

N = Anzahl der Probanden, die jemals diese Dosis erhalten haben; Prozentangaben basieren auf N; TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)

Ein UE ist definiert als ein Ereignis, das entweder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments beginnt oder sich nach der ersten Dosis des Studienmedikaments verschlechtert. TEAEs werden unter der Dosierung aufgeführt, unter der sie aufgetreten sind, unabhängig davon, welche Dosierung der Patient am längsten erhalten hat.

Quelle: CSR 14-005 Tabelle 14.3.1.1.2

TEAEs nach SOK und PT nach Dosis (mind. 10 % oder bei mind. 10 Patienten und 1 %) (Safety Population, OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie)

In der Gesamtschau der auftretenden TEAEs wurden am häufigsten in den SOKs Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen des Nervensystems und Psychische Erkrankungen mit der 150 mg JZP-110 Dosis identifiziert (Tabelle 4-133).

TEAEs im SOK Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten am häufigsten auf mit 1 Fall (1,2 %) in Placebo, 12 Fälle (3,7 %) bei 75 mg JZP-110 und 39 Fälle (12,5%) in der 150 mg JZP-110 Gruppe. Am zweithäufigsten waren TEAEs im SOK psychische Erkrankungen mit keinem 2 Fällen (2,4 %) in Placebo, 9 Fälle (2,8 %) unter Gabe von 75 mg JZP-110 und 31 Fällen (10,0 %) unter Einnahme von 150 mg JZP-110. Zudem traten vermehrt TEAEs im SOK Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes auf mit 2 Fällen (2,4 %) mit Placebo, 10 Fälle (3,1 %) bei 75 mg JZP-110 und 28 Fällen (9,0 %) in der Gruppe der Probanden mit 150 mg JZP-110. Dosisabhängig zeigte sich auch eine erhöhte Inzidenz an Fällen im SOK Erkrankungen des Nervensystems mit 0 Fällen und Placebo, 9 Fälle (2,8 %) mit 75 mg JZP-110 und 27 Fälle (3,9 %) mit 150 mg JZP-110. Häufiger wurden TEAEs mit 150 mg JZP-110 unter dem PT Kopfschmerzen gemeldet mit 12 Fällen (3,9 %) sowie unter dem PT Übelkeit mit 10 Fällen (3,2 %) und Insomnie mit 13 Fällen (4,2 %).

Tabelle 4-133: UEs getrennt nach SOKs (mind. 10 % der Patienten in einem Studienarm oder 10 Patienten und 1 %) der Studie 14-005 (Safety Population, OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie)

SOK **PT**	**Behandlungsarm**		
	Placebo **(N = 84)**	**75 mg JZP-110** **(N = 324)**	**150 mg JZP-110** **(N = 311)**
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	2 (2,4)	10 (3,1)	28 (9,0)
Übelkeit	0	1 (0,3)	10 (3,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (2,4)	9 (2,8)	14 (4,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (1,2)	12 (3,7)	39 (12,5)
Verletzung, Vergiftung und verfahrensbedingte Komplikationen	0	3 (0,9)	10 (3,2)
Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes	1 (1,2)	6 (1,9)	13 (4,2)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (1,2)	9 (2,8)	27 (8,7)
Kopfschmerzen	0	4 (1,2)	12 (3,9)
Psychische Erkrankungen	2 (2,4)	9 (2,8)	31 (10,0)
Insomnie	1 (1,2)	3 (0,9)	13 (4,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums	1 (1,2)	2 (0,6)	10 (3,2)

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 und der Studienmedikaion führten (Safety Population, OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie)

In Tabelle 4-134 sind alle TEAEs aufgelistet, die zu einem Studienabbruch führten. Die Darstellung erfolgt nach Dosis, die der Proband am längsten in der Studie erhalten hat. Es meldeten 8 Probanden (20 %) der Dosis Gruppe 75 mg JZP-110 und 13 Probanden (11,5 %) der Dosisgruppe 150 mg JZP-110 mind. 1 TEAE, weshalb sie die Studie abbrechen mussten. Der häufigste Grund für einen Studienabbruch waren kardiale Erkrankungen (2,5 % mit 75 mg JZP-110 und 3,5 % mit 150 mg JZP-110) Weiterhin werden in den SOKs gastrointestinale Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems vermehrt über TEAEs berichtet, die zum Studienabbruch in der Dosierungsgruppe 150 mg JZP-110 führten. Im Folgenden werden die Gründe für den Abbruch erläutert.

<u>75 mg JZP-110</u>

1. Proband 31040001 musste aufgrund des TEAE Hypertonie, welches bereits an Tag 1 mit Therapie von 75 mg JZP-110 gemeldet wurde, die Behandlung an Tag 53 abbrechen. Der Proband war bereits in Studie 14-003 eingeschlossen und erhielt dort die Dosis 150 mg JZP-110 unter der ebenso das TEAE der milden Hypertonie (Tag 77-92) gemeldet wurde. Aufgrund des TEAEs wurde der Proband verspätet in die Studie 14-005 eingeschlossen und das Titrationsschema angepasst. Eine Behandlung der Hypertonie mit Lisonprinil wurde an Tag 40 eingeleitet. Aufgrund des weiterhin erhöhten Blutdrucks wurde die Behandlung mit JZP-110 abgebrochen. Das TEAE wurde als in Verbindung mit dem Studienmedikament stehend eingestuft.

2. Testperson 31110004 hatte an Tag 1 der Behandlung mit 75 mg JZP-110 zwei milde TEAEs einer erhöhten Herzfrequenz und Hyperhidrose (Schwitzen). Der Prüfarzt bewertete die TEAEs als in Verbindung stehend zur Studienmedikation. Es wurden keine anormalen EKG Befunde berichtet und die Behandlung mit JZP-110 abgebrochen. Beide TEAEs lösten sich ohne weitere Behandlung an Tag 3 auf.

3. Proband 31110044 meldete nach der Titration auf 150 mg (Tag 5) an Tag 7 die TEAEs Schwindel (Benommenheit) und Reizbarkeit, die als verbunden zur Studienmedikation eingestuft wurden. Der Proband begann die Behandlung in der Studie mit 75 mg JZP-110 und diese Dosis wurde daher als die stabile Dosis determiniert und die TEAEs für diesen Behandlungsarm gezählt. Die TEAEs wurden nicht weiter behandelt und der Proband auf die Dosis 300 mg JZP-110 an Tag 8 titriert. Aufgrund der anhaltenden TEAEs des Schwindels und der Reizbarkeit wurde die Behandlung an Tag 9 abgebrochen und lösten sich am gleichen Tag auf.

4. Studienteilnehmer 31140001 musste die Studie aufgrund der TEAEs trockener Mund, Palpitationen und Tremor (Handtremor) mit jeweils mildem Schweregrad abbrechen. Die Probandin erhielt 75 mg JZP-110 und meldete die TEAEs an Tag 3 der Therapie. Der Prüfarzt bewertete diese als in Verbindung zur Studienmedikation stehend. Nach

Abbruch der Behandlung an Tag 4 lösten sich die TEAEs ohne weitere Therapie an Tag 7 auf.

5. Für Proband 41030015 wurde das TEAE Kopfschmerzen an Tag 139 während der Einnahme der 75 mg JZP-110 Dosis gemeldet. Das UE war von mildem Schweregrad und wurde als in Verbindung zur Studienmedikation stehend beurteilt. Eine Behandlung mit Paracetamol 325 mg, 3x täglich brachte keine Besserung der Symptome und das Studienmedikament wurde daher an Tag 155 abgebrochen. Die Kopfschmerzen verschwanden am Folgetag und es wurden keine weiteren TEAEs in der Nachbeobachtung gemeldet.

6. Proband 31200017 erfuhr während der Titrationsphase mit 150 mg JZP-110 an Tag 4 das milde TEAE Kopfschmerzen, welches zum Abbruch der Studie führte. Der Prüfarzt bewertete dieses TEAE als in Verbindung stehend zum Studienmedikament und wurde mit Ibuprofen behandelt. Die Dosis von JZP-110 wurde an Tag 7 auf 75 mg abgesenkt und die Behandlung wurde am gleichen Tag aufgrund der Kopfschmerzen abgebrochen. Das TEAE löste sich an Tag 10 auf.

7. Am 12. Tag hatte der Proband 31060030 (75 mg JZP-110) TEAEs von mildem Palpitationen, Schwindel, Kopfschmerzen, Hypoästhesie (Taubheitsgefühl in beiden Handgelenken) und Parästhesie (Kribbeln in beiden Armen) und mäßigem Blutdruckanstieg. Alle 6 Ereignisse wurden vom Prüfarzt als mit dem Studienmedikament in Verbindung gebracht werden. Das Studienmedikament wurde an Tag 12 wegen der Palpitationen unterbrochen. Die Ergebnisse des Elektrokardiogramms an Tag 12 waren normal (siehe Tabelle unten), und der Patient erhielt eine Behandlung mit Amlodipinbesilat 5 mg QD gegen den hohen Blutdruck. Der Schwindel und die Parästhesie verschwanden noch am selben Tag (Tag 12). Am 13. Tag verschwanden die Palpitationen, und der Patient unterzog sich einer Computertomographie. Am 14. Tag waren die Kopfschmerzen und die Hypoästhesie abgeklungen, der Blutdruckanstieg hielt an, und die Amlodipinbesilat-Dosis wurde auf

   auf 10 mg QD erhöht. Das Studienmedikament wurde wegen des anhaltenden Blutdruckanstiegs abgesetzt. Der letzte Tag der Einnahme des Studienmedikaments war Tag 12. Am 15. Tag traten bei dem Patienten erneut TEAEs in Form von leichter Parästhesien und Schwindel, die als mit dem Studienmedikament in Verbindung stehend angesehen wurden. Der Proband kam zu seiner Sicherheitsnachuntersuchung am Tag 49, und der hohe Blutdruck verschwand an diesem Tag.

8. Die Testperson 31700034 erfuhr an Tag 1 der Behandlung mit 75 mg JZP-110 das TEAE der milden Insomnie, welches als in Verbindung mit der Studienmedikation stehend beurteilt wurde. Die Insomnie wurde nicht behandelt und löste sich am gleichen Tag auf. Am Folgetag trat das TEAE wieder auf und JZP-110 wurde an Tag 4 nicht hoch titriert. Die Behandlung wurde aufgrund des TEAE an Tag 6 abgebrochen; das TEAE löste sich an Tag 5 ohne Behandlung auf. Es wurden keine weiteren TEAEs in der Nachbeobachtung gemeldet.

150 mg JZP-110

1. Proband 31530027 (150 mg JZP-110) hatte zwischen Tag 126 und Tag 202 multiples Auftreten des TEAEs Schmerzen im Oberbauch, die vom Prüfarzt als nicht in Verbindung zum Studienmedikament stehend bewertet wurden. Nach Angaben des Prüfarztes standen die Schmerzen vermutlich in Verbindung zu der Langzeittherapie mit Pioglitazone. Der Proband musste die Studie aufgrund des TEAEs Schmerzen im Oberbauch abbrechen.

2. Proband 31000004 erhielt 150 mg JZP-110 und erfuhr an Tag 83 eine Influenza-ähnliche Erkrankung ohne Verbindung zur Studiemedikation, die keine weitere Behandlung erfuhr. An Tag 84 der Therapie wurde moderate Übelkeit, schwere Kopfschmerzen und ein erhöhter Blutdruck gemeldet, die als nicht in Verbindung mit dem Studienmedikament stehend bewertet wurden. Der Proband wurde entsprechend behandelt und an Tag 85 lösten sich die TEAEs auf. An Tag 91 trat erneut eine Influenza-ähnliche Erkrankung auf und die Studiemedikation wurde aufgrund der Übelkeit, Kopfschmerzen und erhöhten Blutdrucks abgebrochen.

3. Proband 31300005 erhielt ebenfalls die stabile Dosis von 150 mg JZP-110 und es wurde an Tag 22 das schwerwiegende TEAE milde Brustschmerzen gemeldet. Das TEAE stand nicht in Verbindung mit der Studienmedikation. Der Proband wurde eingehend untersucht und es konnte keine Ursache gefunden werden. Das EKG zeigte einen einen normalen Sinusrythmus und keine ST-Strecken Veränderungen. Der Prüfarzt vermutete das es sich bei den Schmerzen um gastrointestinales Unwohlsein handeln könnte. Die Behandlung mit dem Studienmedikament wurde an Tag 23 abgebrochen. Die Brustschmerzen lösten sich an Tag 24 auf.

4. Proband 31700001, eine 68-jährige Frau, erfuhr an Tag 119 unter Behandlung mit 150 mg JZP-110 einen zerebrovaskulären Unfall (Schlaganfall), welcher als in Verbindung zum Studienmedikament stehend beurteilt wurde. Die zu den vorherigen Studienvisiten durchgeführten Messungen der Vitalzeichen und das EKG zeigten keine Auffälligkeiten. Eine Behandlung wurde u. A. mit Amlodipin, Clopidogrel und Hydralazin durchgeführt und die Probandin an Tag 123 aus dem Krankhaus mit Folgeerscheinungen (undeutliches Sprechen) entlassen. Die Testperson kehrte am Tag 198 zu ihrem vorzeitigen Abbruchbesuch zurück und hatte weiterhin Folgeerscheiningen des zerebrovaskulären Unfalls in Form von Beeinträchtigungen der Sprachbildung und des Sprachverständnisses.

5. Testperson 31020034 erhielt in der Studie 150 mg JZP-110 und meldete an Tag 181 das TEAE Speichelhypersekretion (exzessiver Speichel im Mund) mit mildem Schweregrad. Das TEAE wurde als in Verbindung mit dem Studienmedikament stehend bewertet. Keine anderen TEAEs wurden für dieses Probanden berichtet bis zum Eintreten in die randomosierte Entzugsphase am Tag 191. Die Studienmedikation wurde an Tag 225 aufgrund des weiterhin bestehenden TEAEs der Speichel-Hypersekretion

abgebrochen. Der Proband kehrte am gleichen Tag zum frühen Abbruchbesuch zurück und das TEAE löste sich ebenso auf.

6. Am Tag 10 hatte der Proband 31160021 eine TEAE einer milden Aortenklappenerkrankung (wörtlich: Kurzatmigkeit aufgrund des Fortschreitens der Aortenklappenerkrankung), die vom Prüfarzt als nicht mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend angesehen wurde. Die Behandlung mit dem Studienmedikament wurde an Tag 40 aufgrund des TEAEs abgebrochen und das Ereignis klang an Tag 41 ab. Am 44. Tag wurde die Studie vorzeitig beendet.

7. Testperson 31460034, welche 150 mg JZP-110 erhielt, erfuhr an Tag 14 ein TEAE der moderaten Angst. Das UE wurde vom Prüfarzt als in Verbindung zur Studienmedikation stehend eingeordnet. In der vorherigen Anamnese wurde ebenso Angst als Vorerkrankung (seit 2001) gemeldet, die mit Alprazolam behandelt wurde. Während der Studie wurde keine Behandlung des TEAEs durchgeführt und die Studienmedikation an Tag 15 abgebrochen. Das TEAE löste sich am Folgetag auf.

8. Ein weiterer Proband, welcher mit 150 mg JZP-110 behandelt wurde, musste die Studie TEAE-bedingt während der open-label Phase an Tag 152 abbrechen. Der Proband 31560003 erfuhr das TEAE der Sinusarrhythmie, Schwindel und Hyperrhidose mit jeweis mildem Schweregrad an Tag 151. Die TEAEs Hyperrhidose und Schwindel wurden als in Verbindung mit der Studienmedikation stehend beurteilt. Das TEAE der Sinusarrhytmie wurde als unverbunden mit der Studienmedikation eingestuft. Nach Abbruch der Studienmedikation am Folgetag lösten sich die Hyperrhidose und der Schwindel auf. Die Sinusarrhytmie bestand weiterhin auch am letzen Tag der Nachbeobachtung.

9. Proband 33040006 meldete das TEAE der Demenz vom Typ Alzheimer an Tag 38 der Behandlung mit 150 mg JZP-110. Das TEAE stand nicht in Verbindung mit der Studienmedikation, führte aber zum Abbruch der Therapie an Tag 145, da eine Therapie der Alzheimer Erkankung mit Donezipil eingeleitet wurde.

10. Proband 41220010 musste die Studienmedikation TEAE-bedingt an Tag 137 unter Behandlung mit 150 mg JZP-110 abbrechen, da das moderate TEAE Tremor (bilateraler Handtremor) an Tag 122 auftrat und in Verbindung stehend zur Medikation beurteilt wurde. Der Tremor löste sich nach Abbruch der Therapie an Tag 142 auf und es wurden in der Nachbeobachtung keine weiteren UEs festgestellt.

11. Proband 41530018 erhielt die JZP-110 Dosis 150 mg und musste die Studie TEAE-bedingt abbrechen. Am Tag 173 hatte der Proband eine TEAE mit mäßiger Sinustachykardie, die als mit dem Studienmedikament in Verbindung stehend betrachtet wurde. Er hatte anormale EKG-Befunde eines linken anterioren Faszikularblocks und/oder einer linken Achsenabweichung beim Screening und während der gesamten Studie. Es wurde ein stetiger Anstieg der Herzfrequenz gegenüber der Baseline-Herzfrequenz festgestellt. Am Tag 173 wurde ein Anstieg der Herzfrequenz von

> 30 bpm gegenüber dem Ausgangswert festgestellt. Er erhielt seine letzte Dosis des Studienmedikaments am Tag 172 aufgrund der Sinustachykardie. Er kam am Tag 176 zum vorzeitigen Abbruch der Studie, und die Sinustachykardie verschwand am selben Tag.

12. Am Tag 14 hatte der Proband 45040018 (150 mg JZP-110 Dosisgruppe) ein TEAE in Form von milden ventrikulären Extrasystolen, das vom Prüfarzt als nicht mit dem Studienmedikament in Verbindung stehend angesehen wurde. Er hatte abnormale EKG-Befunde eines linken anterioren Faszikelblocks und/oder eines atrioventrikulären (AV-) Blocks ersten Grades beim Screening und während der gesamten Studie. Die Behandlung mit dem Studienmedikament wurde am Tag 146, aufgrund der anhaltenden ventrikulären Extrasystolen, abgebrochen.

13. Proband 31810001 (150 mg JZP-110) musste die Studie TEAE-bedingt aufgrund des milden TEAEs Reizbarkeit abbrechen. Der Fall stand in Verbindung zum Studienmedikament. Die Probandin erfuhr das TEAE an Tag 15 während der Titrationsphase unter Gabe von 300 mg JZP-110. Die Dosis wurde aufgrund des TEAE Benommenheit an Tag 21 auf 150 mg JZP-110 reduziert. Die TEAEs wurden jeweils nicht behandelt und die Studienmedikation an Tag 64 aufgrund des TEAEs Reizbarkeit abgebrochen. An Tag 84, dem Tag der Sicherheits-Nachbeobachtung wurden die TEAEs als gelöst gemeldet.

Tabelle 4-134: TEAEs, die zum Abbruch der Studie und der Studienmedikation führten nach SOK und PT (Safety Population, OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie)

SOK **PT**	**75 mg JZP-110** **(N = 40)**	**150 mg JZP-110** **(N = 113)**
Probanden mit mind. 1 TEAE	8 (20,0)	13 (11,5)
Kardiale Erkrankungen	1 (2,5)	4 (3,5)
Aortenklappen-Erkrankung	0	1 (0,9)
Palpitationen	1 (2,5)	0
Sinusarrhythmie	0	1 (0,9)
Sinustachykardie	0	1 (0,9)
Ventrikuläre Extrasystolen	0	1 (0,9)
Gastrointestinale Erkrankungen	1 (2,5)	3 (2,7)
Schmerzen im Oberbauch	0	1 (0,9)
Trockener Mund	1 (2,5)	0
Übelkeit	0	1 (0,9)
Speichel-Hypersekretion	0	1 (0,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	1 (0,9)
Brustschmerzen	0	1 (0,9)

Untersuchungen	2 (5,0)	1 (0,9)
Erhöhter Blutdruck	1 (2,5)	1 (0,9)
Erhöhte Herzfrequenz	1 (2,5)	0
Erkrankung des Nervensystems	4 (10,0)	5 (4,4)
Kopfschmerzen	2 (5,0)	1 (0,9)
Schwindel	2 (5,0)	1 (0,9)
Tremor	1 (2,5)	1 (0,9)
Zerebrovaskulärer Unfall	0	1 (0,9)
Demenz vom Typ Alzheimer	0	1 (0,9)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (5,0)	2 (1,8)
Reizbarkeit	1 (2,5)	1 (0,9)
Angst	0	1 (0,9)
Insomnie	1 (2,5)	0
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (2,5)	1 (0,9)
Hyperhidrose	1 (2,5)	1 (0,9)
Vaskuläre Erkrankungen	1 (2,5)	0
Hypertonie	1 (2,5)	0

Unerwünschte Ereignisse wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 18.0, kodiert. Ein TEAE ist definiert als ein Ereignis, das entweder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments beginnt oder sich nach der ersten Dosis des Studienmedikaments verschlechtert. Die Prozentsätze basieren auf N, der Anzahl der Probanden innerhalb jeder Behandlungsgruppe. Mehrere Einträge für eine Person unter der Systemorganklasse (SOK) werden nur einmal gezählt. Die Dosis ist definiert als die Dosis, die der Proband am längsten in der Studie erhalten hat (unabhängig von der Dosis, in der das TEAE auftrat).

N = Anzahl der Probanden, TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event), SOK = Systemorganklasse, PT = Preferred Term, UE = unerwünschtes Ereignis

Quelle: CSR 14-005 Tabelle 14.3.1.11.1a

TEAEs von besonderem Interesse

TEAEs von besonderem Interesse wurden auf folgenden Aspekten basierend definiert: der Pharmakologie und dem Wirkmechanismus von JZP-110, Erfahrungen aus vorherigen Studien, Ergebnissen dieser Studie, relevante Aspekte der derzeitigen Behandlung von übermäßiger Schläfrigkeit bei Patienten mit OSA oder Narkolepsie

Folgende TEAEs wurden als TEAEs von Interesse definiert:

- kardiovaskuläre oder potenziell kardiovaskuläre Ereignisse,
- psychiatrische Ereignisse,
- Überempfindlichkeitsereignisse,
- mögliche Missbrauchs- und Entzugserscheinungen
- Verkehrsunfälle
- Schwangerschaft

Die Ereignisse von besonderem Interesse werden im Folgenden, wenn zutreffend nach Clustered Term, SOK und Preferred Term kodiert, dargestellt. Eine Übersicht aller TEAEs von besonderem Interesse ist in Tabelle 4-135 und Tabelle 4-136 dargestellt.

Kardiovaskuläre oder potenziell kardiovaskuläre Ereignisse

Unter diesem Clustered Term wurde die Inzidenz folgender PTs zusammengefasst: ischämische Herzerkrankungen, Brustbeschwerden/Schmerzen, erhöhte Herzfrequenz/Tachykardie, Herzklopfen, andere Herzrhythmusstörungen, potenzielle Herzversagen und Hypertonie/ erhöhter Blutdruck.

In der Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie traten unter diesem Clustered Term bei 8 Probanden (20,0 %) der 75 mg JZP-110 Gruppe und 11 Probanden (9,7 %) der 150 mg JZP-110 Gruppe mind. 1 TEAE auf (siehe Tabelle 4-135). Insgesamt traten kardiovaskuläre oder potenziell kardiovaskuläre Ereignisse der Brustschmerzen, Beschwerden in der Brust und nicht kardiale Brustschmerzen in geringer Inzidenz auf. Ein Dosis-abhängiger Effekt konnte nicht ausgemacht werden. Die meisten Ereignisse waren von leichtem oder mäßigen Schweregrad und wurden vom Prüfarzt als nicht mit der Verabreichung des Studienmedikaments zusammenhängend bewertet. Nur wenige erforderten eine Dosisunterbrechung, Dosis Dosisreduktion, Absetzen des Studienmedikaments oder eine begleitende Therapie.

Psychiatrische Ereignisse

Hinsichtlich des Auftretens von psychiatrischen Ereignissen wurden unter ausgewählten Clustered Terms PTs zusammengefasst, deren Inzidenz in der Population der OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtheraie im Folgenden detailliert dargestellt werden.

Die TEAEs Angst, Nervosität, Reizbarkeit, Unruhe, Erregung, Ungeduld und Nervosität wurden unter dem Clustered Term Angst/Reizbarkeit zusammengefasst. Insgesamt traten unter diesem Begriff bei 16 Probanden der 75 mg JZP-110 Gruppe (40,0 %) und 48 Probanden der 150 mg JZP-110 Gruppe (42,5 %) mind. 1 TEAEs auf (siehe Tabelle 4-135). Von den genannten Ereignissen wurden vermehrt Nervosität (10 % mit 75 mg und 11,5 % in 150 mg JZP-110) und Angst (2,5 % mit 75 mg JZP-110 und 13,3 % mit 150 mg JZP-110) gemeldet. Außerdem traten Reizbarkeit (2,5 % mit 75 mg JZP-110 und 4,4 % mit 150 mg JZP-110), Ungeduld (1 Fall, 0,9 % mit 150 mg JZP-110) und Ruhelosigkeit (1 Fall (2,5 %) mit 75 mg JZP-110) auf. Die gemeldeten Ereignisse der Angst /Reizbarkeit traten zumeist in den ersten beiden Wochen der Behandlung auf, keines war schwerwiegend (milder oder moderater Schweregrad). Bei den meisten Probanden lösten sich die Ereignisse innerhalb weniger Tage wieder auf.

Die UEs der Insomnie, der initialen Insomnie, der mittleren Insomnie, der Schlafstörung und der terminalen Insomnie wurden unter dem Clustered Term Insomnie zusammengefasst (siehe Tabelle 4-135). Fälle der Insomnie traten bei 9 Probanden (22,5 %) mit 75 mg JZP-110 und 12 Probanden (10,6 %) mit 150 mg JZP-110 auf. Weiterhin wurden in der 150 mg JZP-110 Gruppe die TEAEs nach PT initiale Insomnie (3,5 %), mittlere Insomnie (1,8 %), Schlaferkrankung (0,9 %) und terminale Insomnie (0,9 %) gemeldet. Die Fälle der Insomnie waren zumeist von mildem oder moderatem Schweregrad. In 2 Fällen (5,0 %) in der 75 mg JZP-110 Gruppen wurden die Fälle der Insomnie als schwer eingestuft. Ein Fall der initialen Insomnie, der in der 150 mg JZP-110 Gruppe auftrat wurde als schwer eingestuft.

Die TEAEs von Depression, depressiven Symptomen, depressiver Stimmung, unangebrachtem Affekt und Selbstmordversuch wurden unter dem Begriff Depression und Suizidalität zusammengefasst. Diese TEAEs wurden im Studienarm 75 mg JZP-110 mit 1 Fall (2,5 %) und im 150 mg JZP-110 mit insgesamt 3 Fällen (2,7 %) berichtet (siehe Tabelle 4-135). Das TEAE Depression trat bei 1 Probanden (2,5 %) der 75 mg JZP-110 Gruppe und 2 Probanden (1,8 %) der 150 mg JZP-110 Gruppe mit mildem oder moderatem Schweregrad auf. Weiterhin wurde in der 150 mg Gruppe das Ereignis depressive Stimmung mit 1 Fall (0,9 %) verzeichnet.

Einer der Probanden mit dem Symptom Depression (22010006) hatte eine Vorgeschichte von Depressionen und meldete das TEAE von Depression an Tag 251. Das Studienmedikament wurde aufgrund der TEAE unterbrochen, und das Ereignis klang am Tag 272 ab. Am Tag 280 (Woche 40) gab der Proband im C-SSRS an, "tot sein zu wollen", in einem in Woche 42 (Sicherheits-Follow-up) hatte der Proband keinen positiven C-SSRS-Wert.

Die TEAEs Hypervigilanz, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS), bipolare Störung, Depersonalisierung, Derealisierung, emotionale Verarmung, Manie, Stimmungsschwankungen, psychomotorische Hyperaktivität, Stereotypie und Tachyphrenie wurden unter dem Begriff „Andere psychiatrische Ereignisse“ zusammengefasst. Es wurde 2 Fälle unter dem PT Hypervigilanz und 1 Fall unter dem PT Veränderte Stimmung in der Dosisgruppe 150 mg JZP-110 mit jeweils milden Schweregrad registriert. Die Probanden benötigten keine Dosisunterbrechung oder -änderung aufgrund der TEAEs.

Neuromotorische Ereignisse

Die TEAEs von Tremor, Bruxismus, Dysphemie und Dystonie wurden unter dem Begriff neuromotorische Ereignisse zusammengefasst. Unter diesem Clustered Term wurden 3 Fälle (7,5 %) im 75 mg JZP-110 Studienarm und 4 Fälle (3,5 %) im 150 mg JZP-110 Studienarm gemeldet (siehe Tabelle 4-135). Es traten die Ereignisse Tremor (2,5 % mit 75 mg JZP-110 und 2,7 % mit 150 mg JZP-110), Bruxismus (2 Fälle (5,0 %) mit 75 mg JZP-110) und Dysphemie (1 Fall mit 150 mg JZP-110) auf. Alle Ereignisse unter diesem Clustered Term waren von milden oder moderatem Schweregrad und lösten sich ohne weitere Behandlung innerhalb weniger Tage wieder auf.

Tabelle 4-135: TEAEs von besonderem Interesse in der Studie 14-005 (Safety Population, OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie)

Clustered Term **PT, n (%)**	**75 mg JZP-110** **(N = 40)**	**150 mg JZP-110** **(N = 113)**
Kardiovaskuläre oder potenziell kardiovaskuläre TEAEs		
Probanden mit mind. 1 TEAE	8 (20,0)	11 (9,7)
Alle Brustschmerzen	2 (5,0)	2 (1,8)
Brustschmerzen	1 (2,5)	2 (1,8)
Beschwerden in der Brust	1 (2,5)	0
Kardiale Arrhythmien	5 (12,5)	3 (2,7)
Palpitationen	3 (7,5)	0
Erhöhte Herzfrequenz	1 (2,5)	1 (0,9)
Herzflattern	1 (2,5)	0
Sinustachykardie	0	1 (0,9)
Ventrikuläre Extrasystolen	0	1 (0,9)
Brustschmerzen	2 (5,0)	2 (1,8)
Brustschmerzen	1 (2,5)	2 (1,8)
Beschwerden in der Brust	1 (2,5)	0
Erhöhte Herzfrequenz	1 (2,5)	2 (1,8)
Erhöhte Herzfrequenz	1 (2,5)	1 (0,9)
Sinustachykardie	0	1 (0,9)
Erhöhter Blutdruck	3 (7,5)	5 (4,4)
Hypertonie	2 (5,0)	3 (2,7)
Erhöhter Blutdruck	1 (2,5)	2 (1,8)
Bedeutende kardiovaskuläre Ereignisse	0	1 (0,9)
Zerebrovaskulärer Unfall	0	1 (0,9)
Andere kardiale Ereignisse	0	1 (0,9)
Aortenklappenerkrankung	0	1 (0,9)

Angst und Insomnie TEAEs		
Probanden mit mind. 1 TEAE	16 (40,0)	48 (42,5)
Angst / Reizbarkeit	7 (17,5)	31 (27,4)
Nervosität	4 (10,0)	13 (11,5)
Angst	1 (2,5)	15 (13,3)
Reizbarkeit	1 (2,5)	5 (4,4)
Ungeduld	0	1 (0,9)
Ruhelosigkeit	1 (2,5)	0
Depression und Suizidalität	1 (2,5)	3 (2,7)
Depression	1 (2,5)	2 (1,8)
Depressive Stimmung	0	1 (0,9)
Insomnie	9 (22,5)	20 (17,7)
Insomnie	9 (22,5)	12 (10,6)
Initiale Insomnie	0	4 (3,5)
Mittlere Insomnie	0	2 (1,8)
Schlaferkrankung	0	1 (0,9)
Terminale Insomnie	0	1 (0,9)
Neuromotorisch	3 (7,5)	4 (3,5)
Tremor	1 (2,5)	3 (2,7)
Bruxismus	2 (5,0)	0
Dysphemie	0	1 (0,9)
Andere psychiatrische Ereignisse	0	3 (2,7)
Hypervigilanz	0	2 (1,8)
Veränderte Stimmung	0	1 (0,9)

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)/Preferred Term (PT) werden nur einmal gezählt. Die Dosis ist definiert als die Dosis, die der Proband am längsten in der Studie erhalten hat (unabhängig von der Dosis, in der das TEAE auftrat).

N = Anzahl der Probanden, TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event), SOK = Systemorganklasse, PT = Preferred Term, UE = unerwünschtes Ereignis

Quelle: Zusätzliche Analysen 14-005 Tabelle 14.3.1.13.2a und Tabelle 14.3.15.1a

Hypersensitivitätsereignisse

Es wurden TEAEs ausgewählt, die als potenzielle Überempfindlichkeitsreaktionen betrachtet werden können und unter dem Clustered Term Hypersensitivitätsereignisse zusammengefasst werden. Dazu zählten u. a. die PTs anaphylaktische Reaktion. Hypersensitivität oder Ausschlag. PTs, die zu diesem Clustered Term zählen, wurden bis auf einem Fall von Pruritus und pharyngalem Ödem (je 2,5 %) in der 75 mg JZP-110 Gruppe, zumeist in der JZP-110 150 mg Gruppe gezählt. Es traten Ausschlag, (1 Fall, mild), Dermatitis (1 Fall, mild), Kontaktdermatitis (1 Fall, mild), Ausschlag makulär (1 Fall, mild) und nasale Obstruktion (1 Fall, mild) auf (siehe Tabelle 4-136). Es wurden keine schweren kutanen Reaktionen oder JZP-110-bedingte TEAEs wie Angioödeme oder Anaphylaxie berichtet.

Die Analyse dieser Ereignisse in dieser Langzeitsicherheitsstudie zeigte keine Hinweise auf klinisch signifikante systemische Überempfindlichkeitsreaktionen im Zusammenhang mit der Verabreichung von JZP-110.

Mögliche Missbrauchs- und Entzugserscheinungen

Das Review von TEAEs, die auf Drogenmissbrauch (z. B. Überdosierung, absichtlicher Produktmissbrauch) hindeuten könnten, ergab keine Hinweise auf unsachgemäßen Gebrauch, falsche Anwendung oder Missbrauch während der gesamten Studie.

Tabelle 4-136: TEAEs von besonderem Interesse – Potenzielle Hypersensitivitätsereignisse in der Studie 14-005 (Safety Population, OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie)

SOK **PT, n (%)**	**75 mg JZP-110** **(N = 40)**	**150 mg JZP-110** **(N = 113)**
Erkrankungen des Immunsystems		
Hypersensitivität	1 (2,5) Mild	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Pruritus	1 (2,5)	0
Ausschlag	0	1 (0,9)
Dermatitis	0	1 (0,9)
Kontaktdermatitis	0	1 (0,9)
Ausschlag makulär	0	1 (0,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums		
Nasale Obstruktion	0	1 (0,9)
Pharyngales Ödem	1 (2,5)	0

Unerwünschte Ereignisse wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 18.0, kodiert. Ein TEAE ist definiert als ein Ereignis, das entweder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments beginnt oder sich nach der ersten Dosis des Studienmedikaments verschlechtert. Die Prozentsätze basieren auf N, der Anzahl der Probanden innerhalb jeder Behandlungsgruppe. Mehrere Einträge für eine Person unter der Systemorganklasse (SOK)/Preferred Term (PT) werden nur einmal gezählt. Die Dosis ist definiert als die Dosis, die der Proband am längsten in der Studie erhalten hat (unabhängig von der Dosis, in der das TEAE auftrat).

N = Anzahl der Probanden, TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event), SOK = Systemorganklasse, PT = Preferred Term, UE = unerwünschtes Ereignis

Quelle: CSR 14-005 Tabelle 14.3.1.2.1a

Verkehrsunfall

Ein Proband der 150 mg JZP-110 Gruppe (41860003) aus der Population der OSA-Patienten compliant zur Studienmedikation hatte an Studientag 35 einen Verkehrsunfall. Die Testperson war in einen nicht ernsthaften Autounfall verwickelt, bei dem das Fahrzeug der Person von hinten angefahren wurde. Der Prüfer bewertete das Ereignis als nicht Zusammenhang mit dem Studienmedikament.

Schwangerschaft

1 Probandin erlitt an Studientag 257 eine Fehlgeburt. Die Schwangerschaftstests an Studientag 2, 31 und 81 waren negativ. Die Probandin titrierte in der Studie 14-005 auf die maximale Dosis von 300 mg JZP-110. Aufgrund eines TEAEs der Insomnie wurde die Dosis an Tag 18 auf 150 mg JZP-110 reduziert. Die Probandin zog ihr Einverständnis an zurück und nahm die letzte Dosis des Studienmedikamentes an Tag 193. Sie erschien noch zur Follow-up Visite an Tag

199 und 213. Die Probandin wurde an Tag 332 kontaktiert, da kein Schwangerschaftstest vom letzten Follow-up Besuch vorlag und eine Bestätgung keiner Schwangerschaft erfolgen sollte. Die Probandin berichtete dann von der Fehlgeburt an Tag 257, welches als SAE eingestuft und in Verbindung zur Studienmedikation stehend eingestuft wurde. Es wurde eine Konsultation mit einem behandelnden Geburtshelfer eingeholt, der die Unterlagen prüfte und zu dem Schluss kam, dass es widersprüchliche Informationen gab, die darauf hindeuteten, dass die Patientin möglicherweise nie schwanger war, und dass das Ereignis der Totgeburt zweifelhaft war. Nach Review aller vorliegenden Informationen wurde das Ereignis vom Sponsor als nicht in Verbindung zur Studienmedikation stehend eingestuft.

TEAEs während der 2-wöchigen, randomisierten Entzugsphase

Die randomisierte Absetzphase begann in Woche 27 (Gruppe A) oder Woche 26 (Gruppe B). Zu diesem Zeitpunkt beendeten die Probanden, die in die Placebogruppe randomisiert wurden, die aktive Behandlung. Eine Übersicht der TEAEs, die während der randomisierten Phase auftraten, ist in Tabelle 4-137 dargestellt. Während der randomisierten Absetzphase traten bei 11 Probanden (13,1 %) in der Placebo-Gruppe, 3 Probanden (30 % [3 Probanden]) in der 75 mg JZP-110-Gruppe und 13,0 % der 150 mg JZP-110 Gruppe TEAEs auf (siehe Tabelle 4-137). Die meisten TEAEs waren von mildem oder moderatem Schweregrad. Es trat lediglich ein Fall (10,0 %) eines SAEs in der 75 mg JZP-110 Gruppe während der Entzugsphase auf, welches nicht in Verbindung zum Studienmedikament stand. Ein Proband der Placebo-Gruppe brach die Studie während der Entzugsphase ab:

Proband 31110039 erhielt eine modale Tagesdosis von 300 mg JZP-110 in der open label Phase und wurde während der randomisierten Phase auf Placebo umgestellt. Bei diesem Probanden traten während der Einnahme von Placebo TEAEs in Form von milder Asthenie und Müdigkeit auf, die beide zum Absetzen des Studienmedikaments führte.

TEAEs nach SOK und PT, die in mehr als 10 % in einem Studienarm während der Entzugsphase auftraten, umfassten den SOK Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Infektionen und parasitäre Erkrankungen und Erkrankungen des Stoffwechsels und der Ernährung. Es traten in der 75 mg JZP-110 Gruppe jeweils bei 1 Fall (10 %) TEAEs in den zuvor genannten SOKs auf. Es handelte sich bei Betrachtung nach PT jeweils mit einem Fall (10 %) um nicht-kardiale Brustschmerzen, Influenza und Heißhunger im Studienarm 75 mg JZP-110. Die TEAEs waren von mildem Scherwegrad, bis auf nicht-kardiale Brutschmerzen, die als schwer eingestuft wurden. Dieses UE wurde als nicht in Verbindung zum Studienmedikament stehend eingestuft, sondern vermutlich aufgrund einer Arthritis in der linken Schulter, die in ihre Brust ausstrahlt, auftrat. Das schwere UE löste sich 2 Tage nach Auftreten auf.

Ein Review der AESIs während der Entzugsphase zeigte, dass diese in geringer Inzidenz gemeldet wurden. Es wurde je ein Ereignis unter dem PT Beschwerden im Brustbereich im Clustered Term „Kardiale und potenzielle kardiale TEAEs“ mit mildem Schweregrad in der

Placebo Gruppe und der 150 mg JZP-110 Gruppe gemeldet. Unter dem Clustered Term Angst und Insomnie wurden Insomnie und mittlere Insomnie mit jeweils 1 Fall in der Placebo-Gruppe gemeldet. Die TEAEs wurden mit einem moderaten und mildem Schweregrad angegeben.

Da die Randomisierung auf Placebo in der randomisierten Entzugsphase der Studie einen Abbruch der Behandlung mit JZP-110 darstellte, wurden die UEs daraufhin überprüft, ob es sich um Entzugserscheinungen handelte. TEAEs, die in der Placebogruppe auftraten und auf Entzugseffekte hindeuten könnten, waren Insomnie/mittlere Insomnie, Fatigue, Somnolenz und Asthenie. Von diesen Ereignissen traten Insomnie, mittlere Insomnie, Fatigue, Somnolenz und Asthenie bei jeweils 1 Proband (1,2 %) mit Placebo und damit in geringer Inzidenz auf. Die TEAEs waren von mildem oder moderatem Schweregrad.

Tabelle 4-137: TEAEs, die während der 2-wöchigen, randomisierten Entzugsphase auftraten, Gesamtrate und TEAEs nach SOK, PT (mind. 10 % in einem Studienarm oder 10 Patienten in einem Studienarm) sowie TEAEs von bes. Interesse nach SOK und PT

SOK **PT**	**Placebo (N = 84)**	**75 mg JZP-110 (N = 10)**	**150 mg JZP-110 (N = 23)**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**
Gesamtrate TEAE	11 (13,1)	3 (30,0)	3 (13,0)
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	4 (4,8)	1 (10,0)	2 (8,7)
(vermutete) Verbindung zu Studienverfahren	0	0	0
Maximaler Schweregrad	11 (13,1)	3 (30,0)	3 (13,0)
Mild	8 (9,5)	2 (20,0)	2 (8,7)
Moderat	3 (3,6)	0	1 (4,3)
Schwer	0	1 (10,0)	0
Schwerwiegende TEAEs	0	1 (10,0)	0
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	0	0	0
(vermutete) Verbindung zu Studienverfahren	0	0	0
Fatale TEAE	0	0	0
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	0	0	0
(vermutete) Verbindung zu Studienverfahren	0	0	0
TEAEs die zu einer Dosisreduktion führten	0	0	0
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	0	0	0
(vermutete) Verbindung zu Studienverfahren	0	0	0
TEAEs die zu einer Dosiserhöhung führten	0	0	0
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	0	0	0
(vermutete) Verbindung zu Studienverfahren	0	0	0
TEAEs die zu einer Unterbrechung führten	0	0	0
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	0	0	0
(vermutete) Verbindung zu Studienverfahren	0	0	0
TEAEs, die zu einem Studienabbruch führten	1 (1,2)	0	0
(vermutete) Verbindung zu Studienmedikation	0	0	0
(vermutete) Verbindung zu Studienverfahren	0	0	0
TEAEs nach SOK und PT			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (2,4)	1 (10,0)	1 (4,3)
Nicht-kardiale Brustschmerzen	0	1 (10,0)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (1,2)	1 (10,0)	0
Influenza	0	1 (10,0)	0

Erkrankungen des Stoffwechsels und der Ernährung	0	1 (10,0)	0
Heißhunger	0	1 (10,0)	0
AESI; Kardiale und potenzielle kardiale TEAEs			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Beschwerden in der Brust	1 (1,2)	0	1 (4.3)
AESI; Angst und Insomnie TEAEs			
Psychiatrische Erkrankungen			
Insomnie	1 (1,2)	0	0
Mittlere Insomnie	1 (1,2)	0	0
AESI; Mögliche Absetzungseffekte			
Insomnie	1 (1,2)	0	0
Mittlere Insomnie	1 (1,2)	0	0
Fatigue	1 (1,2)	0	0
Somnoleszenz	1 (1,2)	0	0
Asthenie	1 (1,2)	0	0

Unerwünschte Ereignisse wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 18.0, kodiert. Ein UE ist definiert als ein Ereignis, das entweder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments beginnt oder sich nach der ersten Dosis des Studienmedikaments verschlechtert. Die Prozentsätze basieren auf N, der Anzahl der Probanden innerhalb jeder Behandlungsgruppe.

TEAEs werden unter der Phase zusammengefasst, in der sie aufgetreten sind. Mehrere Einträge für eine Person unter der Systemorganklasse (SOK) /Preferred Term (PT) werden nur einmal gezählt.

AESI = Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, PT = Preferred Term, SOK = System Organ Klasse

Quelle: CSR 14-005 Tabelle 14.3.1.1.1b und 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 (15,1 % in 75 mg JZP-110, 37,0 % in 150 mg JZP-110). Die meisten UEs waren von mildem oder moderatem Schweregrad. Insgesamt wurden 7 schwerwiegende TEAEs gezählt, wovon 2 in Verbindung zum Studienmedikament standen. Wenige Probanden mussten die Studie TEAE bedingt abbrechen (1,9 % mit 75 mg JZP-110, 4,8 % mit 150 mg JZP-110). Am häufigsten (> 10 %) traten TEAEs im SOK Infektionen und parasitäre Erkrankungen (12,5 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (9,0 %), Erkrankungen des Nervensystems (8,7 %) und psychische Erkrankungen (10,0 %) dosisabhängig in der 150 mg JZP-110 Dosisgruppe auf, während die Inzidenz an TEAEs nach SOK in der 75 mg JZP-110 Dosisgruppe geringer ausfiel. Es ergab sich aber keine Häufung eines bestimmten TEAE nach PT in der 150 mg JZP-110 Behandlungsgruppe. Häufiger wurden

TEAEs mit 150 mg JZP-110 unter dem PT Kopfschmerzen gemeldet mit einer geringen Inzidenz von 12 Fällen (3,9 %) sowie unter dem PT Übelkeit mit 10 Fällen (3,2 %) und Insomnie mit 13 Fällen (4,2 %). 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 der Vorläuferstudie.

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	Datenquelle
14-005	Studienbericht [7]
	Studienregistereinträge [95-99]
	Publikation [92, 93, 100]

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: 19.04.2021]. 2018

Studienregistereinträge

2. 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. 2014-005489-31. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html, [Aufgerufen am: 04.08.2021]. 2014

3. Jazz Pharmaceuticals Inc; EU-CTR, 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 Obstruct. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005489-31, [Aufgerufen am: 04.08.2021]. 2015

4. Jazz Pharmaceuticals; ClinicalTrials.gov, "A Long-Term Safety Study of JZP-110 in the Treatment of Excessive Sleepiness in Subjects With Narcolepsy or OSA". URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02348632, [Aufgerufen am: 04.08.2021]. 2015

5. Jazz, Pharmaceuticals Inc; WHO ICTRP, A long term clinical trial undertaken around the world in adult patients to treat Excessive Sleepiness in Subjects with Narcolepsy or Obstructive Sleep Apnea. EUCTR2014-005489-31-FI. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005489-31, [Aufgerufen am: 26.08.2021]. 2015

6. Jazz, Pharmaceuticals Inc; WHO ICTRP, "A Long-Term Safety Study of JZP-110 in the Treatment of Excessive Sleepiness in Subjects With Narcolepsy or OSA". NCT02348632. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02348632, [Aufgerufen am: 26.08.2021]. 2015

Studienpublikationen:

7. 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 2020; 43(2).

8. Schweitzer, P. K., Strohl, K. P., Mayer, G., Rosenberg, R., Chandler, P. et al. Effects of solriamfetol in a long-term trial of participants with obstructive sleep apnea who are adherent or nonadherent to airway therapy. J Clin Sleep Med 2021; 17(4): 659-668.

9. Weaver, T., Pepin, J., Schwabm, R., Shapiro, C., Hedner, J. et al. Long-term effects of solriamfetol on quality of life and work productivity in participants with excessive daytime sleepiness associated with narcolepsy or obstructive sleep apnea. Journal of Clinical Sleep Medicine 2021.

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 OSA, deren EDS durch eine primäre Therapie der OSA nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte, bewertet.

Die Bewertung des Zusatznutzens basiert auf der maßgeblich für die Zulassung zugrundeliegenden RCT 14-003. Randomisiert, kontrollierte Studien stellen in der evidenzbasierten Medizin zusammen mit Meta-Analysen aus RCT den höchsten Evidenzgrad dar. In der doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase 3 Studie 14-003 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol in vier festen Dosierungen (37,5 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg) gegenüber Placebo über einer Dauer von 12 Wochen untersucht. Der Studienarm mit der 300 mg Dosierung wird in dem Nutzendossier nicht dargestellt, da gemäß Zulassung die Tageshöchstdosis bei 150 mg liegt. Dementsprechend ist dieser Studienarm nicht bewertungsrelevant [3]. Gemäß Fachinformation von Solriamfetol liegt die Startdosis zur Behandlung der EDS bei OSA 37,5 mg, 1x täglich. Abhängig vom klinischen Ansprechen kann die Dosis im Abstand von drei Tagen durch Verdopplung auf ein höheres Niveau bis zur empfohlenen Tageshöchstdosis von maximal 150 mg titriert werden [3]. Da es sich um eine Kann-Empfehlung handelt, kann dementsprechend auch die kleinste Dosis beibehalten werden. Für die Bewertung des Zusatznutzens werden primär die Ergebnisse des Studienarms 37,5 mg JZP-110 herangezogen, da Solriamfetol hier exakt gemäß Fachinformation verabreicht worden ist. In der Studie 14-003 wurde die 75 mg JZP-110 Dosis nicht titriert und die 150 mg JZP-110 Dosis ausgehend von der 75 mg Dosis auf 150 mg JZP-110 angehoben [2]. Für die Gesamtbeurteilung von Solriamfetol sind die Dosierungen 75 mg und 150 mg dennoch relevant, da bei vielen Wirksamkeitsendpunkten ein dosisabhängiger Effekt festgestellt werden kann, wohingegen die Sicherheit nicht durch die Dosis beeinträchtigt wird. Auch die EMA hat alle Studienarme in der Bewertung herangezogen und Dosierungen bis zu 150 mg zugelassen. Für die Bewertung des Zusatznutzens werden aber primär die Ergebnisse des Studienarms 37,5 mg JZP-110 herangezogen, da Solriamfetol hier exakt gemäß Fachinformation verabreicht worden ist. Der Zusatznutzen wäre deutlich höher, wenn auch die Ergebnisse der höheren Dosierungen herangezogen würden.

In die Studie 14-003 eingeschlossene OSA-Patienten mussten eine Primärtherapie zur Behandlung der Grunderkrankung OSA durchführen oder zumindest einen Versuch einer Therapie nachweisen. Wie die Analyse der Einschlusskriterien zeigt, war lediglich ein Patient in der 150 mg JZP-110 Dosisgruppe ohne eine aktuelle Primärtherapie zu Baseline eingeschlossen. Alle anderen Patienten führten eine Primärtherapie durch oder hatten eine vorhergehende Indikation mit chirurgischem Eingriff zur Behandlung der OSA.

Die Studienteilnehmer wurden stratifiziert nach Compliance / Non-Compliance zur OSA-Primärtherapie zu den Studienarmen der Studie 14-003 randomisiert. Die Teilpopulation der compliant Anwender einer OSA-Primärtherapie entsprechen der vom G-BA geforderten zVT, der Population der Patienten mit einer optimierten Standardtherapie. Daher stellt diese Population die primäre Zielpopulation im vorliegenden Dossier dar. Für die Einteilung in die Gruppe compliant musste der Patient eine adäquate PAP-Nutzung (≥ 4 Stunden/ Nacht und ≥ 70 % der Nächte, d. h. ≥ 5 von 7 Tagen/Woche), Nutzung einer UPS in der gleichen Frequenz oder eine erfolgreiche Operation zur Behandlung der OSA-Symptome nachweisen. Als non-compliant wurden solche Patienten angesehen, welche die Primärtherapie (PAP-Therapie, UPS) in weniger als der zuvor angegebenen Frequenz verwendeten oder den Nachweis einer erfolglosen Operation zur Behandlung der zugrundeliegenden Atemwegsobstruktion bei gleichzeitiger non-compliant Anwendung einer OSA-Primärtherapie (PAP oder UPS) erbrachten. Die Kriterien zur Compliance entsprechen den aktuellen Standards für eine adäquate Therapie [4]. Entsprechend den internationalen Standards während Einleitung einer OSA-Primärtherapie werden Patienten eingehend betreut, um ein akzeptables Maß der Nutzung von Beginn an sicherzustellen [5, 6].

Patienten, die eine primäre OSA-Therapie nicht nutzen können (z. B. aufgrund einer Kontraindikation, Angstsymptomatik), sind zwar vom Anwendungsgebiet von Solriamfetol umfasst, jedoch wurden die Gründe für eine Non-Compliance im Rahmen der Studie 14-003 nicht so detailliert erfasst, dass daraus Kontraindikationen abgeleitet werden könnten. Ausgehend der Definition der Compliance ist von einer adäquaten Nutzung der Primärtherapie in der stratifizierten Subpopulation compliant zur OSA-Primärtherapie auszugehen. Die Nachweise eines niedrigen AHI zu Baseline sowie die Daten zur Nutzungsdauer der Primärtherapie bestätigen die Vorgaben einer optimierten Therapie der zugrundeliegenden obstruktiven Schlafapnoe (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.8).

Zudem wird die Gesamtpopulation der OSA-Patienten (compliant und non-compliant zur OSA-Primärtherapie) der Studie 14-003 ergänzend im Nutzendossier betrachtet. Solriamfetol besitzt für die Gesamtpopulation eine Zulassung [3]. Interaktionstests (siehe Abschnitt 4.3.2.2.3.2) zeigen, dass keine Effektmodifikation durch die compliant / non-compliant Anwendung der OSA-Primärtherapie in den ko-primären Endpunkten ESS, Schlaflatenzzeit mittels MWT als auch im wichtigsten sekundären Endpunkt PGIc besteht. Für das Auftreten von UEs ergibt sich jedoch eine mögliche Effektmodifikation durch die non-compliant Anwendung der OSA-Primärtherapie, sodass sich die Teilpopulationen möglicherweise unterscheiden. Daher wird auf das Heranziehen der Gesamtpopulation für die Nutzaussage zu Solriamfetol verzichtet.

Das Verzerrungspotential der Studie 14-003 wird insgesamt als niedrig eingestuft. Die Randomisierungssequenz wurde durch Verwendung einer zentralen Randomisierung über ein IVRS oder ein Interactive Web Response System adäquat erzeugt und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war während der gesamten Studie gewährleistet. Sowohl der Patient als auch die behandelnden Personen waren verblindet.

Die Auswertung der wichtigsten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte der Teilpopulation compliant zur OSA-Primärtherapie war im Studienprotokoll aufgrund der Stratifizierung durch

präspezifizierte Subgruppenanalysen vorgegeben. Insofern ist die Randomisierungssequenz durch die Betrachtung der Subpopulationen nicht aufgehoben. Für einzelne sekundäre Endpunkte mussten post-hoc Analysen durchgeführt werden, zum einen um Responderanalysen gemäß den Vorgaben des IQWiG-Methodenpapiers zu generieren und zum anderen, da nicht alle Analysen (z. B. SF-36v2) für die Teilpopulation der compliant-Population im SAP präspezifiziert waren. Post-hoc Analysen erfolgten wie im SAP für die Gesamtpopulation vorgegeben. Daher ist durch die post-hoc Auswertung keine Einschränkung der Aussagekraft der Ergebnisse gegeben.

Die Auswertung der wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte basierte auf der mITT-Population. Diese Population schloss Probanden ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, für die Baseline-Bewertungen vorlagen sowie mindestens 1 post-Baseline-Bewertung des MWT oder ESS erhoben worden sind. Das ITT-Prinzip wurde bei der Auswertung adäquat umgesetzt. Es wurden weniger als 5 % der Patienten aus der mITT-Population ausgeschlossen, welche nur eine Dosis des Studienmedikamentes erhielten und die Auswertung der Patienten erfolgte entsprechend ihrer Gruppenzuteilung. Fehlende Daten von ausgeschiedenen Patienten wurden mit dem MMRM ausgewertet.

Zum Nachweis der Langzeitwirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol werden zusätzlich die Ergebnisse der Studie 14-005 (TONES 5) in dem Nutzendossier 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 mit individueller Titration auf eine Dosis von 75 mg, 150 mg oder 300 mg Solriamfetol bei Patienten mit exzessiver Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) oder obstruktiver Schlafapnoe (OSA) vor. Dazu wurden Probanden aus den Solriamfetol-Elternstudien rekrutiert und individuell auf eine der drei Dosierungen eingestellt. Anhand der zweiwöchigen, randomisierten Placebo-kontrollierte Entzugsphase kann die Wirksamkeit von Solriamfetol bestätigt werden [7]. In dem Nutzendossier werden entsprechend dem Indikationsgebiet die Daten der Teilpopulation der compliant Anwender der OSA-Primärtherapie dargestellt. Die 300 mg Dosis wird aufgrund der fehlenden Zulassung nicht dargestellt [3].

Die Studie 14-005 weist aufgrund des offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotential auf. In der Studie wurden auch Probanden aus den Elternstudien eingeschlossen, die zuvor Placebo erhalten hatten. Somit werden hier Daten für die gesamte Studienpopulation präsentiert. Auch erfolgte eine individuelle Einstellung der Solriamfetol-Dosis, sodass weitere Daten zur Wirksamkeit- und Sicherheit bei individueller Anpassung auf die maximal verträgliche Solriamfetol-Dosis vorliegen. Aufgrund des 52-wöchigen Designs liegen hier zudem wichtige Langzeitdaten zur Wirksamkeit- und Sicherheit von Solriamfetol vor, welche die Daten aus der pivotalen Studie 14-003 ergänzen. Mit der 2-wöchigen Entzugsphase wird die Wirksamkeit von Solriamfetol nochmals untermauert.

Zusammenfassend liegt mit der RCT 14-003 eine Studie vom höchsten Evidenzgrad vor, welche die Zielpopulation von Solriamfetol umfasst. Daten zur Gesamtpopulation werden ergänzend vorgelegt, da kein Unterschied in der Wirksamkeit von Solriamfetol in den

Subgruppen compliant / non-compliant zur OSA-Primärtherapie besteht. Das Verzerrungspotential der Studie wird als niedrig bewertet. Damit liegen adäquate Daten zugrunde, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol über 12 Wochen zeigen. Mit der open-label Studie 14-005 werden Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit zu Solriamfetol vorgelegt, welche die gute Wirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol über eine Dauer von 52 Wochen darlegen. Aufgrund der Datenlage wird ein Hinweis für einen Zusatznutzen abgeleitet.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Sunosi® (Solriamfetol, JZP-110) in der zugelassenen Indikation „Verbesserung der Wachheit und Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), deren übermäßige Tagesschläfrigkeit durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Therapie, nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte."

Für die Nutzenbewertung steht die maßgebliche Zulassungsstudie, die RCT 14-003 zur Verfügung. Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit einer festen Solriamfetol Dosis (37,5 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg) versus Placebo zur Behandlung der EDS bei Patienten mit EDS bei OSA über eine Dauer von 12 Wochen.

Vom G-BA wurde als zVT die „optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden Schlafapnoe" bestimmt. „Zum Zwecke der Verblindung kann Placebo verabreicht werden" [43].

In der Studie 14-003 wurde die Population stratifiziert nach Compliance / Non-Compliance zur OSA-Primärtherapie in die Studienarme randomisiert. Hinsichtlich der Erfüllung der optimierten Standardtherapie als zVT stellt die Population der OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie die Zielpopulation der Nutzenbewertung dar, da bei diesen Patienten eine optimierte Therapie der zugrundeliegenden Schlafapnoe vorliegt. Zum Nachweis der Compliance wurden entsprechend dem aktuellem Behandlungsstandard eine minimale Nutzung einer OSA-Primärtherapie in 4 h/Nacht in 70 % der Nächte oder eine erfolgreiche Operation zur Behandlung der OSA oder bei Probanden ohne gegenwärtige primäre OSA-Therapie / chirurgischer Intervention in der Vorgeschichte musste der Versuch einer Anwendung einer primären OSA-Therapie mind. 1 Monat mit mind. einer dokumentierten Anpassung der Therapie dokumentiert als Einschlusskriterium der Studie 14-003 formuliert. Als non-compliant galten solche Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllten. Eine Analyse hinsichtlich der Nutzung einer Primärtherapie ergab, dass bis auf einen Patienten der 150 mg JZP-110 Dosisgruppe alle Probanden aktuell eine OSA-Primärtherapie nutzten oder eine Operation zur Behandlung der OSA erhalten hatten. Ausgehend hiervon ist die Forderung nach einer primären OSA-Therapie unter Behandlung mit Solriamfetol entsprechend der Fachinformation für die gesamte Studienpopulation der Studie 14-003 gegeben. Für die Teilpopulation der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie kann zusätzlich zum Einschlusskriterium einer minimalen Nutzungsdauer anhand der Aufzeichnung des AHI und der echten Nutzungszeit der OSA-Primärtherapie die Compliance zur Therapie nachgewiesen werden. Der AHI liegt bei den Probanden zu Baseline im Mittel zwischen 2,9 – 5,9 / h in den verschiedenen Behandlungsarmen. Die niedrigen durchschnittlichen AHI-Werte weisen nach, dass die zugrunde liegende obstruktiven Schlafapnoe der Patienten adäquat behandelt ist. Denn das Therapieziel bei Behandlung der zugrundeliegenden Schlafapnoe der OSA, einen AHI < 10 / h zu erzielen, wurde mit der Primärtherapie erreicht. Trotz dessen leiden die Patienten weiterhin an EDS. Auch die Angaben zur Nutzung der OSA-Primärtherapie bestätigen die compliant-Nutzung mit einer durchschnittlichen Nutzungszeit von 6,78 – 7,25 h/Nacht (für elektronisch auslesbare Daten) oder 94,3 – 99,3 % mehr als die Hälfte

der Nacht mit Nutzung der OSA-Primärtherapie (nicht elektronisch auslesbare Daten) in durchschnittlich 93,5 – 98,1 % der Nächte.

Ergänzend zu den Ergebnissen der Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie 14-003 in diesem Dossier präsentiert. Interaktionstests zeigen, dass keine Effektmodifikation der Compliance auf die ko-primären Endpunkte MWT und ESS und den wichtigsten sekundären Endpunkt PGIc besteht. Subgruppenanalysen zum Auftreten von UE ergeben allerdings eine mögliche Effektmodifikation durch die Non-Compliance zur OSA-Primärtherapie, sodass die Ergebnisse der Gesamtpopulation ergänzend dargestellt werden.

Gemäß der Fachinformation von Sunosi® ist die Startdosis zur Behandlung der EDS bei OSA 37,5 mg, welche in Abständen von drei Tagen bei Bedarf auf eine maximale Dosis von 150 mg / Tag titriert werden kann. In der Studie 14-003 wurde jeweils eine feste Dosis von 37,5 mg, 75 mg oder 150 mg über 12 Wochen verabreicht. Eine Titration erfolgte bei Gabe der 150 mg Dosis ausgehend von einer 75 mg Dosis. Die 75 mg Dosis wurde nicht von 37,5 mg ausgehend titriert. Entsprechend bilden die Studienarme 75 mg JZP-110 und 150 mg JZP-110 die in der Fachinformation geforderte Titration ausgehend von einer 37,5 mg Startdosis nicht exakt ab. Daher wird der Zusatznutzen von Solriamfetol aus dem Studienarm mit einer Dosis von 37,5 mg JZP-110 abgeleitet. In diesem Studienarm wurde Solriamfetol entsprechend der Fachinformation verabreicht. Die beiden Dosisgruppen 75 mg und 150 mg werden dargestellt, um die Wirksamkeit und Sicherheit dieser zugelassenen Dosierungen aufzuzeigen. Es ist hierbei zu betonen, dass die Titration keinen Einfluss auf die Wirksamkeit von Solriamfetol hat, sondern eher dazu dient, die bestmögliche Wirksamkeit und Verträglichkeit bei möglichst niedrigster Dosis zu gewährleisten. Aus Sicht von Jazz Pharmaceuticals wäre die Berücksichtigung der 75 mg und 150 mg Dosis in der Nutzenbewertung adäquat, weil das Titrationsschema erst durch die Zulassungsbehörde formuliert worden ist und nicht in der Zulassungsstudie angelegt war. Die Ergebnisse der Studie 14-003 zeigen, dass kein erhöhtes Risiko hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen in den höheren Dosierungen 75 mg JZP-110 und 150 mg JZP-110 ohne Hochtitration von 37,5 mg JZP-110 im Vergleich zu Placebo besteht.

Zusätzlich belegen die Ergebnisse der Langzeitstudie 14-005 die Wirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol zur Behandlung der EDS bei OSA in den Dosierungen 75 mg und 150 mg mit einer individuell titrierten, maximal verträglichen Dosis des Studienmedikamentes über eine Dauer von 52 Wochen. Diese Daten werden ergänzend zur Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol herangezogen.

In Tabelle 4-138 ist eine Übersicht der wichtigsten Ergebnisse zur Population compliant zur OSA-Primärtherapie aus der Studie 14-003 zu entnehmen. Tabelle 4-139 zeigt die Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse aus der Studie 14-003, welche auch zur Ableitung des Nutzens und Zusatznutzens von Solriamfetol in der Zielpopulation herangezogen werden.

Tabelle 4-138: Übersicht über die Wirksamkeitsergebnisse in Woche 12 bei Patienten mit OSA (compliant zur OSA-Primärtherapie) in Studie 14-003 (mITT-Population)

End-punkt	**Behandlung**	**Baseline**		**Veränderung zu Baseline**		**Differenz zu Placebo**		
		n	**Mittelwert (SD)**	**n**	**Mittelwert (SD)**	**LSM (SE)**	**LSM Differenz (95 % KI)**	**p-Wert**
ESS	Placebo (N=80)	80	15,3 (3,10)	71	-3,2 (4,45)	-3,0 (0,53)		
	37,5 mg JZP-110 (N=39)	39	14,7 (3,10)	35	-5,2 (4,74)	-5,3 (0,76)	-2,4 (-4,2, -0,5)	**0,0117**
	75 mg JZP-110 (N=42)	42	14,4 (3,22)	38	-4,5 (5,15)	-4,3 (0,73)	-1,3 (-3,1, 0,5)	0,1444
	150 mg JZP-110 (N=80)	80	14,8 (3,32)	73	-7,1 (4,33)	-7,2 (0,53)	-4,2 (-5,7, -2,7)	**< 0,0001**
MWT	Placebo (N=80)	77	13,20 (7,481)	68	0,80 (11,179)	0,93 (1,233)		
	37,5 mg JZP-110 (N=39)	38	14,91 (8,371)	35	5,20 (10,888)	5,74 (1,741)	4,81 (0,61, 9,00)	**0,0248**
	75 mg JZP-110 (N=42)	41	13,12 (7,222)	38	9,30 (10,324)	9,32 (1,671)	8,38 (4,30, 12,47)	**< 0,0001**
	150 mg JZP-110 (N=80)	79	13,52 (7,446)	72	11,16 (10,702)	11,11 (1,211)	10,18 (6,78, 13,58)	**< 0,0001**
End-punkt	**Behandlung**	**Probanden mit Verbesserung***				**Differenz zu Placebo**		
		n	**Ja, n (%)**			**% (95 % KI)**		**p-Wert**
PGIc	Placebo (N=80)	80	39 (48,8)					
	37,5 mg JZP-110 (N=39)	39	24 (61,5)			12,8 (-6,00, 31,58)		0,1895
	75 mg JZP-110 (N=42)	42	30 (71,4)			22,7 (5,17, 40,19)		**0,0163**
	150 mg JZP-110 (N=80)	80	69 (86,3)			37,5 (24,20, 50,80)		**< 0,0001**

ESS = Epworth Sleepiness Scale; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; LSM = Least Squares Mean; Unterschied gegenüber Placebo = LSM-Differenz zwischen der Veränderung gegenüber Baseline von JZP-110 vs. Placebo. Die MWT-Ergebnisse stammen von den ersten 4 MWT-Versuchen; eine positive Veränderung gegenüber Baseline stellt eine Verbesserung der Schlaflatenzzeit dar. Auf der ESS stellt eine negative Veränderung gegenüber Baseline eine Besserung der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages dar.

*Der Prozentsatz von Patienten mit einer Verbesserung des PGIc umfasst die Patienten, die sehr deutliche, deutliche und minimale Besserungen meldeten.

Morbidität

In der Kategorie Morbidität ergeben sich in der Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie mit den Dosierungen 37,5 mg und 150 mg JZP-110 signifikante Unterschiede im patientenrelevanten Endpunkt ESS im Vergleich von Baseline zu Woche 12. Die Probanden erreichen dabei einen ESS-Score von 9,1 (SD 4,92) in der 37,5 mg JZP-110 Gruppe und 7,7 (SD 4,67) in der 150 mg JZP-110 Gruppe. Im Vergleich zu Placebo mit 12,2 Punkten zu Woche 12 ergibt die primäre Analyse eine signifikant unterschiedliche LSM Differenz von -2,4 (95 % KI -4,2, -0,5, p = 0,0117), respektive -4,2 (95 % KI -5,7, -2,7, p < 0,0001). Mit der 75 mg JZP-110 Dosis wird zu Woche 12 ebenfalls eine numerische Verbesserung auf 10,1 Punkte (SD 4,93) erreicht (siehe Tabelle 4-138).

Responderanalysen mit einer Veränderung um ≥ 15 % der Skalenspannweite für den Endpunkt ESS wurden durchgeführt, um zusätzlich die klinische Relevanz der Ergebnisse zu bewerten. Mit einer Dosis von 37,5 mg JZP-110 zu Woche 12 ergibt sich bei Verwendung der 15 % Schwelle im Vergleich zu Placebo ein signifikant höherer Anteil an Probanden, die eine Verbesserung um ≥ 3,75 Punkte des ESS erfahren. Das rRR zugunsten von JZP-110 37,5 mg beträgt 0,64 (95 % KI 0,43, 0,96). Ausgehend von dieser klinisch relevanten Änderung wird ein geringer Zusatznutzen abgleitet. Dies ergibt sich daraus, dass es sich bei der EDS um eine schwerwiegende, behandlungsbedürftige Symptomatik trotz optimaler Behandlung mit der Primärtherapie handelt. In der 150 mg JZP-110 Gruppe ergibt sich im Vergleich zu Placebo ebenso ein signifikant geringeres rRR mit 0,46 (95 % KI 0,34, 0,63) zugunsten von Solriamfetol. Die 150 mg Dosis Solriamfetol erreicht in der Population ebenfalls eine klinisch relevante Verbesserung, die einem beträchtlichen Zusatznutzen entsprechen würde.

Es wurde eine weitere Responderanalyse mit dem Schwellenwert von ESS ≤ 10 Punkten durchgeführt. Damit wurde untersucht, wie hoch der Anteil der Probanden ist, welche einen Normalwert der EDS mit ESS ≤ 10 Punkten erreichen. Diese Analyse ist abhängig vom Ausgangswert der Tagesschläfrigkeit und wird daher nicht für die primäre Bewertung der klinischen Relevanz herangezogen, liefert aber wichtige Erkenntnisse hinsichtlich des Behandlungserfolgs der Therapie. Im Vergleich zu Placebo ist mit einer prozentualen Differenz von 22,3 % (95 % KI 3,18, 41,44; p = 0,0263), respektive 31,8 % (95 % KI 16,41, 47,10; p = 0,0001) ein signifikant höherer Anteil an Probanden mit normalem ESS-Wert (ESS ≤ 10) bei den Dosierungen 75 mg und 150 mg zu verzeichnen. Mit der 37,5 mg JZP-110 Dosis wird in dieser Responderanalyse keine signifikante Änderung vs. Placebo gezeigt, weil die Baseline-Werte in der Dosisgruppe zu hoch waren.

Die ESS-Responderanalyse unter Verwendung der 15 % Schwelle zeigt eine signifikante und klinisch relevante Änderung in der 37,5 mg und 150 mg JZP-110 Dosisgruppe vs. Placebo. Insgesamt kann aus dieser ESS-Responderanalyse ausgehend der klinisch relevanten und signifikanten Änderung in der 37,5 mg vs. Placebo ein geringer Zusatznutzen abgeleitet werden. Die 150 mg Dosis Solriamfetol erreicht in der Population ebenfalls eine klinisch relevante Verbesserung, die einem beträchtlichen Zusatznutzen entsprechen würde.

Die klinisch relevante Bewertung der Schlaflatenzzeit mittels MWT bestätigt die gute Wirksamkeit von Solriamfetol. Der MWT ist als Endpunkt für die Fähigkeit Wachzubleiben in der Schlafmedizin anerkannt und wurde in den Solriamfetol-Studien als ko-primärer Endpunkt erhoben. Subjektiv wird die Einschlafneigung unter kontrollierten Bedingungen wiederholt gemessen. Dieser Test wird standardmäßig in der Diagnostik der Schlafmedizin und zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Behandlung von Erkrankungen, die mit übermäßiger Schläfrigkeit assoziiert ist, eingesetzt [6, 8]. Bereits mit der kleinsten Dosis Solriamfetol 37,5 mg wird eine signifikante Verbesserung in der Schlaflatenzzeit erreicht (siehe Tabelle 4-138). Im Vergleich zu Placebo wird mit 37,5 mg JZP-110 eine signifikante Verbesserung um eine LSM Differenz von 4,81 min (95 % KI 0,61, 9,00, p = 0,0248) zu Woche 12 erzielt. Die Patienten der 37,5 mg JZP-110 Behandlungsgruppe erreichen im Mittel zu Woche 12 eine normale Schlaflatenzzeit von 20,33 min (SD 12,10), während in der Placebo-Gruppe weiterhin eine kurze Schlaflatenzzeit von im Mittel 14,56 min (SD 11,13) verzeichnet wird. Die untere Grenze einer normalen Schlaflatenzzeit wird mit 19,4 min angegeben [9]. Auch mit der 75 mg und 150 mg JZP-110 Dosis wird im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung zu Woche 12 erzielt (jeweils p < 0,0001). Die Verbesserung liegt hierbei mit einer LSM Differenz vs. Placebo um 8,38 min (95 % KI 4,30, 12,47) und 10,18 min (95 % KI 6,78, 13,58) höher als mit der Dosis von 37,5 mg JZP-110. Die Schlaflatenzzeit liegt im Normalbereich mit im Mittel 22,51 min (SD 11,43) mit 75 mg JZP-110 und 24,45 min (SD 11,03) mit 150 mg JZP-110. In der Gesamtschau betätigen diese Daten die Ergebnisse aus dem ko-primären Endpunkt ESS und zeigen die klinisch relevante, dosisabhängige Verbesserung der Schlaflatenzzeit und damit der EDS durch eine Behandlung mit Solriamfetol. Ausgehend von der signifikanten Verbesserung der Schlaflatenzzeit und dem Erreichen eines Normalwertes unter Therapie mit Solriamfetol wird ein geringer Zusatznutzen abgeleitet.

Die Auswertung des patientenrelevanten Endpunktes PGIc ergibt, dass nach 12 Wochen im Vergleich zur Placebo-Behandlung ein signifikant höherer Anteil der Probanden der 75 mg und 150 mg JZP-110 Gruppe, welche eine mindestens minimale Verbesserung des patientenberichteten Gesundheitszustandes berichtet (75 mg JZP-110 mit rRR = 0,68 [95 % KI 0,51, 0,92; p = 0,0163], respektive mit 150 mg JZP-110 mit rRR = 0,57 (95 % KI 0,44, 0,72), p < 0,0001), zu verzeichnen ist. Damit wäre für Solriamfetol aufgrund der relevanten Verbesserung des Gesundheitszustandes mit diesen beiden Dosierungen ein geringer (75 mg JZP-110) bzw. beträchtlicher Zusatznutzen (150 mg JZP-110) ableitbar. In der Dosisgruppe 37,5 mg wurde vs. Placebo keine signifikante Verbesserung gemessen.

Lebensqualität

In der Gesamtschau zeigen sich in der Population der Probanden compliant zur OSA-Primärtherapie mit der 150 mg JZP-110 Dosis zu Woche 12 signifikante Unterschiede (p = 0,0003) im Vergleich zu Placebo in der schlafbezogenen Lebensqualität gemessen mit dem FOSQ-10. Es wird eine LSM-Differenz vs. Placebo von 1,22 (95 % 0,57, 1,88) und ein finaler Score von 16,99 Punkten (SD 2,71) zu Woche 12 erzielt. Damit erreichen die Probanden nahezu Normalwerte, die mit 17,41 Punkten angegeben werden und mit einer Verbesserung zu Baseline um 2,90 Punkte (SE 0,29) eine klinisch relevante Verbesserung (MCID 1,8-2,2

Punkte) [10, 11]. Die Verbesserung des Scores zeigte sich bereits zu Woche 1, 4 und 8. Damit erreichen die Probanden mit dieser Dosis in einem kurzen Zeitraum nach Beginn der Therapie eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung der schlafbezogenen Lebensqualität, die über die Dauer der Studie erhalten bleibt [11]. Zudem liegen klinisch relevante Differenzen in der Veränderung des Gesamtscores des FOSQ-10 von Baseline zu Woche 12 auch für die JZP-110 Behandlungsgruppen 37,5 mg und 75 mg vor. Diese betragen zwischen 2,55 - 2,90 Punkte und liegen damit über der MCID von 1,8-2,2 Punkten [11].

Im generischen Fragebogen SF-36v2 zeigen sich die Verbesserung der Lebensqualität in dieser Population in den Domänen physiologische Rollenfunktion, Vitalität und soziale Funktionsfähigkeit. In der Dosisgruppe 150 mg JZP-110 wird im Vergleich zu Placebo jeweils eine signifikante Verbesserung erreicht ($p < 0,05$). Dies gilt auch für die 75 mg JZP-110 Dosisgruppe vs. Placebo in der Domäne Vitalität ($p = 0,0369$). In der Gesamtschau ergibt sich das Bild einer dosisabhängigen Verbesserung der HRQoL der zuvor benannten Domänen. Zusammenfassend wäre ausgehend einer bedeutsamen Verbesserung der Lebensqualität ein beträchtlicher Zusatznutzen für die höhere Dosierung abzuleiten.

Sicherheit

Die Analysen zur Sicherheit, hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen (unerwünschte Ereignisse) zeigen unter Therapie jeder JZP-110 Dosis im Vergleich zu Placebo kein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines UEs. Die TEAEs, die auftraten, waren mit wenigen Ausnahmen von mildem oder moderatem Schweregrad. Die Abbruchrate war in der Population compliant zur OSA-Primärtherapie mit insgesamt 10 Studienabbrechern gering. Zudem brachen auch vier Probanden der Placebo-Gruppe die Therapie frühzeitig ab. Ein erhöhtes Risiko unter Solriamfetol-Einnahme jeglicher Dosisgruppe hinsichtlich kardiovaskulärer, psychiatrischer Ereignisse oder Hypersensitivitätsreaktionen konnte nicht ausgemacht werden.

Damit weist Solriamfetol neben der Wirksamkeit auf die Reduktion der EDS und die positiven Effekte auf die Lebensqualität auch eine gute Verträglichkeit auf. Mit diesem Profil ergibt sich eine wirksame und sichere medikamentöse Therapie für OSA-Patienten mit residualer EDS und compliant Nutzung einer OSA-Primärtherapie. Es wird kein Zusatznutzen oder Schaden hinsichtlich der Sicherheit für Solriamfetol abgeleitet.

Tabelle 4-139: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens – Ergebnisse der Studie 14-003 der Population compliant zur OSA-Primärtherapie

Domäne **Patientenrelevanter Endpunkt**	**37,5 mg JZP-110 vs. Placebo**	**75 mg JZP-110 vs. Placebo**	**150 mg JZP-110 vs. Placebo**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (37,5 mg JZP-110)**
	Effektschätzer (95 % KI)			
Morbidität				
ESS				
ESS-Responder (15 % Schwelle)	**rRR = 0,64 (0,43, 0,96)** **p = 0,0370**	rRR = 0,72 (0,48, 1,10) p = 0,1423	**rRR = 0,46 (0,34, 0,63)** **p < 0,0001**	Gering
MWT	**LSM Differenz = 4,81 (0,61, 9,00)** **p = 0,0248**	**LSM Differenz = 8,38 (4,30, 12,47)** **p < 0,0001**	**LSM Differenz = 10,18 (6,78, 13,58)** **p < 0,0001**	Gering
PGIc Responder	rRR = 0,79 (0,57, 1,11) p = 0,1895	**rRR = 0,68 (0,51, 0,92)** **p = 0,0163**	**rRR = 0,57 (0,44, 0,72)** **p < 0,0001**	Zusatznutzen für 37,5 mg nicht gezeigt
Lebensqualität				
FOSQ-10	LSM = 0,45 (-0,55, 1,45) p = 0,3780	LSM = 0,85 (-0,12, 1,82) p = 0,0844	LSM = 1,20 (0,40, 2,01) **p = 0,0035**	Zusatznutzen für 37,5 mg nicht gezeigt
SF-36				
Domäne physiologische Rollenfunktion	LSM = 2,21 (-0,74, 5,15) p = 0,1416	LSM = 2,60 (-0,27, 5,47) p = 0,0755	LSM = 2,56 (0,18, 4,93) **p = 0,0350**	Zusatznutzen für 37,5 mg nicht gezeigt
Domäne Vitalität	LSM = 2,66 (- 0,80, 6,11) p = 0,1317	LSM = 3,57 (0,22, 6,93) **p = 0,0369**	LSM = 3,68 (0,90, 6,46) **p = 0,0096**	
Domäne soziale Funktionsfähigkeit	LSM = 2,41 (-0,66, 5,49) p = 0,1237	LSM = 2,50 (-0,49, 5,49) p = 0,1006	LSM = 3,27 (0,79, 5,75) **p = 0,0100**	
Sicherheit				
Gesamtrate TEAEs	RR = 0,8675 (0,6356, 1,1839) p = 0,4399	RR = 1,2841 (0,8652, 1,9058) p = 0,2666	RR = 0,7886 (0,6161, 1,0094) p = 0,0765	Kein Schaden oder Zusatznutzen
TEAE nach Schweregrad				
Mild	RR = 0,7497 (0,4750, 1,1832) p = 0,2394	RR = 1,5181 (0,8132, 2,8340) p = 0,2249	RR = 0,8706 (0,5787, 1,3097) p = 0,5191	
Moderat	RR = 1,0442 (0,4285, 2,5446) p = 1,0000	RR = 0,8810 (0,3949, 1,9657) p = 0,8050	RR = 0,6265 (0,3346, 1,1729) p = 0,1730	

Schwer	RR = 1,9277 (0,2226, 16,6919) p = 1,0000	RR = 2,1687 (0,2498, 18,8248) p = 0,6562	RR = 0,9639 (0,2495, 3,7234) p = 1,0000	
Abbruch wegen TEAE	RR = 0,9639 (0,1842, 5,0436) p = 0,5952	RR = 2,1687 (0,2498, 18,8248) p = 1,0000	RR = 1,9277 (0,3631, 10,2339) p = 0,4373	
SUEs	RR = 0,9639 (0,0900, 10,3172) p = 1,0000	RR = 2,7246 (0,1337, 55,5405) p = 0,5405	RR = 1,9277 (0,1783, 20,8440) p = 1,0000	
Fatale UEs	NB	NB	NB	

ESS = Epworth Sleepiness Scale; FOSQ-10 = Functional Outcomes of Sleep Questionnaire; LSM = Least Square Mean; MD = Mittlere Differenz; NB = Nicht berichtet; PGIc = Patient Global Impression of change; RR = Relatives Risiko; rRR = reversiertes relatives Risiko; SF-36 = Short Form 36 Questionnaire; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;
TEAE = Treatment-emergent adverse event; UE = Unerwünschtes Ereignis
Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Langzeit-Daten (ergänzend)

Die Ergebnisse aus den Wirksamkeitsendpunkten der Langzeitstudie 14-005 sind in die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Solriamfetol mit einzubeziehen. Die Ergebnisse des ESS und PGIc über die Langzeitstudie zeigen, dass die positive Wirkung von Solriamfetol auf die Reduktion der EDS bei individueller Einstellung der Dosis im Trend weiter leicht verbessert wird und über die Dauer der Einnahme, d. h. 52 Wochen, stabil erhalten bleibt. Die Patienten erreichen Normalwerte der EDS (gemessen am ESS), sodass der Erfolg der Behandlung deutlich messbar ist. Da in der Langzeitstudie auch die Probanden eingeschlossen wurden, die in den Vorläuferstudien 14-003, 14-004 oder 15-004 Placebo erhielten, wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol für die gesamte Studienpopulation über eine Dauer von 52 Wochen gezeigt. Die Daten zur schlafbezogenen Lebensqualität bestätigen zudem die stabile positive Wirkung der Behandlung auf die HRQoL dieser Population.

Die in der Langzeitstudie integrierte 2-wöchige Entzugsphase bestätigt die Wirksamkeit und Sicherheit zusätzlich. Bereits nach einer kurzen Absetzphase verschlechtern sich die Patienten, die Placebo erhielten, hinsichtlich der EDS (gemessen am ESS), im Patienten-berichteten Gesundheitszustand, gemessen am PGIc und der HRQoL, gemessen am FOSQ-10 Score, während unter Beibehaltung der Behandlung mit Solriamfetol die Werte stabil bleiben. Die Absetzphase zeigt auch, dass keine Entzugserscheinungen auftreten. Dies bekräftigt die hohe Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung mit Solriamfetol.

Gesamtpopulation der OSA-Patienten (ergänzend)

Im vorliegenden Dossier wird zusätzlich zur Teilpopulation der OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie auch die Gesamtpopulation der OSA-Patienten (compliant oder non-compliant) betrachtet. Solriamfetol besitzt eine Zulassung in der Indikation Verbesserung der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen OSA-Patienten, deren EDS durch eine Primärtherapie nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte. Patienten mit Kontraindikationen, die aufgrund dessen keine Primärtherapie erhalten können, sind vom Anwendungsgebiet umfasst [3]. Interaktionstests der maßgeblich für die Nutzenbewertung herangezogenen RCT 14-003 zeigen, dass keine Effektmodifikation der jeweiligen Subgruppen compliant oder non-compliant auf die ko-primären Wirksamkeitsendpunkte ESS und MWT, sowie den wichtigsten sekundären Endpunkt PGIc vorliegt. Hinsichtlich des Auftretens von UE könnte eine Effektmodifikation durch die Compliance zur OSA-Primärtherapie bestehen. Subgruppenanalysen zeigten, dass die Probanden welche non-compliant zur OSA-Primärtherapie sind eine signifikant höhere Gesamtrate an UEs aufweisen als die compliant-Population. Insofern erscheint es, auch in Übereinstimmung mit der vom G-BA bestimmten zVT adäquat, den Nutzen und Zusatznutzen von Solriamfetol basierend auf der Population compliant zur OSA-Primärtherapie zu bewerten. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation werden ergänzend dargestellt.

Eine Übersicht der wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse in der Kategorie Morbidität ist in Tabelle 4-140 dargestellt. Tabelle 4-141 zeigt die wichtigsten Ergebnisse der Gesamtpopulation der Kategorien Lebensqualität und Sicherheit.

Tabelle 4-140: Übersicht über die Wirksamkeitsergebnisse zu Woche 12 in der Kategorie Morbidität bei Patienten mit OSA (Gesamtpopulation) in Studie 14-003 (mITT-Population).

End-punkt	**Behandlung**	**Baseline**		**Veränderung zu Baseline**		**Differenz zu Placebo**		
		n	**Mittelwert (SD)**	**n**	**Mittelwert (SD)**	**LSM (SE)**	**LSM Differenz (95 % KI)**	**p-Wert**
ESS	Placebo (N=114)	114	15,6 (3,32)	102	-3,3 (4,38)	-3,3 (0,45)		
	37,5 mg JZP-110 (N=56)	56	15,1 (3,53)	49	-5,1 (4,63)	-5,1 (0,64)	-1,9 (-3,4, -0,3)	**0,0161**
	75 mg JZP-110 (N=58)	58	15,0 (3,51)	54	-5,1 (5,45)	-5,0 (0,62)	-1,7 (-3,2, -0,2)	**0,0233**
	150 mg JZP-110 (N=116)	116	15,1 (3,37)	106	-7,6 (4,46)	-7,7 (0,44)	-4,5 (-5,7, -3,2)	**< 0,0001**
MWT	Placebo (N=114)	111	12,58 (7,144)	99	0,23 (10,163)	0,21 (0,997)		
	37,5 mg JZP-110 (N=56)	54	13,58 (8,146)	49	4,64 (10,399)	4,74 (1,418)	4,53 (1,16, 7,90)	**0,0086**
	75 mg JZP-110 (N=58)	57	12,44 (6,911)	54	9,33 (9,671)	9,08 (1,358)	8,87 (5,59, 12,14)	**< 0,0001**
	150 mg JZP-110 (N=116)	115	12,54 (7,177)	105	11,14 (10,212)	10,96 (0,973)	10,74 (8,05, 13,44)	**< 0,0001**
End-punkt	**Behandlung**	**Probanden mit Verbesserung***				**Differenz zu Placebo**		
		n	**Ja, n (%)**			**% (95 % KI)**		**p-Wert**
PGIc	Placebo (N=114)	114	56 (49,1)					
	37,5 mg JZP-110 (N=56)	56	31 (55,4)			6,2 (-9,69, 22,16)		0,4447
	75 mg JZP-110 (N=58)	58	42 (72,4)			23,3 (8,58, 38,01)		**0,0035**
	150 mg JZP-110 (N=116)	116	104 (89,7)			40,5 (29,81, 51,25)		**< 0,0001**

ESS = Epworth Sleepiness Scale; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; LSM = Least Squares Mean; Unterschied gegenüber Placebo = LSM-Differenz zwischen der Veränderung gegenüber Baseline von JZP-110 vs. Placebo. Die MWT-Ergebnisse stammen von den ersten 4 MWT-Versuchen; eine positive Veränderung gegenüber Baseline stellt eine Verbesserung der Schlaflatenzzeit dar. Auf der ESS stellt eine negative Veränderung gegenüber Baseline eine Besserung der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages dar.

*Der Prozentsatz von Patienten mit einer Verbesserung des PGIc umfasst die Patienten, die sehr deutliche, deutliche und minimale Besserungen meldeten.

Morbidität

In Unterschied zu den Ergebnissen aus der Teilpopulation der Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie, zeigt sich im primären Endpunkt ESS-Gesamtscore zu Woche 12 in allen JZP-110 Dosisgruppen eine signifikante Verbesserung im ESS-Score im Vergleich zu Placebo. In allen JZP-110 Behandlungsgruppen wird zu Woche 12 im Mittel ein ESS-Score ≥ 10 Punkten erreicht mit 9,7 (SD 5,29) mit 37,5 mg JZP-110, 10,0 (SD 5,23) mit 75 mg JZP-110 und 7,5 (SD 4,67) mit 150 mg JZP-110, während unter Behandlung mit Placebo ein Wert von im Mittel 12,2 (SD 4,54) erzielt wird. Die LSM-Differenz vs. Placebo ist jeweils signifikant und beträgt mit 37,5 mg JZP-110 -1,9 Punkte (95 % KI -3,4, -0,3, p = 0,0161), mit 75 mg JZP-110 -1,7 Punkte (95 % KI -3,2, -0,2, p = 0,0233) und mit 150 mg JZP-110 -4,5 Punkte (95 % KI -5,7, -3,2, p < 0,0001).

In der Responderanalyse mit der klinisch relevanten 15 % Schwelle wird eine signifikante und damit klinisch relevante Verbesserung in den Dosisgruppen 37,5 mg und 150 mg JZP-110 im Vergleich zu Placebo zu Woche 12 erzielt. Das rRR ist mit 0,71 (95 % KI 0,51, 0,97; p = 0,0389) in der 37,5 mg JZP-110 Gruppe und rRR = 0,49 (95 % KI 0,39, 0,63, p < 0,0001) in der 150 mg JZP-110 Gruppe signifikant zugunsten von JZP-110 verschoben.

Die Responderanalyse mit dem Schwellenwert ESS ≤ 10 Punkte zeigt für alle Dosisgruppen im Vergleich zu Placebo einen signifikant höheren Anteil an Probanden (p < 0,05), die zu Woche 12 einen ESS ≤ 10 Punkte und damit einen Normalwert erreichen.

Im Endpunkt PGIc wird für die 75 mg JZP-110 Dosisgruppe und die 150 mg JZP-110 Dosisgruppe im Vergleich zu Placebo ein signifikant höherer Anteil (p < 0,005) an Probanden mit mindestens minimaler Verbesserung im PGIc zu Woche 12 berichtet.

Lebensqualität

In der schlafbezogenen Lebensqualität, gemessen mittels FOSQ-10, ergibt sich für alle JZP-110 Dosisgruppen zu Woche 12 eine Verbesserung um mehr als die MCID von 1,8 Punkten. Daher ist eine klinisch relevante Verbesserung aus diesem Endpunkt ableitbar

Im Einklang dazu ergeben sich auch im Endpunkt SF-36v2 signifikante Verbesserungen (p < 0,05) sowohl in den Composite Scores MCS und PCS als auch in den Einzeldomänen physiologische Rollenfunktion, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit und emotionale Rollenfunktion in der Dosisgruppe 150 mg JZP-110 im Vergleich zu Placebo zu Woche 12. Für die 75 mg JZP-110 Dosisgruppe ist ebenso eine signifikante Verbesserung vs. Placebo zu Woche 12 in der Domäne physiologische Rollenfunktion zu verzeichnen. In der Gesamtschau ergibt sich auch ein Trend der Verbesserung unter 37,5 mg JZP-110 und damit insgesamt ein dosisabhängiger Effekt der Behandlung mit Solriamfetol auf die HRQoL.

Sicherheit

Insgesamt zeigt sich anhand der Gesamtpopulation der Studie 14-003 eine gute Verträglichkeit und Sicherheit von Solriamfetol. Das Relative Risiko für ein UE war mit Solriamfetol zwar zugunsten der Verumgruppe verschoben, die meisten UEs waren aber von mildem oder moderatem Schweregrad. Bei der Betrachtung nach Schweregrad ergibt sich unter 150 mg JZP-110 bei den mildem UEs ein signifikanter Unterschied zuungunsten der Verumgruppe mit RR = 0,69 (95 % KI 0,49, 0,98). Das RR liegt mit dem 95 % KI aber oberhalb der Schwelle von 0,9 für einen relevanten Effekt.

Nur wenige Probanden mussten die Studie abbrechen (14 Probanden). Häufig auftretende UEs (≥ 10 % in einem Behandlungsarm) wurden im SOK gastrointestinale Erkrankungen, Infektionen und parasitäre Erkrankungen und Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes gemeldet. Das RR war bei den SOKs Infektionen und parasitäre Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes zwar unter der höchsten Dosis JZP-110 zuungunsten der Verumgruppe verschoben, es trat aber kein bestimmtes Ereignis signifikant häufiger unter JZP-110 Behandlung in diesem SOKs auf. Die Betrachtung nach PT ergab ein häufiges Auftreten der UEs (≥ 10 %) Kopfschmerzen und Übelkeit. Das UE Übelkeit trat dosisabhängig häufiger unter JZP-110 auf, das RR war aber im Vergleich zu Placebo nicht signifikant schlechter. Eine erhöhtes RR war für das UE Kopfschmerzen im Vergleich von JZP-110 vs. Placebo ebenso nicht festzustellen.

Die Auswertung der UEs von besonderem Interesse zeigt, dass hinsichtlich der kardiovaskulären Ereignisse zwar ein erhöhtes RR in der Behandlungsgruppe JZP-110 37,5 mg und 150 mg im Vergleich zu Placebo festzustellen ist, bei Betrachtung nach PT, aber in keinem Fall das 95 % Konfidenzintervall die relevante Schwelle von 0,9 für die Einstufung als Schaden übertrat. Zudem waren die meisten Ereignisse von mildem oder moderatem Schweregrad.

Tabelle 4-141: Ergänzende Darstellung weiterer Ergebnisse aus den Kategorien Lebensqualität und Sicherheit der Gesamtpopulation aus der Studie 14-003

Domäne **Patientenrelevanter Endpunkt**	**37,5 mg JZP-110 vs. Placebo**	**75 mg JZP-110 vs. Placebo**	**150 mg JZP-110 vs. Placebo**
	Effektschätzer (95 % KI)		
Lebensqualität			
FOSQ-10	MD = 0,26 (-0,55, 1,08) p = 0,5261	MD = 0,75 (-0,04, 1,55) p = 0,0638	MD = **1,22** **(0,57, 1,88)** **p = 0,0003**
SF-36			
Domäne Physiologische Rollenfunktion	LSM = 1,68 (-0,77, 4,12) p = 0,1780	LSM = 3,07 (0,70, 5,44) **p = 0,0111**	LSM = 3,42 (1,47, 5,36) **p = 0,0006**
Domäne Allgemeine Gesundheits-wahrnehmung	LSM = 0,34 (-1,77, 2,45) p = 0,7498	LSM = 1,33 (-0,72, 3,37) p = 0,2027	LSM = 2,06 (0,38, 3,74) **p = 0,0164**
Domäne Vitalität	LSM = 1,41 (-1,47, 4,28) p = 0,3361	LSM = 2,74 (-0,05, 5,53) p = 0,0541	LSM = 4,01 (1,72, 6,30) **p = 0,0006**
Domäne soziale Funktionsfähigkeit	LSM = 0,87 (-1,62, 3,36) p = 0,4940	LSM = 1,64 (-0,77, 4,06) p = 0,1812	LSM = 2,90 (0,91, 4,88) **p = 0,0044**
Domäne emotionale Rollenfunktion	LSM = 1,52 (-0,98, 4,02) p = 0,2338	LSM = 1,02 (-1,40, 3,44) p = 0,4087	LSM = 2,28 (0,28, 4,28) **p = 0,0252**
PCS	LSM = 0,21 (-1,87, 2,28) p = 0,8450	LSM = 0,56 (-1,45, 2,56) p = 0,5867	LSM = 2,07 0,42, 3,72) **p = 0,0140**
MCS	LSM = 1,60 (-0,80, 4,00) p = 0,1904	LSM = 1,89 (-0,43, 4,22) p = 0,1097	LSM = 2,05 (0,14, 3,96) **p = 0,0354**
Sicherheit			
Gesamtrate TEAEs	RR = 0,7509 (0,5734, 0,9832) p = 0,0548	RR = 0,9899 (0,7202, 1,3607) p = 1,0000	**RR = 0,6752** **(0,5417, 0,8417)** **p = 0,0004**
TEAE nach Schweregrad			
Mild	RR = 0,7976 (0,5201, 1,2231) p = 0,3121	RR = 0,9872 (0,6211, 1,5689) p = 1,0000	RR = 0,6940 (0,4930, 0,9769) **p = 0,0428**

Moderat	RR = 0,6374 (0,3326, 1,2213) p = 0,2025	RR = 0,8857 (0,4319, 1,8164) p = 0,8266	RR = 0,5969 (0,3458, 1,0305) p = 0,0690
Schwer	RR = 0,9748 (0,1838, 5,1685) p = 1,0000	RR = 2,0840 (0,2380, 18,2470) p = 0,6618	RR = 0,9832 (0,2518, 3,8392) p = 1,0000
Abbruch wegen TEAE	RR = 0,6499 (0,1504, 2,8086) p = 0,6848	RR = 1,0420 (0,1963, 5,5320) p = 1,0000	RR = 0,7866 (0,2166, 2,8568) p = 0,7475
SUEs	RR = 0,4874 (0,0704, 3,3736) p = 0,5982	RR = 2,6151 (0,1275, 53,6348) p = 0,5471	RR = 1,9664 (0,1807, 21,3927) p = 1,0000
Fatale UEs	NB	NB	NB

ESS = Epworth Sleepiness Scale; FOSQ-10 = Functional Outcomes of Sleep Questionnaire; LSM = Least Squares Mean; MD = Mittlere Differenz; NB = Nicht berichtet; PGIc = Patient Global Impression of change; RR = Relatives Risiko; SF-36 = Short Form 36 Questionnaire; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE = Treatment-emergent adverse event; UE = Unerwünschtes Ereignis
Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Zusammenfassend ist aus der vorliegenden Evidenz aus der RCT 14-003 der Nutzen und Zusatznutzen von Solriamfetol hinsichtlich der Behandlung der EDS bei OSA compliant zur OSA-Primärtherapie aus Sicht von Jazz Pharmaceuticals belegt und die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol über die Studie 14 005 gezeigt. Ein geringer Zusatznutzen ergibt sich aus der klinisch relevanten Verbesserung der ESS in der Dosisgruppe 37,5 mg JZP-110. Zudem ist aus der signifikanten Verbesserung der Schlaflatenzzeit, gemessen mittels MWT, ein geringer Zusatznutzen abzuleiten. Die höheren Dosierungen legen einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Patienten nahe. Die Analyse der UEs ergibt weder ein Schaden noch Zusatznutzen aller zugelassenen Dosierungen Solriamfetol in der Kategorie Nebenwirkungen und bestätigt das gute Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil der Behandlung mit Solriamfetol. In der Gesamtschau ist ein geringer Zusatznutzen für Solriamfetol abzuleiten, wenn nur die 37,5 mg Dosierung zur Bewertung von Solriamfetol herangezogen wird.

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 4-142: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), deren übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS – Excessive Daytime Sleepiness) durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Therapie (CPAP, continuous positive airway pressure), nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte	Gering[a]
[a] Ableitung des Ausmaß des Zusatznutzen aus den Ergebnissen der 37,5 mg JZP-110 Dosis. Bei Betrachtung der höheren Dosis von 150 mg würde sich ein beträchtlicher Zusatznutzen ergeben.	

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.

Nicht zutreffend.

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 153 OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie ein, die an einer der Vorläuferstudien (u. a. 14-003, 14-004) teilgenommen hatten. Damit liegen Daten zur Langzeitwirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol in der gesamten Studienpopulation vor, welche die Evidenz aus der 12-wöchigen Studie 14-003 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 während des Tages in Verbindung mit OSA zu gewährleisten.

Aus Sicht von Jazz Pharmaceuticals werden mit der Studie 14-005 wichtige Daten zur langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol präsentiert, die eine umfassende Bewertung hinsichtlich des Nutzens und Zusatznutzens ermöglichen.

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 2005[18], Molenberghs 2010[19]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[20]) 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

[18] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[19] 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.
[20] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[21]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. IQWiG, Allgemeine Methoden Version 6.0 URL: https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html, [Aufgerufen am: 19.04.2021]. 2020

2. Jazz Pharmaceuticals, Clinical Study Report 14-003 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).[Aufgerufen am: 19.04.2021]. 2017

[21] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

3. European Medicines Agency, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Sunosi mit Stand 27. September 2021. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sunosi-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 29.09.2021]. 2021

4. Fietze, I., Blum, H.-C., Grüger, H., Käßner, F., Maurer, J. T. et al. Diagnostik und Therapie der residualen Tagesschläfrigkeit bei Patienten mit therapierter obstruktiver Schlafapnoe. Somnologie 2021; 25(2): 99-109.

5. Epstein, L. J., Kristo, D., Strollo, P. J., Jr., Friedman, N., Malhotra, A. et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. J Clin Sleep Med 2009; 5(3): 263-76.

6. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung, S3-Leitlinie Nichterholsamer Schlaf/Schlafstörungen– Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/063-001l_S3_SBAS_2017-08_2_verlaengert_und_Hinweis_Teil-Aktualisierung_2020-07.pdf, [Aufgerufen am: 21.05.2021]. 2017

7. 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: 19.04.2021]. 2018

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. Weaver, T. E., Menno, D. M., Bron, M., Crosby, R. D., Morris, S. et al. Determination of thresholds for minimally important difference and clinically important response on the functional outcomes of sleep questionnaire short version in adults with narcolepsy or obstructive sleep apnea. Sleep Breath 2021.

12. Lurie, A. Obstructive sleep apnea in adults: epidemiology, clinical presentation, and treatment options. Adv Cardiol 2011; 46: 1-42.

13. Koehler, U., Apelt, S., Augsten, M., Dette, F., Jerrentrup, L. et al. Tagesschläfrigkeit bei obstruktiver Schlafapnoe (OSA) – pathogenetische Faktoren. Pneumologie 2011; 65(03): 137-142.

14. American Academy of Sleep Medicine, International classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and coding manual. [Aufgerufen am: 05.03.2019]. 2001

15. IQWiG, Obstruktive Schlafapnoe URL: https://www.gesundheitsinformation.de/obstruktive-schlafapnoe.html, [Aufgerufen am: 07.01.2021]. 2015

16. Brostrom, A., Johansson, P., Stromberg, A., Albers, J., Martensson, J. et al. Obstructive sleep apnoea syndrome--patients' perceptions of their sleep and its effects on their life situation. J Adv Nurs 2007; 57(3): 318-27.

17. Stepnowsky, C., Sarmiento, K. F., Bujanover, S., Villa, K. F., Li, V. W. et al. Comorbidities, Health-Related Quality of Life, and Work Productivity Among People With Obstructive Sleep Apnea With Excessive Sleepiness: Findings From the 2016 US National Health and Wellness Survey. J Clin Sleep Med 2019; 15(2): 235-243.

18. Sateia, M. J., Buysse, D. J., Krystal, A. D., Neubauer, D. N., Heald, J. L. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. J Clin Sleep Med 2017; 13(2): 307-349.

19. Zucconi, M., Ferri, R. ESRS - Sleep Medicine Textbook Chapter B1. Assessment of sleep disorders and diagnostic procedures2014: 95-109.

20. Bratton, D. J., Gaisl, T., Schlatzer, C., Kohler, M. Comparison of the effects of continuous positive airway pressure and mandibular advancement devices on sleepiness in patients with obstructive sleep apnoea: a network meta-analysis. Lancet Respir Med 2015; 3(11): 869-78.

21. Giles, T. L., Lasserson, T. J., Smith, B. H., White, J., Wright, J. et al. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. Cochrane Database Syst Rev 2006(3): CD001106.

22. Kushida, C. A., Littner, M. R., Hirshkowitz, M., Morgenthaler, T. I., Alessi, C. A. et al. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. Sleep 2006; 29(3): 375-80.

23. McDaid, C., Griffin, S., Weatherly, H., Duree, K., van der Burgt, M. et al. Continuous positive airway pressure devices for the treatment of obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome: a systematic review and economic analysis. Health Technol Assess 2009; 13(4): iii-iv, xi-xiv, 1-119, 143-274.

24. 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

25. Patel, S. R., White, D. P., Malhotra, A., Stanchina, M. L., Ayas, N. T. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. Arch Intern Med 2003; 163(5): 565-71.

26. Antic, N. A., Buchan, C., Esterman, A., Hensley, M., Naughton, M. T. et al. A randomized controlled trial of nurse-led care for symptomatic moderate-severe obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 2009; 179(6): 501-8.

27. Bausmer, U., Gouveris, H., Selivanova, O., Goepel, B., Mann, W. Correlation of the Epworth Sleepiness Scale with respiratory sleep parameters in patients with sleep-related breathing disorders and upper airway pathology. Eur Arch Otorhinolaryngol 2010; 267(10): 1645-8.

28. Budhiraja, R., Kushida, C. A., Nichols, D. A., Walsh, J. K., Simon, R. D. et al. Predictors of sleepiness in obstructive sleep apnoea at baseline and after 6 months of continuous positive airway pressure therapy. Eur Respir J 2017; 50(5).

29. Gasa, M., Tamisier, R., Launois, S. H., Sapene, M., Martin, F. et al. Residual sleepiness in sleep apnea patients treated by continuous positive airway pressure. J Sleep Res 2013; 22(4): 389-97.

30. Weaver, T. E., Maislin, G., Dinges, D. F., Bloxham, T., George, C. F. P. et al. Relationship Between Hours of CPAP Use and Achieving Normal Levels of Sleepiness and Daily Functioning. Sleep 2007; 30(6): 711-719.

31. Pépin, J. L., Viot-Blanc, V., Escourrou, P., Racineux, J. L., Sapene, M. et al. Prevalence of residual excessive sleepiness in CPAP-treated sleep apnoea patients: the French multicentre study. Eur Respir J 2009; 33(5): 1062-7.

32. Launois, S. H., Tamisier, R., Lévy, P., Pépin, J. L. On treatment but still sleepy: cause and management of residual sleepiness in obstructive sleep apnea. Curr Opin Pulm Med 2013; 19(6): 601-8.

33. Vernet, C., Redolfi, S., Attali, V., Konofal, E., Brion, A. et al. Residual sleepiness in obstructive sleep apnoea: phenotype and related symptoms. Eur Respir J 2011; 38(1): 98-105.

34. Werli, K. S., Otuyama, L. J., Bertolucci, P. H., Rizzi, C. F., Guilleminault, C. et al. Neurocognitive function in patients with residual excessive sleepiness from obstructive sleep apnea: a prospective, controlled study. Sleep medicine 2016; 26: 6-11.

35. Rosenberg, R., Schweitzer, P. K., Steier, J., Pepin, J. L. Residual excessive daytime sleepiness in patients treated for obstructive sleep apnea: guidance for assessment, diagnosis, and management. Postgrad Med 2021: 1-12.

36. Mulgrew, A. T., Ryan, C. F., Fleetham, J. A., Cheema, R., Fox, N. et al. The impact of obstructive sleep apnea and daytime sleepiness on work limitation. Sleep Med 2007; 9(1): 42-53.

37. Waldman, L. T., Parthasarathy, S., Villa, K. F., Bron, M., Bujanover, S. et al. Understanding the burden of illness of excessive daytime sleepiness associated with obstructive sleep apnea: a qualitative study. Health Qual Life Outcomes 2020; 18(1): 128.

38. Leger, D., Stepnowsky, C. The economic and societal burden of excessive daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. Sleep Med Rev 2020; 51: 101275.

39. Goncalves, M. A., Paiva, T., Ramos, E., Guilleminault, C. Obstructive sleep apnea syndrome, sleepiness, and quality of life. Chest 2004; 125(6): 2091-6.

40. McNicholas, W. T. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. Proc Am Thorac Soc 2008; 5(2): 154-60.

41. Somers, V. K., White, D. P., Amin, R., Abraham, W. T., Costa, F. et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/american College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood

Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). Circulation 2008; 118(10): 1080-111.

42. Garbarino, S., Guglielmi, O., Sanna, A., Mancardi, G. L., Magnavita, N. Risk of Occupational Accidents in Workers with Obstructive Sleep Apnea: Systematic Review and Meta-analysis. Sleep 2016; 39(6): 1211-8.

43. 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

44. Gemeinsamer Bundesausschuss, Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-293, Solriamfetol zur Behandlung der exzessiven Tagesschläfrigkeit bei Erwachsenen mit Narkolepsie und bei Erwachsenen mit onstruktiver Schlafapnoe[Aufgerufen am: 28.04.2020]. 2020

45. 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.

46. EMA, Guideline on medicinal products for the treatment of insomnia. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-medicinal-products-treatment-insomnia_en.pdf, [Aufgerufen am: 27.07.2021]. 2011

47. Pépin, J. L., Georgiev, O., Tiholov, R., Attali, V., Verbraecken, J. et al. Pitolisant for Residual Excessive Daytime Sleepiness in OSA Patients Adhering to CPAP: A Randomized Trial. Chest 2021; 159(4): 1598-1609.

48. Roth, T., White, D., Schmidt-Nowara, W., Wesnes, K. A., Niebler, G. et al. Effects of armodafinil in the treatment of residual excessive sleepiness associated with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: a 12-week, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study in nCPAP-adherent adults. Clin Ther 2006; 28(5): 689-706.

49. Schwartz, J. R. Modafinil in the treatment of excessive sleepiness. Drug Des Devel Ther 2009; 2: 71-85.

50. Johns, M. Rethinking the assessment of sleepiness. Sleep Med Rev 1998; 2(1): 3-15.

51. Johns, M. W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep 1991; 14(6): 540-5.

52. Johns, M., Hocking, B. Daytime sleepiness and sleep habits of Australian workers. Sleep 1997; 20(10): 844-9.

53. 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.

54. Gemeinsamer Bundesausschuss, Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): Unterkieferprotrusionsschiene bei obstruktiver Schlafapnoe. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7084/2020-11-20_MVV-RL_Unterkieferprotrusionsschiene-OSA_TrG.pdf, [Aufgerufen am: 12.04.2021]. 2020

55. Gemeinsamer Bundesausschuss, Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Solriamfetol (Narkolepsie mit und ohne Kataplexie). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4533/2020-11-05_AM-RL-XII_Solriamfetol_D-548_BAnz.pdf, [Aufgerufen am: 29.06.2021]. 2020

56. Rodenbeck, A. Manual der American Academy of Sleep Medicine. Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin 2013; 17(2): 122-130.

57. Broderick, J. E., Junghaenel, D. U., Schneider, S., Pilosi, J. J., Stone, A. A. Pittsburgh and Epworth sleep scale items: accuracy of ratings across different reporting periods. Behav Sleep Med 2013; 11(3): 173-88.

58. European Medicines Agency, Assessment report Sunosi; Procedure No. EMEA/H/C/004893/0000. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sunosi-epar-public-assessment-report_en.pdf, [Aufgerufen am: 19.04.2021]. 2019

59. Sateia, M. J. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. Chest 2014; 146(5): 1387-1394.

60. 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.

61. 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.

62. Weaver, T. E., Mathias, S. D., Crosby, R. D., Bron, M., Bujanover, S. et al. Relationship between sleep efficacy endpoints and measures of functional status and health-related quality of life in participants with narcolepsy or obstructive sleep apnea treated for excessive daytime sleepiness. J Sleep Res 2020: e13210.

63. 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.

64. 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.

65. 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.

66. 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.

67. 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.

68. 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.

69. Jenkinson, C., Stradling, J., Petersen, S. How should we evaluate health status? A comparison of three methods in patients presenting with obstructive sleep apnoea. Qual Life Res 1998; 7(2): 95-100.

70. EuroQoL, EQ-5D-5L User Guide Version 5. URL: https://euroqol.org/wp-content/uploads/2019/09/EQ-5D-5L-English-User-Guide_version-3.0-Sept-2019-secured.pdf, [Aufgerufen am: 07.10.2019]. 2019

71. 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.

72. 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.

73. Rabin, R., de Charro, F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med 2001; 33(5): 337-43.

74. Saaresranta, T., Hedner, J., Bonsignore, M. R., Riha, R. L., McNicholas, W. T. et al. Clinical Phenotypes and Comorbidity in European Sleep Apnoea Patients. PLoS One 2016; 11(10): e0163439.

75. Fietze, I., Laharnar, N., Obst, A., Ewert, R., Felix, S. B. et al. Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences – Results of SHIP-Trend. Journal of Sleep Research 2019; 28(5): e12770.

76. European Medicines Agency (EMA). , ICH Topic E 7. Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. Note for Guidance on Studies in Support of Special Populations: Geriatrics (CPMP/ICH/379/95): Stand: 03.1994. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-7-studies-support-special-populations-geriatrics-step-5_en.pdf, [Aufgerufen am: 28.06.2021].

77. European Medicines Agency (EMA). Committee for Human Medicinal Products (CPMP). , Adequacy of guidance on the Elderly regarding Medicinal Products for human use: Stand: 12.2006. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adequacy-guidance-elderly-regarding-medicinal-products-human-use_en.pdf, [Aufgerufen am: 28.06.2021].

78. The International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). , Final Concept Paper. E7(R1): Studies in Support of Special Populations: Geriatrics: Stand: 23.10.2008. . URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E7_Q%26As_Concept_Paper.pdf, [Aufgerufen am: 28.06.2021].

79. , Johns, M. About the ESS. URL: https://epworthsleepinessscale.com/about-the-ess/, [Aufgerufen am: 28.06.2021]. 2021

80. Rosenberg, R., Baladi, M., 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 apnea. Journal of clinical sleep medicine 2020.

81. Schweitzer, P. K., Mayer, G., Rosenberg, R., Malhotra, A., Zammit, G. K. et al. Randomized Controlled Trial of Solriamfetol for Excessive Daytime Sleepiness in OSA: An Analysis of Subgroups Adherent or Nonadherent to OSA Treatment. Chest 2021.

82. Schweitzer, P. K., Rosenberg, R., Zammit, G. K., Gotfried, M., Chen, D. et al. Solriamfetol for Excessive Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea (TONES 3). A Randomized Controlled Trial. Am J Respir Crit Care Med 2019; 199(11): 1421-1431.

83. Weaver, T. E., Drake, C. L., Benes, H., Stern, T., Maynard, J. et al. Effects of Solriamfetol on Quality of Life Measures From a 12-Week Phase 3 Randomized Trial. Annals of the american thoracic society 2020.

84. Weaver, T. E., Mathias, S. D., Crosby, R. D., Bron, M., Bujanover, S. et al. Relationship between sleep efficacy endpoints and measures of functional status and health-related quality of life in participants with narcolepsy or obstructive sleep apnea treated for excessive daytime sleepiness. Journal of sleep research 2020.

85. Jazz Pharmaceuticals Inc; WHO ICTRP, 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. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005514-31-NL. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01851341/full, [Aufgerufen am: 04.08.2021]. 2015

86. Jazz Pharmaceuticals Inc; clinicaltrials.gov, "Twelve-week Study of the Safety and Efficacy of JZP-110 in the Treatment of Excessive Sleepiness in OSA". https://clinicaltrials.gov/show/NCT02348606. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01551768/full, [Aufgerufen am: 04.08.2021]. 2015

87. Jazz Pharmaceuticals; ClinicalTrials.gov, "Twelve-week Study of the Safety and Efficacy of JZP-110 in the Treatment of Excessive Sleepiness in OSA". URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02348606, [Aufgerufen am: 04.08.2021]. 2015

88. Jazz, Pharmaceuticals Inc; EU-CTR, 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 Treat. URL:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005514-31, [Aufgerufen am: 04.08.2021]. 2015

89. Jazz, Pharmaceuticals Inc; WHO ICTRP, "Twelve-week Study of the Safety and Efficacy of JZP-110 in the Treatment of Excessive Sleepiness in OSA". NCT02348606. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02348606, [Aufgerufen am: 26.08.2021]. 2015

90. Jazz, Pharmaceuticals Inc; WHO ICTRP, 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. EUCTR2014-005514-31-DE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005514-31, [Aufgerufen am: 26.08.2021]. 2015

91. 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 Obstructive Sleep Apnea (OSA). 2014-005514-31. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html, [Aufgerufen am: 04.08.2021]. 2014

92. 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 2020; 43(2).

93. Schweitzer, P. K., Strohl, K. P., Mayer, G., Rosenberg, R., Chandler, P. et al. Effects of solriamfetol in a long-term trial of participants with obstructive sleep apnea who are adherent or nonadherent to airway therapy. J Clin Sleep Med 2021; 17(4): 659-668.

94. 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.

95. Jazz Pharmaceuticals; ClinicalTrials.gov, "A Long-Term Safety Study of JZP-110 in the Treatment of Excessive Sleepiness in Subjects With Narcolepsy or OSA". URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02348632, [Aufgerufen am: 04.08.2021]. 2015

96. Jazz, Pharmaceuticals Inc; EU-CTR, 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 Obstruct. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005489-31, [Aufgerufen am: 04.08.2021]. 2015

97. 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. 2014-005489-31. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html, [Aufgerufen am: 04.08.2021]. 2014

98. Jazz, Pharmaceuticals Inc; WHO ICTRP, "A Long-Term Safety Study of JZP-110 in the Treatment of Excessive Sleepiness in Subjects With Narcolepsy or OSA". NCT02348632. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02348632, [Aufgerufen am: 26.08.2021]. 2015

99. Jazz, Pharmaceuticals Inc; WHO ICTRP, A long term clinical trial undertaken around the world in adult patients to treat Excessive Sleepiness in Subjects with Narcolepsy or Obstructive Sleep Apnea. EUCTR2014-005489-31-FI. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005489-31, [Aufgerufen am: 26.08.2021]. 2015

100. Weaver, T., Pepin, J., Schwabm, R., Shapiro, C., Hedner, J. et al. Long-term effects of solriamfetol on quality of life and work productivity in participants with excessive daytime sleepiness associated with narcolepsy or obstructive sleep apnea. Journal of Clinical Sleep Medicine 2021.

101. Jazz Pharmaceuticals, Statistical Analysis Plan 14-003 - 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); Final Version 25 January 2017[Aufgerufen am: 20.04.2021]. 2017

102. Jazz Pharmaceuticals Inc., Statistical Analysis Plan 14-005 - A Long-Term Safety and Maintenance of Efficacy Study of JZP-110 [(R)-2-Amino-3-Phenylpropylcarbamate Hydrochloride] in the Treatment of Excessive Sleepiness in Subjects with Narcolepsy or Obstructive Sleep Apnea.[Aufgerufen am: 11.02.2020]. 2017

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[22]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[22] 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	04.08.2021
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")))	54
2	MESH.EXACT("Sleep apnea, obstructive")	22.273
3	ti,ab(Sleep Apn*) AND ti,ab(obstructive OR Hypopnea OR Upper Airway Resistance*)	33.733
4	ti,ab(OSAHS) OR ti,ab(OSAS) OR ti,ab(OSA)	5.988
5	#2 OR #3 OR #4	37.451
6	(DTYPE("randomized controlled trial"))	540.865
7	(ti,ab(randomised OR randomized))	681.530
8	MESH.EXACT("Placebos") OR ti,ab(placebo*)	240.322
9	MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("Humans")	4.869.585
10	#6 OR #7 OR #8	964.115
11	#10 NOT #9	919.777
12	#1 AND #5	27
13	#12 AND #11	17

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	ProQuest Dialog
Datum der Suche	04.08.2021
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")))	168
2	ti,ab(Sleep Apn*) AND ti,ab(obstructive OR Hypopnea OR Upper Airway Resistance*)	57.635
3	ti,ab(OSAHS) OR ti,ab(OSAS) OR ti,ab(OSA)	39.752
4	EMB.EXACT.EXPLODE("sleep disordered breathing")	60.089
5	#2 OR #3 OR #4	84.293
6	#1 AND #5	99
7	(pub(random*) OR ab(random*) OR ti(random*))	1.702.716
8	(pub(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*) OR ti(double NEAR/1 blind*))	227.838
9	ti,ab(placebo*) OR EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	488.749
10	#7 OR #8 OR #9	1.977.697
11	#6 AND #10	74
12	EMBASE AND MEDLINE*	75*

* Duplikate aus MEDLINE und EMBASE wurden in diesem Suchschritt automatisch entfernt.

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Cochrane Library
Datum der Suche	04.08.2021
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Sleep Apnea, Obstructive] explode all trees	2.084
2	(sleep NEXT apn*):ti,ab,kw AND (obstructive OR hypopnea OR upper next airway resistance*):ti,ab,kw	6.068
3	(OSAS or OSA or OSAHS):ti,ab,kw	4.159
4	(Solriamfetol OR sunosi OR JZP-110 OR ADX-N05 OR r 2 amino 3 phenylpropylcarbamate hydrochloride):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	118
5	#1 OR #2 OR #3	6.634
6	#4 AND #5	72

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank 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, Basic Search
Datum der Suche	04.08.2021
Suchstrategie	(Obstructive Sleep Apnea) [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[1] https://trialsearch.who.int/[2]
Datum der Suche	04.08.2021[1] / 26.08.2021[2]
Suchstrategie	(Obstructive Sleep Apnea) [Condition] AND (Solriamfetol OR Sunosi OR JZP-110 OR ADX-N05) [Intervention] AND ALL [Recruitment Status]
Treffer	**16 Treffer für 9 Studien[2]**
[1]Portal nicht verfügbar zum Suchdatum; [2] Erneute Recherche auf neuem Server	

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	04.08.2021
Suchstrategie	(Obstructive Sleep Apnea) AND (Solriamfetol OR Sunosi OR JZP-110 OR ADX-N05)
Treffer	**5**

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-143: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) – RCT

Nr.	Publikation	Ausschluss-grund
1	Benes, H., Thein, S. G., Andry, J. M., Sr., Hudson, J. D., Villa, K. F. et al. A phase 3, randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, 12-week study of the safety and efficacy of JZP-110 in the treatment of excessive sleepiness in patients with obstructive sleep apnea: SF-36 and EQ-5d-5l measures. Sleep 2017; 40: A237	A7 - Publikationstyp
2	Bogan, R., Feldman, N. T., Stern, T., Villa, K. F., Chen, D. et al. Function and work productivity measures in a phase 3, randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, 12-week study of the safety and efficacy of JZP-110 for the treatment of excessive sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. Sleep 2017; 40: A236-.	A7 - Publikationstyp
3	Drake, C., Bogan, R., Benes, H., Stern, T., Villa, K. F. et al. Function, work productivity, and quality of life measures in a phase 3, randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, 12-week study of the safety and efficacy of solriamfetol (JZP-110) for the treatment of excessive sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. Sleep medicine 2017; 40: e81-e82.	A7 - Publikationstyp
4	Mathias, S. D., Crosby, R. D., Drake, C., Bron, M., Bujanover, S. et al. Relationship between efficacy endpoints and measures of functional status and health-related quality of life (HRQoL) in obstructive sleep apnea patients treated for excessive sleepiness. Journal of Sleep Research 2018; 27: 300-301.	A7 - Publikationstyp
5	Mayer, G., Schweitzer, P. K., Rosenberg, R., Malhotra, A., Zammit, G. K. et al. Effects of solriamfetol on primary OSA therapy use in a 12-week phase 3 trial. Journal of sleep research 2018; 27: 181-.	A7 - Publikationstyp
6	Nct Solriamfetol's Effect on Cognitive Health in Apnea Participants During a Randomized Placebo-controlled Study. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04789174 2021.	A6 - Studiendauer
7	Rosenberg, R., Babson, K., Menno, D., Morris, S., Baladi, M. et al. Epworth sleepiness scale test-retest reliability analysis in solriamfetol studies. Sleep 2020; 43(SUPPL 1): A285-A286.	A4 - Endpunkte
8	Rosenberg, R., Baladi, M., Bron, M. Clinically relevant effects of solriamfetol on excessive daytime sleepiness: a posthoc analysis of the magnitude of change in clinical trials in adults with narcolepsy or obstructive sleep apnea. Journal of	A4 - Endpunkte

	clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine 2021; 17(4): 711-717.	
9	Schweitzer, P., Rosenberg, R., Malhotra, A., Zammit, G., Gotfried, M. H. et al. Excessive sleepiness treated with solriamfetol in a phase 3 study of participants with obstructive sleep apnea: stratification by adherence or nonadherence to primary obstructive sleep apnea therapy. American journal of respiratory and critical care medicine 2018; 197(MeetingAbstracts).	A7 - Publikationstyp
10	Schweitzer, P., Strohl, K. P., Malhotra, A., Rosenberg, R., Sangal, R. B. et al. Solriamfetol (JZP-110) in the treatment of excessive sleepiness in narcolepsy and obstructive sleep apnoea: maintenance of wakefulness test results across the day. Journal of Sleep Research 2018; 27: 179-180.	A4 - Endpunkte
11	Schweitzer, P., Strohl, K. P., Mayer, G., Rosenberg, R., Chandler, P. et al. Effects of solriamfetol in a long-term phase 3 trial: Analysis of adherence to primary obstructive sleep apnea (OSA) therapy. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2019; 199(9).	A6 - Studientyp
12	Schweitzer, P. K., Rosenberg, R., Zammit, G. K., Gotfried, M., Chen, D. et al. A phase 3, randomized, placebo-controlled, double-blind, 12-week, multicenter study of the efficacy and safety of JZP-110 for the treatment of excessive sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. Sleep 2017; 40: A237-.	A7 - Publikationstyp
13	Strohl, K., Zammit, G., Gotfried, M., Chen, D., Li, J. et al. Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind, 12-week, multicenter study of JZP-110 for the treatment of excessive sleepiness in patients with OSA. Chest 2017; 152(4): A1062-A1063.	A7 - Publikationstyp
14	Strollo, P. J., Collop, N., Pepin, J., Mayer, G., Hedner, J. et al. Cardiovascular effects during solriamfetol treatment in phase 3 trials in obstructive sleep apnea. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2020; 201(1).	A7 - Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

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/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen 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
EU-CTR	5	4	1
WHO-ICTRP	9	7	2
AMIce (PharmNet.Bund)	1	-	1
Suchportal der EMA	0	0	0
Summe	20	15	5

ClinicalTrials.gov			
Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
1	NCT02348619	"Six-week Study of the Safety and Efficacy of JZP-110 in the Treatment of Excessive Sleepiness in OSA"	A6
2	NCT02806895	Study Assessing Effects of JZP-110 on Driving Performance in the Treatment of Excessive Sleepiness in OSA	A6
3	NCT02348632	A Long-Term Safety Study of JZP-110 in the Treatment of Excessive Sleepiness in Subjects With Narcolepsy or OSA	A5
4	NCT04789174	Solriamfetol's Effect on Cognitive Health in Apnea Participants During a Randomized Placebo-controlled Study	A7
EU-CTR			
5	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 Obstructive Sleep Apnea	A4
6	EUCTR2014-005515-16	A Six-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized-Withdrawal, 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)	A4
7	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	A5
8	EUCTR2020-004243-92	Solriamfetol’s Effect on Cognitive Health in Apnea Participants During a Randomized Placebo-controlled Study (SHARP): a 5-Week Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Crossover, Multicenter Study	A7
WHO ICTRP			
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	A5
10	EUCTR2014-005515-16-FI	Treatment of excessive sleepiness in adult patients with obstructive sleep apnea; to increase the ability to stay awake throughout the day.	A4
11	NCT02348619	"Six-week Study of the Safety and Efficacy of JZP-110 in the Treatment of Excessive Sleepiness in OSA"	A4
12	NCT02348632	"A Long-Term Safety Study of JZP-110 in the Treatment of Excessive Sleepiness in Subjects With Narcolepsy or OSA"	A5
13	NCT02806895	Study Assessing Effects of JZP-110 on Driving Performance in the Treatment of Excessive Sleepiness in OSA	A6
14	NCT04789174	Solriamfetol's Effect on Cognitive Health in Apnea Participants During a Randomized Placebo-controlled Study	A7
15	NCT04789174	Solriamfetol's Effect on Cognitive Health in Apnea Participants During a Randomized Placebo-controlled Study	A7

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-144 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 4-144 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-144 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 14-003

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: • Beurteilung der Wirksamkeit von Solriamfetol, welches einmal täglich (QD) in Dosen von 37,5 mg, 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 OSA verabreicht wurde. Sekundäre Ziele: • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von täglich verabreichtem Solriamfetol in Dosen von 37,5 mg, 75 mg, 150 mg und 300 mg im Vergleich zu Placebo für bis zu 12 Wochen zur Behandlung von übermäßiger Schläfrigkeit bei Erwachsenen mit OSA. • Charakterisierung der Pharmakokinetik (PK) von Solriamfetol bei Patienten mit OSA.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	12-wöchige, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische, randomisierte, Parallelgruppen-Studie in 5 parallelen Gruppen mit Zuteilungsverhältnis 1:1:2:2:2 (37,5 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg Solriamfetol, Placebo)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das ursprüngliche Protokoll (17. Dezember 2014) wurde bezogen auf alle Studienorte drei Mal geändert. In Frankreich wurde das Protokoll 6-mal geändert, inklusive des Amendments 1 und 5 Frankreich-spezifischen Amendments. Die Länder-spezifischen Änderungen in Frankreich wurden implementiert, um die Anforderungen der französischen National-Agentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte und der lokalen Independent Ethics Committee (IEC) zu erfüllen. **Protokoll Amendment 1** Das Protokoll-Amendment 1 wurde am 18. Februar 2015 vor Studienstart vervollständigt und ist daher nicht beschrieben.

		Protokoll Amendment 2 (Version 10. September 2015)
		Als Reaktion auf das Feedback der FDA wurden Änderungen an den Ein- und Ausschlusskriterien vorgenommen, um die Patientenpopulation zu erweitern.
		Einschlusskriterien:
		• Das maximale Alter wurde von 70 Jahren auf einschließlich 75 Jahre erhöht
		Ausschlusskriterien:
		• Das Ausschlusskriterium 7 wurde geändert, um Probanden mit akut instabilen Bedingungen im Vergleich zu Probanden mit klinisch signifikanten Bedingungen zu beschränken; Personen, bei denen es unwahrscheinlich war, dass sie die Studie abschließen konnten, wurden ebenfalls ausgeschlossen.
		• Das Ausschlusskriterium 12 wurde wie folgt geändert:
		  ○ Ausschluss bei Anamnese mit Myokardinfarkt und mit Revaskularisationsverfahren, wenn diese innerhalb des letzten Jahres stattgefunden haben
		  ○ Ausschluss bei Blutdruckschwellenwerten von 150/90 mmHg auf 155/95 mmHg, um chronische ventrikuläre Arrhythmien (und nicht alle klinisch bedeutsamen Arrhythmien) auszuschließen
		  ○ Ausschluss bei Angina pectoris nur bei Instabilität und bei kongestiver Herzinsuffizienz
		  ○ der Wortlaut des Ausschlusses von Herzblock 2. oder 3. Grades und klinisch bedeutsamer Herzklappenerkrankung wurde gestrichen, da diese Erkrankungen entweder bereits in diesem Kriterium ausgeschlossen oder in einem anderen Ausschlusskriterium angesprochen wurden.
		Allgemeines:
		Darüber hinaus wurden die Informationen über die Folgen der Schwangerschaft bei Lebendgeburten konsistent gemacht mit dem Pregnant Partner Informed Consent Form.
		Die Diskussion und Dokumentation der Einwilligungserklärung aus Abschnitt 7.1 (Klinischer Screening-Besuch) wurde nach Abschnitt 7 (Studienaktivitäten) verschoben, da der Prozess der informierten Zustimmung Einverständniserklärung vor dem klinischen Screening-Besuch stattfinden kann.
		Um den Standorten mehr Flexibilität bei der zeitlichen Gestaltung des Mittagessens zwischen den MWT-Studien zu ermöglichen, können die Standorte das Mittagessen direkt nach dem zweiten oder dritten Versuch des des MWT zu servieren (anstatt das Mittagessen erst nach dem zweiten Versuch servieren zu müssen).
		Es wurde ein typographischer Fehler im FOSQ-10 Instrument in Anhang 6 korrigiert. Bei Frage Nr. 6 ist für jede der fünf Antwortmöglichkeiten ein Kontrollkästchen vorhanden (der vorherige Anhang zeigte nur vier Kontrollkästchen). Die korrekte Version wurde in der Quellendokumentation verwendet (den Probanden wurden alle fünf Antwortmöglichkeiten angeboten) und daher hat sich diese Änderung nicht auf die Informationen in der klinischen Datenbank ausgewirkt.
		
		Protokoll Amendment 3 (Version 8. Februar 2016)

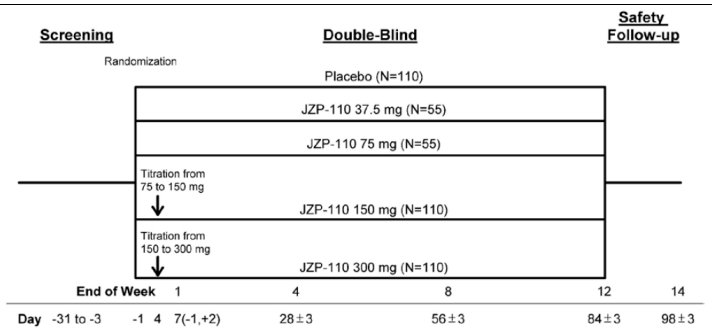
		Das Protokoll wurde zur weiteren Unterstützung der Rekrutierung einer repräsentativen Patientenpopulation geändert, um die Rekrutierungskriterien zu spezifizieren, mit den aktuellen Informationen über JZP-110 in Einklang zu stehen und das Feedback der FDA zu vorgeschlagenen statistischen Analysen einzubeziehen. **Einschlusskriterien:** • Einschlusskriterium 3 wurde geändert, um festzulegen, dass die primäre OSA-Therapie, orale Drucktherapie oder Verwendung eines Stimulators für die oberen Atemwege umfassen könnte. • Im Einschlusskriterium 4 wurde die Obergrenze des zulässigen Bereichs des BMI von <40 kg/m^2 bis <45 kg/m^2 basierend auf dem Feedback von Prüfern in den USA, die berichteten. dass der BMI-Grenzwert von 40 kg/m^2 ansonsten gesunde potenzielle Probanden ausschließt. Es wird nicht erwartet, dass diese Änderung die Probanden einem erhöhten Risiko aussetzt, da andere Kriterien (z. B. Ausschluss von Probanden mit akut instabilen medizinischen Bedingungen, unkontrolliertem Bluthochdruck, systolischem Blutdruck ≥155 mmHg oder diastolischem Blutdruck ≥95 mmHg (beim Screening oder konsistent über die Baseline-Messungen) bleiben bestehen. Adipositas ist eine gut charakterisierte Komorbidität der OSA, und diese Änderung sollte die Rekrutierung einer repräsentativen Patientenpopulation mit minimaler Änderung des Risikos der Teilnahme ermöglichen. • Im Einschlusskriterium 6 wurde die Anforderung an die mittlere Schlaf-Latenzzeit der Basislinie auf <30 Minuten geändert, weil das Kriterium von ≤20 Minuten Personen ausschloss, die ansonsten zugelassen und repräsentativ für die OSA-Population mit Tagesschläfrigkeit **Ausschlusskriterien:** • Das Ausschlusskriterium 8, das sich mit der bariatrischen Chirurgie befasste, wurde präzisiert, um festzuhalten, dass eine Vorgeschichte eines jeden Magenbypass-Verfahrens wegen seines Potenzials, die Absorption und den PK von JZP-110 zu beeinflussen, ausgeschlossen war. • Eine gründliche QT/QTc (TQT) Studie mit JZP-110 war nicht abgeschlossen, als die Studie 14-003 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 vorgeschlagenen 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).

		• Das Ausschlusskriterium 12 wurde überarbeitet, um deutlicher festzulegen, welche Arten von kongestiver Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen ausgeschlossen wurden. **Methoden:** • Die erneute Überprüfung von Probanden, die frühere Zulassungsvoraussetzungen nicht erfüllt hatten, aber wahrscheinlich die geänderten Zulassungsvoraussetzungen erfüllen würden, wurde in dem Protokoll nicht berücksichtigt. Dieses Amendment stellte klar, dass diese Personen mit Zustimmung des Medizinischen Monitors erneut untersucht werden dürfen. Ein neuer Abschnitt des Protokolls (Abschnitt 7.1.2) wurde hinzugefügt, um die Vorgehensweise bei diesen Probanden zu befolgen sind, und entsprechende Klarstellungen wurden in anderen Abschnitten, einschließlich Anhang 1. Die Probanden müssen erneut eingewilligen und die Screening-Verfahren müssen wie angegeben wiederholt werden. Für Probanden, die erneut gescreent werden, ist ein erneutes Polysomnogramm (PSG) und MWT bei Besuch 2 nicht erforderlich, wenn die Ergebnisse des vorherigen PSG und MWT die aktuellen Einschluss-/Ausschlusskriterien erfüllen. • Um eine OSA-Diagnose zu bestätigen, konnten sich Probanden, die keine dokumentierte Diagnose der OSA nach den ICSD-3-Kriterien hatten, während des Screeningzeitraums einer diagnostischen Untersuchung der OSA unterziehen, sofern sie vom Medical Monitor genehmigt wurden. • Die im Protokoll beschriebenen statistischen Analysen wurden aktualisiert, um Feedback der FDA zu den zuvor geplanten Analysen zu berücksichtigen. • Darüber hinaus 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 (Diese Änderung hatten keinen Einfluss auf die primären Wirksamkeitsanalysen); die Dauer der Zeitspanne während derer die Screening-Labore wiederholt werden konnten, wurde erweitert; weitere administrative Änderungen wurden vorgenommen. • Der Zeitraum, in dem die Screening-Laboruntersuchungen (Serumchemie, Hämatologie, Urinanalyse) wiederholt werden müssen, wurde von 14 auf 29 Tage verlängert, um die gesamte um den gesamten Screening-Zeitraum abzudecken, so dass Screening-Labors innerhalb der Screening-Periode nicht unnötig belastet werden. **Länder-spezifische Amendments** Die Amendments 2FR, 3FR, 4FR, 5FR und 6FR waren länderspezifische Änderungen, die nur für klinische Zentren in Frankreich galten. **Amendment 2FR (17. August 2015)** • Auf Anfrage der französischen Gesundheitsbehörde das 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 11: eine Versuchsperson, die keine schutzbedürftige Person oder ein rechtsgeschützter Erwachsener ist • Ausschluss von Personen mit einer aktuellen oder früheren Diagnose eines Drogenmissbrauchserkrankung in milder Form **Amendment 3FR (12. Oktober 2015)** • Konsistent mit Änderung im Amendment 2 (10. September 2015) **Amendment 4FR (01. Dezember 2015)** • Zeitraum für die Verfolgung einer Lebendgeburt als Ergebnis der Schwangerschaft während der Studie wurde von 6 Monaten auf mindestens 6 Monate geändert. **Amendment 5FR (16. März 2016)** • Konsistent mit Änderungen im Amendment 3 (18. Februar 2016) **Amendment 6FR (01. Juni 2016)** • 3 Medikamente (Buprenorphin, 3,4-Methylendioxymethamphetamin und Nortriptylin) wurden der Liste der Medikamente hinzugefügt, die im Urin-Drogen-Screen in Tabelle 1 des Protokolls enthalten sind, sowie administrative Updates. Obwohl das 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.
4	Probanden / Patienten	476
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** 1. Männlich oder weiblich im Alter zwischen 18 und einschließlich 75 Jahren 2. Diagnose der OSA nach ICSD-3 Kriterien 3. Patientenbericht (mit klinischer Bestätigung) über den zumindest minimalen Einsatz einer Primärtherapie bei der Behandlung der OSA oder ein Versuch, eine Primärtherapie für OSA wie folgt: a) Verwendung einer Primärtherapie für OSA (d.h. positive Atemwegsdrucktherapie, orale Drucktherapie, intraorales Gerät (Synonym UPS) oder Stimulator der oberen Atemwege) in mindestens 1 Nacht/Woche, oder b) Vorgeschichte von mindestens einem Versuch über einen Monat, eine oder mehrere primäre OSA-Therapien anzuwenden, mit wenigstens einer dokumentierten Anpassung, die vorgenommen wurde, um die primäre OSA-Therapie zu optimieren, oder

		c) einer Vorgeschichte eines chirugischen Eingriffs zur Behandlung von OSA-Symptomen. 4. Patientenbericht (mit klinischer Bestätigung) über ein stabiles Niveau der Einhaltung einer primären OSA-Therapie für mindestens 1 Monat vor Baseline wie folgt: a) ein stabiles Anwendungsniveau einer primären OSA-Therapie oder b) fehlende Anwendung einer primären OSA-Therapie nach einer Vorgeschichte des versuchten Einsatzes, oder c) eine Vorgeschichte eines chirurgischen Eingriffs zur Behandlung von OSA-Symptomen. 5. Baseline Epworth Sleepiness Scale (ESS) Bewertung ≥10 6. Die durchschnittliche Schlaf-Latenzzeit von <30 Minuten, dokumentiert durch den Mittelwert der ersten 4 Studien MWT 7. Übliche nächtliche Gesamtschlafzeit (TST) von mindestens 6 Stunden 8. Körpermassenindex (BMI) von 18 bis <45 kg/m^2 9. 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 10. Bereitschaft und in der Lage, den Studienplan und andere Anforderungen einzuhalten 11. Bereitschaft und in der Lage, eine schriftliche Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen **Ausschlusskriterien:** 1. Nicht bereit, eine Primärtherapie oder den Versuch einer oder mehrerer Primärtherapien durchzuführen 2. Weibliche Probanden, die schwanger waren oder stillten 3. Übliche Bettruhe später als 01:00 Uhr nachts 4. Beruf, welcher nächtliche oder variable Schichtarbeit erfordert 5. Jede andere klinisch relevante medizinische, verhaltensbedingte oder psychiatrische Störung mit Ausnahme der OSA, welche mit exzessiver Schläfrigkeit assoziiert ist 6. Anamnese mit bipolarer oder bipolar-assoziierter Erkrankung, Schizophrenie oder Störungsbilder des schizophrenen Spektrums oder andere psychiatrische Erkrankungen nach Kriterien des DSM-5 7. Vorgeschichte oder Vorhandensein eines akut instabilen Gesundheitszustandes, einer verhaltensbedingten oder psychiatrischen Störung (einschließlich suizidalen Gedanken) oder chirurgische Eingriffe, welche die Sicherheit des Probanden oder die Wirksamkeit, Sicherheit oder pharmakokinetischen Bewertungen der Studie beeinträchtigen könnten, vorbehaltlich nach Urteil des Prüfarztes 8. Anamnese mit bariatrischer Chirurgie oder Magenbypass innerhalb des letzten Jahres 9. Niereninsuffizienz oder Kreatinin-Clearance (CrCL) <60 mL/min 10. Klinisch signifikante EKG-Anomalie nach Ansicht des Prüfarztes 11. Dieses Kriterium wurde entfernt 12. Vorhandensein von signifikanten kardiovaskulären Erkrankungen inklusive Myokardialinfarkt oder koronale Revaskularisation innnerhalb des letzten Jahres, instabile Angina pectoris, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz (nach American College of Cardiology/American Heart

		Association Stadium C oder D), Revaskularisations Verfahren innerhalb des letzten Jahres, ventrikuläre kardiale Arrythmien, 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 13. Laborwerte außerhalb des Laborreferenzbereichs, die vom Prüfer als klinisch signifikant erachtet wurden (klinische Chemie, Hämatologie und Urinanalyse); HINWEIS: Screening-Labore können einmal wiederholt werden 14. Übermäßiger Koffeinkonsum 1 Woche vor den Baselinebewertungen oder erwarteter übermäßiger Konsum während der Studie, definiert als >600 mg/Tag Koffein 15. 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 16. Einnahme von Monoaminooxidasehemmern innerhalb der letzten 14 Tage oder 5 Halbwertszeiten (jeweil längere Zeitraum) vor der Titrationsphase oder geplante Einnahme von Monoaminooxidasehemmern während der Studie 17. 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 18. Vortherapie oder Teilnahme in einer klinischen Studie zu Solriamfetol (ADX-N05, R228060, YKP-10A) 19. Aktuelle oder vergangene (innerhalb der letzten 2 Jahre) Diagnose einer moderaten oder schweren Suchterkrankung nach den Kriterien des DSM-5 20. Nikotinabhängigkeit, die eine Auswirkung auf den Schlaf hat (z.B. eine Person, die nachts routinemäßig zum Rauchen erwachte) 21. Aktuelle oder vergangene (innerhalb der letzten zwei Jahre) oder geplante Behandlung für eine Suchterkrankung 22. Positiver Drogentest für illegale Missbrauchsdrogen (inklusive Cannabinoide) am Screening-Tag oder an irgendeinem Tag der Studie, außer der zuvor beschriebenen Medikamente beim Screening

		23. Anamnese mit Phenylketonurie (PKU) oder Überempfindlichkeit gegenüber Phenylalanin-abgeleiteter Produkte
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Der Sponsor der Studie ist Jazz Pharmaceuticals. Die Studie wurde in 59 Zentren in 6 Ländern durchgeführt (50 in Nordamerika [Kanada, USA], 9 in Europa [Frankreich, Deutschland, Niederlande]). **Hauptprüfarzt:** Kingman Strohl, M.D.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	 Abbildung 4-14: Studienschema Studie 14-003 **Behandlungsplan:** Nach erfolgreichem Abschluss des Screenings und der Basisbesuche wurden die Probanden zu den Studienarmen randomisiert, stratifiziert nach dem adhärenten bzw. nicht-adhärenten Einhalten einer OSA-Primärtherapie. Die Zuordnung erfolgte in einer Verhältnis 1:1:2:2:2 zur oralen Einnahme einer einzelnen Gelatine-Kapsel mit 37,5; 75; 150 oder 300 mg JZP-110 oder Placebo 1x täglich (QD) über einen Zeitraum von 12 Wochen. Die Probanden, die zufällig auf die 150 mg Dosis JZP-110 randomisiert wurden, erhielten zunächst 75 mg JZP-110 von Tag 1 bis Tag 3 in der Behandlungsphase und 150 mg JZP-110 ab Tag 4. Personen, die zu der 300-mg-Dosis JZP-110 randomisiert wurden, erhielten zunächst 150 mg JZP-110 von Tag 1 bis Tag 3 und ab Tag 4 300 mg JZP-110. Bei Probanden, die auf die 37,5 und die 75-mg-Dosis JZP-110 randomisiert wurden, wurde keine Titration durchgeführt. **Zeitpunkt der Einnahme:** Die Probanden wurden angewiesen die tägliche Dosis des Studienmedikaments morgens innerhalb einer Stunde nach dem Aufwachen auf nüchternen Magen einzunehmen und nach der Einnahme mindestens 30 Minuten nichts zu essen oder zu trinken (außer Wasser). Falls die Einnahme nicht innerhalb einer Stunde nach dem Aufwachen erfolgte, wurde die Probanden instruiert, das Medikament mindestens 12 h vor dem Schlafengehen einzunehmen. Falls dies nicht möglich war, wurden die Patienten instruiert, an diesem Tag das Studienmedikament nicht einzunehmen. Am Tag nach dem Übernacht-Aufenthalt im Studienzentrum (Woche 4 und Woche 12) wurde den Probanden das Studienmedikament mit ca. 240 ml Wasser verabreicht. Die Verabreichung nach dem Übernacht-PSG und am Morgen des MWT

		in Woche 4 und Woche 12 (oder bei PSG/MWT bei frühzeitigem Abbruch) erfolgte durch qualifiziertes Studienpersonal.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäre Zielkriterien:** • 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 • ESS: Veränderung des ESS Scores von Baseline bis hin zu Woche 12 **Sekundäre Zielkriterien:** **Wirksamkeit:** • 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 • 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 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 • CGIc: Prozentsatz der Probanden, die in Woche 1, Woche 4 und Woche 8 als verbessert gemeldet wurden **Sicherheit während der gesamten Studie:** - Behandlungsbedingte 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 **Pharmakokinetik:** • Konzentrationsdaten für JZP-110 **Weitere Zielkriterien:** **Funktionelles und Lebensqualität:**

		• Funktionelle Ergebnisse des Schlaf-Fragebogens Kurzversion (FOSQ-10): Änderung der Gesamtpunktzahl von Basislinie bis Woche 1, Woche 4, Woche 8 und Woche 12
		• 36-Item Kurzform Gesundheitserhebung Version 2 (SF-36v2): Änderung der 8-Domänen-Scores, der PCS-Scores (Physical Component Summary) und der Mental Component Summary Scores (MCS) von der Baseline bis Woche 4, Woche 8 und Woche 12
		• Gesundheitszustand mit EuroQoL (EQ-5D-5L):
		  • 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
		
		• Fragebogen zur Arbeitsproduktivität und Beeinträchtigung der Aktivität; Spezifische Gesundheitsprobleme (WPAI:SHP): Prozentuale versäumte Arbeitszeit aufgrund von Problemen, prozentuale Beeinträchtigung der Arbeit durch Probleme, prozentuale Gesamtbeeinträchtigung der Arbeit durch Probleme und Anteil an Aktivitätsbeeinträchtigung durch Probleme, jeweils über die gesamte Studiendauer
		
		Explorative Endpunkte:
		• Veränderung in der Frequenz der Verwendung der OSA-Primärtherapie von Baseline zu Woche 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 (AI), des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI), der Anzahl der

		zentralen Apnoen, des Sauerstoffsättigungs-Nadirs (SaO_2) und des SaO_2-Mittelwerts von Baseline bis Woche 4 und Woche 12
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Änderung der folgenden Endpunkte, die wie folgt im Originalprotokoll beschrieben wurden: • SF-36v2: Veränderung der Gesamtwerte und Veränderung in den 8 Subskalen von Baseline bis Woche 4, Woche 8, und Woche 12. • OSA: Veränderung in der Frequenz der Verwendung der OSA-Primärtherapie von Baseline zu Woche 12 Modifizierte Beschreibung der Endpunkte mit folgendem Wortlaut: • SF-36v2: Änderung der 8-Domänen-Scores, der PCS-Scores (Physical Component Summary) und der MCS Scores (Mental Component Summary) von der Baseline bis Woche 4, Woche 8 und Woche 12 • Veränderung in der Frequenz der Verwendung der OSA-Primärtherapie von der Baseline bis zu jedem weiteren Analysezeitraum (Wochen 1-4, 5-8 und 9-12) Die im Protokoll beschriebenen statistischen Analysen wurden aktualisiert, um das Feedback der FDA zu den zuvor geplanten Analysen zu integrieren. <u>Behebung von technischen Problemen bei der Serum Billirubin-Messung</u> Ein technisches Problem mit der Serum-Billirubin-Messung wurde vom Labor ACM Global Laboratories berichtet. Zwischen dem 02. Januar und 21. November 2016 wurde eine positive proportionale Verzerrung der direkten Serum-Billirubin-Konzentrationen, aufgrund von Kalibrierproblemen, durch ACM Global Laboratories gemeldet. Die Kalibrierwerte wurden durch den Hersteller neu zugewiesen und ab dem 21. November 2016 von ACM Global Laboratories verwendet. Nach Analyse der Serum-Billirubin-Ausreißerwerte durch Jazz und INC (CRO) wurde die die klinische Signifikanz der positiven Verzerrung als minimal bewertet. <u>Ad hoc Änderung von zusammenfassenden Tabellen & Erstellung von zusammenfassenden Tabellen</u> Nachträglich wurde folgende zusammenfassende Tabellen verändert: • EKG-Parameter: QTcB wurde in die Analyse einbezogen, aber nicht im Protokoll beschrieben. Nachträglich wurde folgende zusammenfassende Tabellen erstellt: • Eine Analyse der ko-primären Endpunkte und des wichtigsten sekundären Endpunkts (PGIc) für

		Baseline-Subgruppen wurde durchgeführt, um weitere Wirksamkeitsergebnisse zu charakterisieren. • Die Krankengeschichte wurde auch in den Gruppen Bluthochdruck, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie zusammengefasst • AEs: TEAES nach SOC (alleine), kardiale TEAEs nach SOC und preferred term, TEAEs nach clustered und preferred terms, TEAEs nach clustered und preferred term in den TEAEs „Angst und ähnliche Ereignisse“ und „Insomnien und ähnliche Ereignisse“ • Eine SAE-Auflistung wurde im SAP nicht berücksichtigt, wurde aber ad hoc erstellt. • Zusätzliche Ad-hoc-Analyse der beobachteten Werte und die Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert basierend auf Änderungen des Körpergewichts des Probanden bei jedem Post-Baseline-Besuch. Um die Vitalparameter-Ergebnisse weiter zu charakterisieren, wurden Änderungen der BP und HR gegenüber der Basislinie unter Verwendung von MWT-Tages-Vitalparameterdaten zeitlich abgeglichen; und zusammenfassende Statistiken für ABPM BP und HR-Daten nach 2-stündigen Bins bei jedem Besuch erstellt. Das Zentrallabor, ACM, meldete aktuelle Werte für CrCL <60 mL/min und "≥60 mL/min" für CrCL ≥60. Eine Ad-hoc-Analyse wurde mit CrCL-Werten durchgeführt, abgeleitet aus der Cockcroft-Gault-Formel. Sensitivitätsanalysen wurden ad hoc durchgeführt, um die Auswirkungen der doppelten Probandendaten auf Demographie, Exposition für die Sicherheit, co-primäre und wichtige sekundäre Wirksamkeitsanalysen für die mITT-Population, und TEAEs für die Sicherheitspopulation zu bestimmen
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die Rekrutierung waren etwa 440 Probanden geplant, davon etwa 110 Probanden in den Behandlungsgruppen 150 mg, 300 mg und Placebo. Eine Stichprobengröße von 99 Probanden pro Gruppe (Placebo, 150 mg und 300 mg) lieferte mindestens 90% Power zur Bestimmung einer Differenz von 5 Minuten in der mittleren Schlaf-Latenzzeit, bestimmt aus dem MWT (Mittelwert der ersten 4 Versuche), und eine Differenz von 3,5 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 110 Probanden pro Behandlungsgruppe (Placebo, 150 mg und 300 mg JZP-110) geplant. Ungefähr 55 Probanden wurden zu den Behandlungsgruppen mit 37,5 mg und 75 mg JZP-110 randomisiert
7b	Falls notwendig, Beschreibung von	Es wurden keine Zwischenanalysen geplant oder durchgeführt.

	Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch: • 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 1:1:2:2:2 zur täglichen, oralen Einnahme einer einzelnen Gelatine-Kapsel mit 37,5 mg; 75 mg; 150 mg; 300 mg JZP-110 oder Placebo, stratifiziert nach dem compliant-use bzw. non-compliant use einer OSA-Primärtherapie.
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,	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.

	wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	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 25. Januar 2017)** Alle Studiendaten wurden nach Behandlung mithilfe deskriptiver Statistiken zusammengefasst. Kategorische Variablen wurden mit Häufigkeit und Prozent angegeben (z. B. Geschlecht, Rasse). Kontinuierliche Variablen wurden mit Anzahl der Probanden (n), Mittelwert, Standard-Abweichung (SD), Median, Minimum und Maximum erstellt. Alle Zusammenfassungen und statistischen Analysen erfolgten mit dem SAS Statistical Analysis System (SAS Institute, Inc. Cary, NC) Version 9.3 (oder spätere). **Hypothesentests und Signifikanzlevel:** Das primäre Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit von JZP-110, verabreicht bis zu 12 Wochen in Dosierungen von 37,5, 75, 150 und 300 mg im Vergleich zu Placebo bei der Behandlung von exzessiver Schläfrigkeit bei erwachsenen Patienten mit OSA. Um dieses Ziel zu erreichen, wurden paarweise Behandlungs Unterschiede zwischen jeder der 4 Dosierungen und Placebo in MWT, ESS und PGIc getestet. Die Family-Wise-Error-Rate wurde auf einem Signifikanzniveau von 0,05 kontrolliert. Für Analysen, die nicht Teil der vordefinierten hierarchischen Analyse waren, werden die im Text dargestellten p-Werte als nominal präsentiert. <u>Multiplizitäts-Thematik</u> Um die Problematik der Multiplizität zu adressieren, das durch die mehreren Wirksamkeitsendpunkte und Dosierungsgruppen entsteht, wurde eine feste hierarchische Testsequenz (siehe Abbildung 4-15) 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 vier JZP-110 Dosen gegen Placebo für den MWT, ESS und PGIc. Obwohl die Studie nicht für die 37,5 mg und 75 mg Dosen gepowert waren, wurden die Tests, wie in Abbildung 4-15 dargestellt, fortgesetzt. Die Dosis(en), die einen signifikanten Unterschied gegenüber Placebo sowohl bei MWT als auch bei ESS aufwiesen, wurden als wirksame Dosen angesehen, und es wurden zusätzliche Tests zur Charakterisierung des zeitlichen Verlaufs der Wirksamkeit durchgeführt.

Figure 2: Multiplicity Strategy

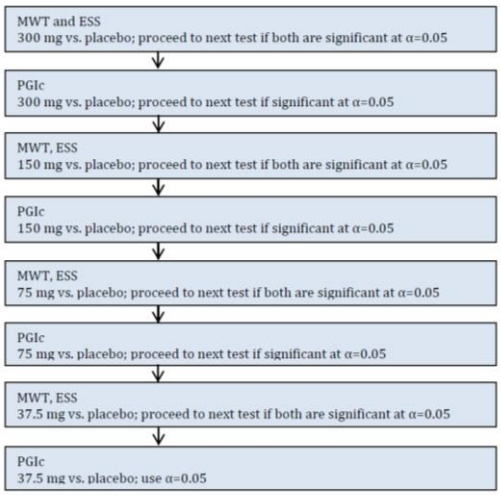


Abbildung 4-15: Hierarchische Testsequenz

Analyse-Populationen

Safety-Population: alle Probanden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Diese Population wurde für die Sicherheitsbewertungen verwendet.

Modifizierte Intent-to-treat (mITT)-Population: Probanden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten und Baseline-Bewertungen sowie mindestens 1 post-Baseline-Bewertung des MWT oder ESS hatten. Diese Population wurde zur Bewertung der ko-primären Endpunkte und weiterer Wirksamkeitsendpunkte (wenn nicht anders beschrieben) verwendet. Wenn ein Proband in der mITT-Population keine Messwerte für einen einzelnen Wirksamkeitsendpunkt hatte, wurde dieser Proband aus der mITT-Population zur Bewertung dieses Endpunktes ausgeschlossen.

Per-Protocol Population (PP-Population): Probanden, welche die Studie nach Protokollvorgaben ohne größere Protokollverletzung absolvierten. Die Art der Protokollverstöße, die zum Ausschluss aus der PP-Population führten, wurden nach sorgfältiger Überprüfung aller wesentlichen Protokollabweichungen vor der Datensperrung ermittelt, und die Gründe für den Ausschluss wurden dokumentiert. Diese Population wurde vor der Entblindung der Studie identifiziert und nur in einer Sekundäranalyse der ko-primären Endpunkte verwendet.

PK-Population: Probanden, die mindestens eine Dosis JZP-110 erhielten und auswertbare PK-Daten für die PK-Analyse hatten.

		Analyse der Wirksamkeitsendpunkte: Alle Wirksamkeitsanalysen wurden mit der mITT-Population durchgeführt, sofern nicht anders angegeben. <u>Analyse der ko-primären Endpunkte</u> Für die Analyse der ko-primären Wirksamkeitsendpunkte wurde das MMRM als primäre Analysemethode verwendet. Die Response-Variable 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 Schätzungen der Behandlungsdifferenz gegenüber Placebo und ihrer 95%igen Konfidenzintervalle wurden dargestellt. Es wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die potenziellen Auswirkungen fehlender Daten zu testen und die Robustheit der primären Analysemethode qualitativ zu bewerten. Zusätzlich zum MMRM wurde ein Kovarianzanalyse (ANCOVA) verwendet, um die Veränderung der ko-primären Endpunkte in Woche 12 mit 2 SI-Ansätzen zu bewerten: LOCF und mean imputation (MI). Das ANCOVA-Modell bezieht den Effekt für die Behandlung als festen Effekt und den Ausgangswert des Wirksamkeitsendpunkts und die randomisierten Stratifizierungsfaktor als Kovariaten ein. Sensitivitätsanalysen wurden ebenfalls mit den Ansätzen MMRM und MI durchgeführt: das „Markov Ketten Monte Carlo“ (MCMC)-Verfahren mit der Regressionsmethode und Pattern-Mixture Model mit Fehlwertmuster (Dropouts Pattern) Imputation. Eine Sekundäranalyse der ko-primären Endpunkte auf Basis der PP-Population wurde ebenfalls mit dem gleichen statistischen Modell wie bei der Primäranalyse durchgeführt. <u>Analyse der sekundären Endpunkte</u> Für die primäre Analyse des sekundären Schlüsselendpunktes Prozent der Probanden, die in Woche 12 eine verbesserte PGIc erreichten, wurden paarweise Vergleiche (treatment differences) für die mITT-Population zwischen jeder JZP-110-Gruppe und Placebo unter Verwendung eines Chi-Quadrat-Tests durchgeführt; 95% Konfidenzintervalle wurden für die Differenz in Prozent berechnet. Fehlende Daten in Woche 12 wurden mit Hilfe des LOCF berechnet. Fehlende Daten in Woche 12 wurden mit Hilfe des LOCF berechnet. Es wurde eine sekundäre Analyse für die PP Population mit der gleichen statistischen Methode wie für die Primäranalyse der mITT Population durchgeführt. Für Sensitivitätsanalysen des sekundären Schlüsselendpunkts, basierend auf der mITT-Population wurden 2 Ansätze für die Imputation fehlender Daten in der Woche 12 verwendet. Im ersten Ansatz wurden fehlende Daten je nach Grund für ET unterschiedlich berechnet. Probanden, welche aufgrund eines Abbruchs bedingt durch mangelnde Wirksamkeit oder unerwünschter Ereignisse fehlende Daten in Woche 12 aufwiesen, wurden als Non-Responder betrachtet, und für Probanden mit fehlenden Daten aus anderen Gründen wurden diese mit Hilfe des LOCF ermittelt. Im zweiten "Worst-Case"-Ansatz wurden alle Probanden mit fehlenden Daten in Woche 12 als Non-Responder betrachtet. Ähnlich der Primäranalyse, wurden für beide Ansätze Vergleiche zwischen jeder JZP-110 Gruppe und Placebo unter

		Verwendung eines Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. 95% Konfidenzintervalle wurden in Prozentsätzen für die Differenz berechnet. Ein Zeitverlauf der Wirksamkeitsanalyse wurde mit jeder der 5 MWT-Studien durchgeführt. Für diese Analyse wurde die Dosis(en), die einen signifikanten Unterschied gegenüber Placebo in MWT und ESS aufwies(n) für jede der 5 MWT-Studien in einem paarweisen Vergleich mit Placebo und einem Signifikanzlevel von 0,05 untersucht. Es wurde ein analoges MMRM, wie für die Primäranalyse der ko-primären Endpunkte verwendet. Es wurde ein schrittweiser Vergleich durchgeführt. Zuerst wurde der erste Versuch mit einem signifikanten Unterschied zu Placebo identifiziert. Wenn eine solcher Versuch identifiziert wurde, wurde der Behandlungsunterschied bei dem nächsten Versuch untersucht. Wenn die Behandlungsdifferenz für die nächste Studie auch auf dem Niveau 0,05 signifikant war, so wurde die Behandlung zum Zeitpunkt des nächsten Versuchs als wirksam eingestuft. Dieses Verfahren wurde fortgesetzt, solange die Signifikanz für jede weitere Prüfung gegeben war oder bis zur Auswertung von Versuch 5. Für die anderen MWT- und ESS-Endpunkte, FOSQ-10-Endpunkt, SF-36v2-Endpunkt, EQ-VAS-Endpunkt, EQ-5D-5L-Index-Endpunkt und WPAI:SHP-Endpunkt wurde das MMRM analog zu dem für die Primäranalyse von ko-primären Endpunkten verwendeten MMRM verwendet. Die anderen PGIc- (zu Woche 1,4 und 8) und CGIc-Endpunkte (in allen Wochen) 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. <u>Sicherheitsanalysen</u> Für die Safety-Population wurden Sicherheitsanalysen durchgeführt. Für diese Analysen wurden keine formalen statistischen Tests durchgeführt. Die Inzidenz von AEs wurde für Folgendes zusammengefasst: alle AEs, AEs nach maximalem Schweregrad (schwer, mittelschwer und leicht), AEs, die mit dem Studienmedikament oder dem Studienverfahren in Verbindung standen/vermutete Verbindung, SAEs, SAEs, die mit dem Studienmedikament in Verbindung standen/vermutete Verbindung, AEs, die zu einer Dosisreduktion, -erhöhung oder -unterbrechung des Studienmedikaments führten, AEs, die zum Absetzen des Studienmedikaments und zum Abbruch der Studie führten, AEs, bei denen der Ausgang tödlich war. Ergebnisse wurden von SOC und PT präsentiert. Mehrfaches Auftreten einer AE wurde nur einmal pro Proband pro SOK und PT für zusammenfassende Tabellen gezählt. Es wurde eine Ad-hoc-Zusammenfassungstabelle für TEAEs nach SOC (allein) erstellt. Ausgewählte kardiale TEAEs wurden ad hoc nach SOC und PT zusammengefasst und kardiale TEAEs werden auch nach Clustered und Preferred Term dargestellt. Behandlungsbedingte AEs nach Clusternin "Angst und ähnliche Ereignisse" und in "Schlaflosigkeit und ähnliche Ereignisse" wurden ebenfalls ad hoc nach Clustered und Preferred Term zusammengefasst Alle AE-Daten wurden nach Probanden, nach Behandlung, primärer Systemorganklasse (SOK) und Preferred Term (PT), Beginn,

		Schweregrad, Beziehung zur Studie, ergriffene Maßnahmen und Enddatum (falls vorhanden) aufgelistet. <u>Explorative Analysen</u> Die Anwendung der primären OSA-Therapie wurde nach dem Analysezeitraum zusammengefasst. Wenn der primäre OSA-Therapiegebrauch eines Probanden fehlte, wurden die fehlenden Tagesdaten mit der LOCF-Methode innerhalb des Zeitraums, bis zum ET-Datum oder dem Datum des Endes dieses Zeitraums, je nachdem, welcher früher war, berechnet. Andernfalls wurden fehlende Daten nicht angerechnet. Die Variablen, die für jeden Analysezeitraum nach Behandlungsgruppen zusammengefasst sind, beinhalten: • Prozentsatz der Nächte, in denen Probanden eine OSA-Primärtherapie zu Baseline und allen Post-Baseline Analysen angewendet haben • Veränderung des Prozentsatzes der Nächte, in denen die OSA-Primärtherapie von Baseline bis zu jeder Post-Baseline Analyse angewendet wird • Die Veränderung des Prozentsatzes der Nächte, in denen die primäre OSA-Therapie von Baseline bis zu jedem Analysezeitraum nach Baseline angewendet wurde, wurde mittels des Wilcoxon-Rank-Summentests analysiert. Dies diente dem Vergleich der jeweiligen Behandlungsgruppe gegen Placebo und der kombinierten JZP-110 Gruppe gegen Placebo. Die Veränderung in jedem PSG Parameter, außer der Anzahl an Erwachen und die Anzahl der zentralen Apnoen, von Baseline zu Woche 4 und Woche 12 wurden mit dem gleichen MMRM Model wie schon für die Primäranalyse der ko-primären Wirksamkeitsendpunkte analysiert. Die Veränderung der Anzahl an Erwachen und der Anzahl der zentralen Apnoen von Baseline bis Woche 4 und 12 wurde mit einem Wilcoxon-Rank-Summentest analysiert, um die Differenz der Behandlungen zwischen jeder JZP-110-Gruppe im Vergleich zu Placebo und kombiniertem JZP-110 im Vergleich zu Placebo zu ermitteln. Für jede Behandlungsgruppe wurden für die Anzahl und den Prozentsatz der Probanden mit einer Erhöhung der mittleren MWT-Schlaflatenz kategorische Zusammenfassungen und Begleitdaten bereitgestellt. Daten von der Baseline zu Woche 4 und 12 wurde durch eine Erhöhung alle 5 Minuten (d.h. ≥5 Minuten ≥10 Minuten, ≥15 Minuten, ≥20 Minuten, ≥25 Minuten und ≥30 Minuten)) zusammengefasst.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppen-Analysen:** Explorative Analysen wurden für die wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte und Sicherheitsendpunkte in den folgenden Subgruppen vorgenommen: • Probanden, welche eine compliant bzw. non-compliant Anwendung einer OSA-Primärtherapie berichteten • Probanden nach Region (Nordamerika und Europa) • Probanden nach Land (z. B. USA, Kanada, Frankreich, Deutschland und Niederlande)

		Die Subgruppenanalysen basierten auf der mITT-Population und wurden mit der MMRM-Methode für die primäre Endpunktanalyse und dem Chi-Quadrat-Test für die sekundäre Endpunktanalysen durchgeführt. Die Subgruppenanalyse der Sicherheitsendpunkte basierte auf der Safety-Population. Für diese Analysen wurden keine formalen statistischen Tests durchgeführt. **Ad-hoc Analysen** EKG-Parameter: QTcB wurde in die Analyse einbezogen, war aber nicht im Protokoll beschrieben. Mehrere zusammenfassende Tabellen und Abbildungen wurden nach der Finalisierung des SAP und der Datenbank erstellt • Eine Analyse der co-primären Endpunkte und des wichtigsten sekundären Endpunkts (PGIc) für Baseline Subgruppen wurde zur weiteren Charakterisierung der Wirksamkeitsbefunde durchgeführt (Abschnitt 9.7.2.3). • Die medizinische Vorgeschichte wurde ebenfalls in den Clustern Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie zusammengefasst (Abschnitt 9.7.4.1). • Zur weiteren Analyse der unerwünschten Ereignisse wurden ad hoc zusammenfassende Tabellen für TEAEs nach SOK (allein), ausgewählte kardiale TEAEs nach SOK und PT und kardiale TEAEs nach clustered und preferred Term dargestellt. TEAEs nach Cluster in "Angst und ähnliche Ereignisse" und in "Schlaflosigkeit und ähnliche Ereignisse" wurden ebenfalls zusammengefasst (Abschnitt 9.7.4.3). • Eine Auflistung der SAEs wurde im SAP nicht berücksichtigt, wurde aber ad hoc erstellt. • Zusätzliche Ad-hoc-Analysen betrachteten die beobachteten Werte und die Veränderung vom Ausgangswert nach Besuch, basierend auf Änderungen des Körpergewichts der Probanden zu jedem Besuch nach der Baseline (Abschnitt 9.7.4.7). • Um die Ergebnisse der Vitalparameter weiter zu charakterisieren, wurden Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert bei zeitlich angepasstem Blutdruck (BP) und HR unter Verwendung von MWT-Tagesvitaldaten sowie zusammenfassende Statistiken für ABPM-BP- und HR-Daten nach 2-Stunden Bins bei jedem Besuch (Abschnitt 9.7.4.4) erstellt. • Das Zentrallabor, ACM, meldete die tatsächlichen Werte für CrCL <60 mL/min und "≥60 mL/min" für CrCL ≥60. Eine Ad-hoc-Analyse wurde mit CrCL-Werten durchgeführt, die aus der Cockcroft-Gault-Formel abgeleitet wurden (Abschnitt 9.7.4.5). • Sensitivitätsanalysen wurden ad hoc durchgeführt, um die Auswirkungen von doppelten Probandendaten auf Demographie, Exposition für die Sicherheit, co-primäre und wichtige sekundäre Wirksamkeitsanalysen für die mITT-Population und TEAEs für die Safety-Population zu untersuchen (siehe Abschnitt 10.2 und Abschnitt 14.4).
Resultate		

13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-16
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**a) Randomisierte Patienten (n = 476)** 37,5 mg JZP-110: 59 75 mg JZP-110: 61 150 mg JZP-110: 118 300 mg JZP-110: 119 Placebo: 119 **b) Safety Population (n = 474)** 37,5 mg JZP-119: 58 75 mg JZP-110: 62 150 mg JZP-110: 117 300 mg JZP-110: 118 Placebo: 119 **c) mITT-Population (n = 459)** 37,5 mg JZP-110: 56 75 mg JZP-110: 58 150 mg JZP-110: 116 300 mg JZP-110: 115 Placebo: 114 **d) Per-Protocol-Population (n = 392)** 37,5 mg JZP-110: 48 75 mg JZP-110: 52 150 mg JZP-110: 103 300 mg JZP-110: 91 Placebo: 98
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<u>Studienzeitraum:</u> Studieneinschluss: 19.05.2015 – 23.12.2016 Behandlung: 19.05.2015 – 23.12.2016 Auswertung primärer Endpunkt: 23.12.2016 Gesamtstudiendauer: 19.05.2015 (First patient screened) – 29. September 2017 (Release des CSR) <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.

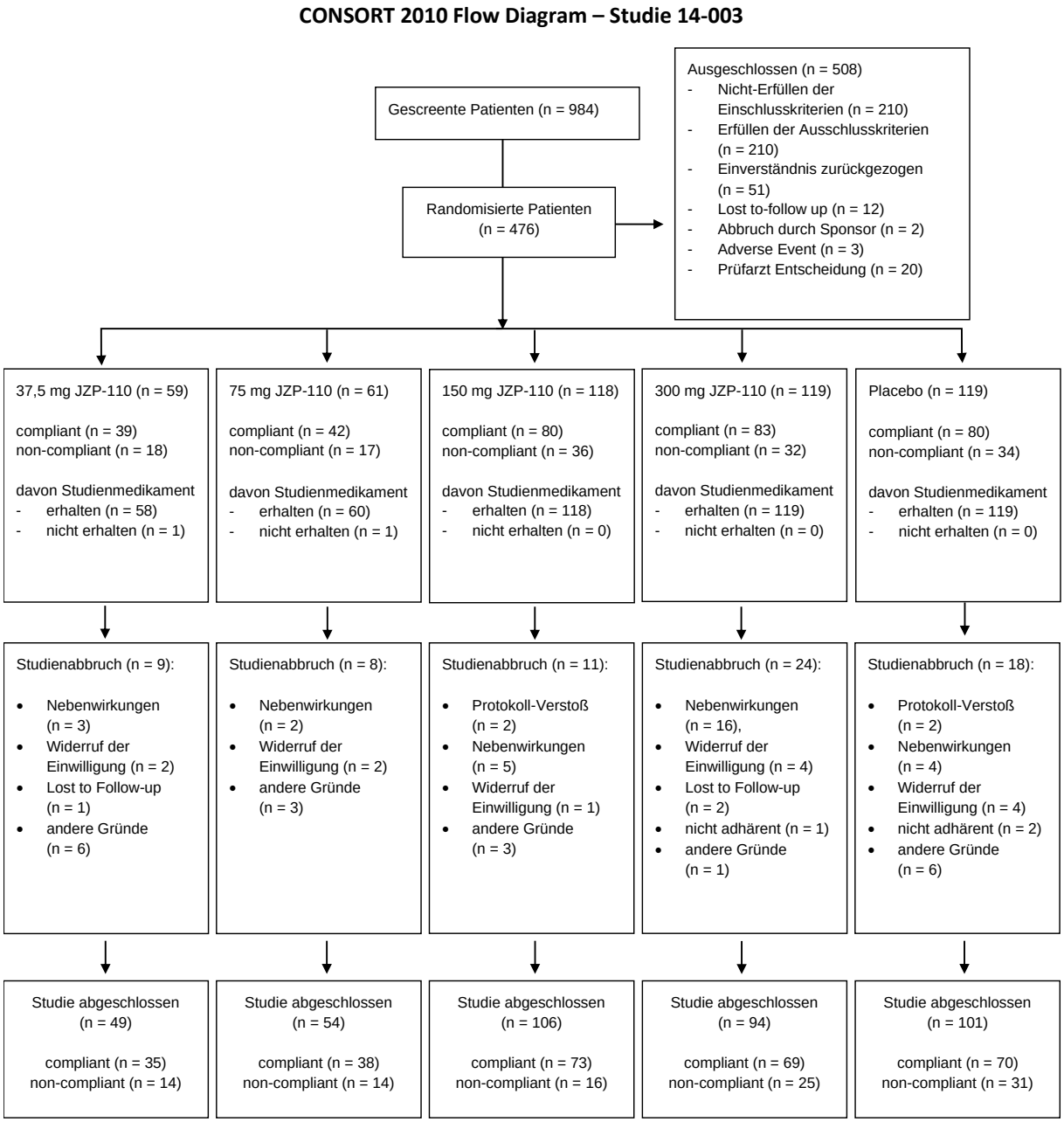


Abbildung 4-16: Patientenfluss in der Studie 14-003 gemäß CONSORT 2010

Tabelle 4-145: Studiendesign und -methodik für Studie 14-005

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Solriamfetol, dass einmal täglich (QD) für bis zu 52 Wochen in Dosen von 75, 150 und 300 mg verabreicht wurde Hauptziel der randomisierten Entzugsphase: - Bewertung der Aufrechterhaltung der Wirksamkeit von Solriamfetol im Vergleich zu Placebo bei der Behandlung von übermäßiger Schläfrigkeit bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie oder OSA nach mindestens 26 Wochen täglicher Verabreichung von Solriamfetol Sekundäre Ziele: • Bewertung der Erhaltung der Wirksamkeit von open-label verabreichtem Solriamfetol, welches für bis zu 52 Wochen einmal täglich in Dosen von 75, 150 und 300 mg zur Behandlung von exzessiver Schläfrigkeit bei Erwachsenen mit Narkolepsie oder OSA verabreicht wurde • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Solriamfetol im Vergleich zu Placebo während der Erhaltungsphase und in der randomisierten Entzugsphase
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Offene Langzeit-Studie mit 2-wöchigem, doppel-verblindeten Placebo-kontrolliertem, randomisierten Entzugsdesign (Zuteilungsverhältnis 1:1) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von JZP-110 (Solriamfetol) bei exzessiver Schläfrigkeit bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie oder OSA.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das ursprüngliche Protokoll (Version vom 18.12.2014) wurde bezogen auf alle Studienorte vier Mal geändert. In Frankreich wurde das Protokoll 6-mal geändert, inklusive des Amendments 1 und 5 Frankreich-spezifischen Amendments. Die Länder-spezifischen Änderungen in Frankreich wurden implementiert, um die Anforderungen der französischen National-Agentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte und der lokalen Independent Ethics Committee (IEC) zu erfüllen. **Protokoll Amendment 1** Das Protokoll-Amendment 1 wurde am 18. Februar 2015 vor Studienstart vervollständigt und ist daher nicht relevant. **Protokoll Amendment 2 (Version 11. September 2015)** Als Reaktion auf das Feedback der FDA wurden Änderungen an den Ein- und Ausschlusskriterien vorgenommen, um die Patientenpopulation zu erweitern. <u>Ausschlusskriterien:</u> • Das Ausschlusskriterium 7 wurde geändert, um Probanden mit akut instabilen Bedingungen im Vergleich zu Probanden mit klinisch signifikanten Bedingungen auszuschließen; Personen,

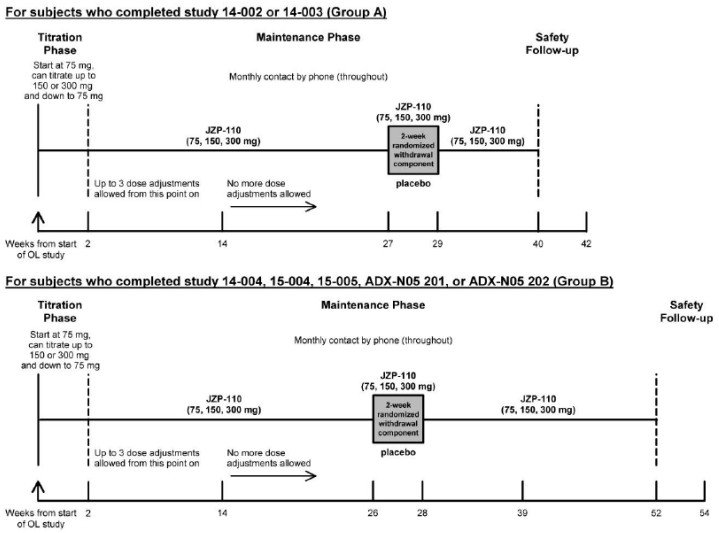
		bei denen es unwahrscheinlich war, dass sie die Studie abschließen konnten, wurden ebenfalls ausgeschlossen.
		• Das Ausschlusskriterium 12 wurde wie folgt geändert:
		  ○ Ausschluss bei Anamnese mit Myokardinfarkt und mit Revaskularisationsverfahren, wenn diese innerhalb des letzten Jahres stattgefunden haben
		  ○ Ausschluss bei Blutdruckschwellenwerten von 150/90 mmHg auf 155/95 mmHg, um chronische ventrikuläre Arrhythmien (und nicht alle klinisch bedeutsamen Arrhythmien) auszuschließen
		  ○ Ausschluss bei Angina pectoris nur bei Instabilität und bei kongestiver Herzinsuffizienz
		  ○ der Wortlaut des Ausschlusses von Herzblock 2. oder 3. Grades und klinisch bedeutsamer Herzklappenerkrankung wurde gestrichen, da diese Erkrankungen entweder bereits in diesem Kriterium ausgeschlossen oder in einem anderen Ausschlusskriterium angesprochen wurden.
		<u>Allgemeines:</u>
		• Informationen über die Folgen der Schwangerschaft bei Lebendgeburten konsistent gemacht mit dem Pregnant Partner Informed Consent Formblatt.
		• Die Beschreibung des Studienmedikaments wurde aktualisiert, um die Überkapselung die zur Verblindung genutzt wurde zu berücksichtigen
		• die informierte Zustimmung wurde verschoben, um den Zeitplan zu klären
		• Klarstellungen bezüglich der ESS-Basiswerte für Gruppe A und Gruppe B wurden vorgenommen
		• Interimsanalyse für die regulatorische Zulassung wurde hinzugefügt: wenn ca. 50 Probanden mit OSA Woche 52 nach JZP-110 Einnahme erreichten; wenn ca. 100 Probanden mit Narkolepsie und 200 Probanden mit OSA Woche 26 nach JZP-110 Einnahme erreichten.
		• Die Anzahl an geplanten Probanden wurde von ca. 450 auf 500 verändert, so dass die gesetzlichen Anforderungen für die Mindestzahl der behandelten Personen mit einer Exposition von mindestens 6 Monaten (mindestens 300 Personen) und einer Exposition von mindestens einem Jahr erfüllt wurden.
		• Ursprünglich wurde das Amendement 2 in Kanada nicht eingereicht, da keine Probanden von diesem Amendement betroffen gewesen wären. Nach der Genehmigung von Amendment 3 (siehe unten) hat das kanadische IRB beantragt, dass auch Amendment 2 eingereicht wird; daher wurde in Kanada Amendment 3 vor Amendment 2 eingereicht und genehmigt.
		
		Protokoll Amendment 3 (Version 2. Februar 2016)
		Die primäre Änderung in Amendment 3 war die Ergänzung um eine zweiwöchige, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Entzugsperiode zum 6-Monatszeitpunkt (Woche 26 oder 27 für Gruppe B bzw. Gruppe A) zusammen mit Beschreibungen der zusätzlichen Studienverfahren und

		Datenanalysen, die als Ergebnis dieser Änderung durchzuführen sind. Amendment 3 sah vor, dass die Probanden in Woche 26 oder 27 für Gruppe B bzw. Gruppe A im Verhältnis 1:1 randomisiert werden, um entweder JZP-110 in ihrer aktuellen Dosis oder Placebo für 2 Wochen zu erhalten. Nach Ende der randomisierten Entzugsphase würden alle Probanden JZP-110 mit der gleichen Dosis erhalten, die zu Beginn dieser Periode und für den Rest der Studie genommen wurde. Zusätzliche Versionen von CGIc und PGIc wurden ebenfalls bereitgestellt, um Änderungen des klinischen Zustands über die zweiwöchige randomisierte Entzugsphase zu beurteilen. Um sicherzustellen, dass eine ausreichende Anzahl von Probanden die Studie abschließen würde, und um eine angemessene Power für den randomisierten Entzugsteil der Studie zu gewährleisten, wurde die maximale Rekrutierung von 500 auf 600 Probanden erhöht. Darüber hinaus durften sich Probanden mit OSA, die die Studie 14-004 abgeschlossen hatten, und Probanden mit Narkolepsie oder OSA, die die Studien 15-004 oder 15-005 abgeschlossen hatten, an dieser Studie beteiligen, wenn sie die Zulassungskriterien erfüllten. Das Protokoll wurde auch geändert, um die weitere Registrierung einer repräsentativen Patientenstichprobe zu unterstützen, die Rekrutierungskriterien zu klären, Feedback zu vorgeschlagenen statistischen Analysen zu integrieren und die Übereinstimmung mit aktuellen Informationen über JZP-110 sicherzustellen. <u>Einschlusskriterien:</u> • Im Einschlusskriterium 4 wurde die Obergrenze des zulässigen Bereichs des BMI von < 40 kg/m^2 auf < 45 kg/m^2 angehoben, basierend auf dem Feedback von Prüfern in den USA, die berichteten, dass die BMI-Grenze von 40 kg/m^2 ansonsten gesunde potenzielle Probanden ausschloss. <u>Ausschlusskriterien:</u> • Das Ausschlusskriterium 8, das sich mit der bariatrischen Chirurgie befasste, wurde präzisiert, um festzuhalten, dass eine Vorgeschichte eines jeden Magenbypass-Verfahrens wegen seines Potenzials, die Absorption und den PK von JZP-110 zu beeinflussen, ausgeschlossen war. • Die Ausschlusskriterien 10, 11 und 12 wurden verändert: ○ 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 vorgeschlagenen therapeutischen 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). ○ Das Ausschlusskriterium 12 wurde überarbeitet, um deutlicher festzulegen, welche Arten von kongestiver Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen ausgeschlossen wurden. **Protokoll Amendment 4 (Version 17. November 2016)** • nach der Randomisierung von etwa 300 Probanden in die randomisierte Entzugsphase wurden keine weiteren Probanden in diese Periode randomisiert; alle Probanden, die zu diesem Zeitpunkt noch nicht in diese Phase eingetreten waren, sollten für den Rest der Studie eine Open-Label-JZP-110-Behandlung erhalten • Angabe von alternativen Verfahren für Probanden, die nicht in die randomisierte Entzugsphase randomisiert wurden. **Länder-spezifische Amendments** Die Amendments 2FR, 3FR, 4FR, 5FR, 6FR und 7FR waren länderspezifische Änderungen, die nur für klinische Zentren in Frankreich galten. **Amendment 2FR (17. August 2015)** • Hinzufügen eines Sicherheitsnachfolge-Telefonkontakt für die weitere Beurteilung von unerwünschten Ereignissen nach Absetzen des Studienmedikamentes • weitere Spezifikationen zu Einschlusskriterium 1: Zugehörigkeit zu einem Sozialversicherungssystem • und Einschlusskriterium 9: eine Versuchsperson, die keine schutzbedürftige Person oder ein rechtsgeschützter Erwachsener ist • Ausschluss von Personen mit einer aktuellen oder früheren Diagnose eines Drogenmissbrauchserkrankung in milder Form **Amendment 3FR (12. Oktober 2015)** • Konsistent mit Änderung im Amendment 2 (11. September 2015) **Amendment 4FR (01. Dezember 2015)** • Zeitraum für die Verfolgung einer Lebendgeburt als Ergebnis der Schwangerschaft während der Studie wurde von 6 Monaten auf mindestens 6 Monate geändert. **Amendment 5FR (13. März 2016)** • Konsistent mit Änderungen im Amendment 3 (02. Februar 2016) **Amendment 6FR (01. Juni 2016)** • 3 Medikamente (Buprenorphin, 3,4-Methylendioxymethamphetamin und Nortriptylin) wurden der Liste der Medikamente hinzugefügt, die im Urin-Drogen-Screen in Tabelle 1 des Protokolls enthalten sind, sowie administrative Updates. Obwohl das Urin-Drogen-Screening auf diese Medikamente protokollarisch nicht vorgeschrieben

		war, hat der an den Standorten verwendete Testkit auf diese Substanzen getestet und wurde daher in die Liste der Labortests aufgenommen. Dies änderte nichts an der Durchführung der Studie. **Amendment 7FR (02. Dezember 2016)** • Änderungen wie im Amendment 4 (17. November 2016) beschrieben • Zusätzlich wurde das Ausschlusskriterium 8 dahingehend präzisiert, dass eine Vorgeschichte eines Magenbypass-Verfahrens wegen seines Potenzials, die Absorption und Pharmakokinetik von JZP-110 zu beeinflussen, zum Ausschluss führte.
4	Probanden / Patienten	645
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** 1. Der Studienteilnehmer erfüllte eine der erforderten Kriterien: o Abgeschlossene Solriamfetol-Studie 14-002 oder 14-003 (Gruppe A) o Abgeschlossene Solriamfetol-Studie 14-004, 15-004, 15-005, ADX-N05 201 oder ADX-N05 202 (Gruppe B) 2. 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 3. Übliche nächtliche Gesamtschlafzeit von mindestens 6 Stunden 4. Körpermassenindex (BMI) von 18 bis <45 kg/m2 5. 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 6. War bereit und in der Lage den Studienplan und andere Anforderungen einzuhalten **7.** War bereit und in der Lage eine schriftliche Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen **Ausschlusskriterien:** 1. Weibliche Probanden, die schwanger waren oder stillten 2. Übliche Bettruhe später als 01:00 Uhr nachts 3. Beruf, welcher nächtliche oder variable Schichtarbeit erfordert 4. 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 5. Jede andere klinisch relevante medizinische, verhaltensbedingte oder psychiatrische Störung mit Ausnahme von Narkolepsie oder OSA, die mit übermäßiger Müdigkeit verbunden ist 6. Vorgeschichte oder Vorhandensein von bipolaren Störungen, bipolaren verwandten Störungen, Schizophrenie, Schizophrenie-Spektrumstörungen oder anderen psychotischen

		Störungen gemäß den Kriterien Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-5) 7. 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 8. Vorgeschichte der bariatrischen Chirurgie im vergangenen Jahr oder eine Vorgeschichte des Magenbypass-Verfahrens 9. Vorhandensein von Niereninsuffizienz oder berechneter Kreatinin-Clearance < 60 mL/min 10. klinisch signifikante Anomalie des Elektrokardiogramms (EKG) nach Ansicht des Prüfarztes 11. 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 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 (definiert als > 600 mg/Tag Koffein) 1 Woche vor dem Basisbesuch oder erwarteter übermäßiger Konsum während der Studie 14. 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 15. 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 16. Aktuelle oder vergangene (innerhalb der letzten 2 Jahre) Diagnose einer mittelschweren oder schweren Suchterkrankung nach den Kriterien des DSM-5 17. Nikotinabhängigkeit, die einen Einfluss auf den Schlaf hatte (z.B. eine Person, die routinemäßig nachts zum Rauchen erwachte) 18. In der Vergangenheit (innerhalb der letzten 2 Jahre), aktuelle oder auf der Suche nach einer Behandlung für eine Suchterkrankung 19. Urin-Drogenscreening positiv für eine illegale Missbrauchsdroge (einschließlich Cannabinoide) bei der

		Untersuchung oder zu einem beliebigen Zeitpunkt während der gesamten Dauer der Studie, mit Ausnahme eines verschriebenen Medikaments (z.B. Amphetamin) bei der Untersuchung 20. Vorgeschichte der Phenylketonurie oder Vorgeschichte der Überempfindlichkeit gegenüber von Phenylalanin abgeleiteten Produkten 21. Gruppe A: Geplante Anwendung von rezeptfreien (OTC) oder verschreibungspflichtigen Medikamenten, die die Beurteilung einer übermäßigen Müdigkeit jederzeit während der Studie beeinträchtigen könnten. Gruppe B: Verwendung von rezeptfreien oder verschreibungspflichtigen Medikamenten, die die Beurteilung einer übermäßigen Müdigkeit innerhalb eines Zeitraums vor dem Baseline Besuch beeinflussen könnten, der mindestens 5 Halbwertszeiten des/der Medikamente(s) entspricht, oder geplanter Konsum eines solchen Medikaments(e) zu einem bestimmten Zeitpunkt während der Dauer der Studie. Die Medikamente sollten so abgesetzt werden, dass die Testperson nach Ansicht des Prüfarztes mindestens 7 Tage vor dem Besuch der Baseline wieder auf ihr Ausgangsniveau der Tagesschläfrigkeit zurückgekehrt war. Beispiele für ausgeschlossene Medikamente waren OTC-Schlafmittel oder Stimulanzien (z.B. Pseudoephedrin), Methylphenidat, Amphetamine, Modafinil, Armodafinil, Natriumoxybat, Pemolin, Trazodon, Hypnotika, Benzodiazepine, Barbiturate und Opioide
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorte: Die Studie wurde in 63 Zentren in Nordamerika und 16 Zentren in Europa durchgeführt (USA, Kanada, Frankreich, Deutschland, Finnland, Italien, Niederlande) Studienorganisation: Jazz Pharmaceuticals entwickelte das Protokoll und übernahm die Studienaufsicht mit Unterstützung von verschiedenen CRO-Anbietern. Hauptprüfarzt: Atul Malhotra, M.D.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	 Abbildung 4-17: Studiendesign der Studie 14-005 **Interventionen:**

		Gruppe A (Patienten die vorher die Studie 14-002 oder 14-003 abgeschlossen hatten)
		
		• Woche 1 + 2: Einstellungsphase auf 75, 150 oder 300 mg
		  o alle 3 Tage konnte eine höhere Dosis verabreicht werden
		• Woche 2 – 40: Erhaltungsphase (RW)
		  o Woche 2 – 14: max. 3x Anpassung der Dosis an den Patienten
		  o Woche 15 – 26: Patienten werden konstant auf der für sie bestimmten Dosis gehalten
		  o Woche 27 – 29: randomisierte Entzugsphase
		  ♦ 1:1 Randomisierung: 50 % der Patienten erhalten Placebo; 50 % behalten ihre Dosierung bei
		• Woche 30 – 40: Beibehaltung der ursprünglichen Dosis, wobei Patienten, welche in der RW Placebo erhalten hatten, wieder auf ihre ursprüngliche Dosis titriert wurden
		
		Gruppe B (Patienten, die vorher die Studien 14-004, 15-004, 15-005, ADX-N05 201 oder ADX-N05 202 abgeschlossen hatten)
		
		• Woche 1 + 2: Titrationsphase auf 75, 150 oder 300 mg
		  o alle 3 Tage konnte eine höhere Dosis verabreicht werden
		• Woche 2 – 52: Erhaltungsphase
		  o Woche 2 – 14: max. 3x Anpassung der Dosis an den Patienten
		  o Woche 15 – 25: Patienten werden konstant auf der für sie bestimmten Dosis gehalten
		  o Woche 26 – 28: randomisierte Entzugsphase
		  • 1:1 Randomisierung: 50% der Patienten erhalten Placebo; 50% behalten ihre Dosierung bei
		• Woche 29 – 52: Beibehaltung der ursprünglichen Dosis, wobei Patienten, welche in der RW Placebo erhalten hatten, wieder auf ihre ursprüngliche Dosis titriert wurden
		  • ursprünglich 75 mg: Einstieg mit 75 mg
		  • ursprünglich 150 mg: die ersten drei Tage 75 mg, anschließend wieder 150 mg
		  • ursprünglich 300 mg: die ersten drei Tage 150 mg, anschließend wieder 300 mg
		• Woche 52 – 54: Nachbeobachtung
		
		Behandlungsplan:
		Während der 2-wöchigen Einstellungsphase begannen alle Probanden die Behandlung mit einer Dosis von 75 mg Solriamfetol. Nach telefonischer Rücksprache mit einem Mitarbeiter des Studienzentrums, konnte der Proband die Dosis um ein Level alle drei Tage auf maximal 300 mg/Tag erhöhen. Ebenso konnte die

		Dosis auf 150 mg/Tag oder 75 mg/Tag reduziert werden. Die Anweisungen zur Titration basierte auf dem Patienten-berichteten Level der Tagesschläfrigkeit und die berichtete Verträglichkeit des Studienmedikamentes. Die Prüfärzte wurden instruiert die Patienten auf de maximal mögliche Dosis einzustellen, um eine maximale Wirksamkeit zu erreichen. Die Dosis am Ende der Einstellungsphase wurde für die Erhaltungsphase beibehalten. Es waren 3 Dosisanpassungen in den ersten 12 Wochen der Erhaltungsphase (auf eine Dosis von 75 mg, 150 mg oder 300 mg täglich) gestattet. Anschließende Veränderungen der Dosis waren nicht erlaubt. Wenn die Dosisanpassung nicht erfolgreich innerhalb dieser Richtlinien erfolgen konnte, beendete der Proband die Einnahme des Studienmedikamentes und wurde aus der Studie entfernt. Während der Erhaltungsphase wurde eine 2-wöchige, randomisierte, Placebo-kontrollierte Entzugsphase durchgeführt. Der Zeitraum in Gruppe A war Woche 27-29 und für Gruppe B Woche 26 bis 28. Die Probanden wurden im Verhältnis 1:1 zu Placebo oder Beibehaltung der Solriamfetol-Dosis randomisiert. Am Ende der Entzugsphase erhielten die Probanden, die in dieser Phase Placebo erhalten hatten, an den ersten drei Tagen eine Dosis von 75 mg / Tag Solriamfetol. Probanden, die zuvor 150 mg / Tag erhielten, erhielten an den ersten drei Tagen 75 mg / Tag, gefolgt **Zeitpunkt der Einnahme:** Die Probanden wurden angewiesen die tägliche Dosis des Studienmedikaments morgens innerhalb einer Stunde nach dem Aufwachen auf nüchternen Magen einzunehmen und nach der Einnahme mindestens 30 Minuten nichts zu essen oder zu trinken (außer Wasser). Falls die Einnahme nicht innerhalb einer Stunde nach dem Aufwachen erfolgte, wurde die Probanden instruiert, das Medikament mindestens 12 h vor dem Schlafengehen einzunehmen. Wenn dies nicht möglich war, sollte die Dosis des Studienmedikamentes an diesem Tag nicht eingenommen werden.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Endpunkte der Entzugsphase:** <u>Primärer Endpunkt:</u> • Bewertung der Wirksamkeit von Solriamfetol im Vergleich zu Placebo bei der Behandlung der übermäßigen Schläfrigkeit bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie oder obstruktiver Schlafapnoe (OSA) nach mindestens 26 Wochen täglicher Verabreichung • Veränderung des Epworth Sleepiness Scale (ESS) Scores vom Beginn bis zum Ende der 2-wöchigen randomisierten Entzugsphase <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> • Patient Global Impression of change (PGIc): von Beginn bis zum Ende der 2-wöchigen randomisierten Entzugsphase. • Clinical Global Impression of change (CGIc): von Beginn bis zum Ende der 2-wöchigen randomisierten Entzugsphase.

		Weitere Zielkriterien:
		
		• FOSQ-10: Veränderung im Gesamtscore und den 5 Subskalen von Anfang bis zum Ende der randomisierten Entzugsphase
		• Einhaltung der primären OSA-Therapie (Probanden der Studien 14-003, 14-004, 15-004):
		  ○ 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 zu dem Zeitraum der randomisierten Entzugsphase (Gruppe A: Woche 27-29, Gruppe B: Woche 26-28)
		  ○ Für Probanden mit elektronisch auswertbaren Daten, Durschnitt der Anzahl an Nutzungsstunden/Nacht an jedem Besuch
		  ○ Für Probanden ohne elektronisch auswertbare Daten:
		  ▪ Prozentsatz der Nächte an denen das Therapiegerät mehr als die Hälfte der Nacht verwendet wurde
		  ▪ Prozentsatz der Nächte an denen das Therapiegerät weniger als die Hälfte der Nacht verwendet wurde
		  ▪ Prozentsatz der Nächte an denen das Therapiegerät mit unbekannter Dauer verwendet wurde
		
		Zielkriterien der Open-Label-Phase:
		Endpunkte Wirksamkeit:
		• die Veränderung des ESS-Scores im Laufe der Zeit
		  ○ Gruppe A: Von Baseline der Vorläuferstudie
		  ○ Gruppe B: Von der letzten Bewertung der Vorläuferstudie
		• der Prozentsatz der Probanden, die vom Prüfer als verbessert (minimal, viel oder sehr stark) am CGIc zwischen Baseline und jedem Zeitpunkt bewertet wurden
		• der Prozentsatz der Probanden, die von sich aus als verbessert (minimal, viel oder sehr stark) am PGIc zwischen Beginn der Studie und jedem Zeitpunkt während des Open-Label-Zeitraums bewertet wurden.
		
		Endpunkte Funktionales und Lebensqualität:
		• FOSQ-10 Gesamtscore und 5 Subskalen, 36-Item Short Form Health Survey Version 2 (SF-36v2), Physical und Mental Health Component Summary Score, EQ-5D-5L Index und EQ VAS Mittelwert wurden die folgenden Veränderungen analysiert
		  ○ Gruppe A: Veränderungen über die Zeit von Baseline der Vorläuferstudie; Veränderungen

		über die Zeit von der letzten Bewertung der Vorläuferstudie ○ Gruppe B: Veränderungen über die Zeit von der letzten Baseline der Studie 14-005 ○ EQ5D Dimensionen: Anzahl und Prozentsatz der Probanden 1.) in jeder der 5 Schweregrade für jede der 5 Dimensionen und 2.) die ein Problem berichten (Level 2-5) für jede der 5 Dimensionen ○ EQ-5D-5L Index. ○ EQ VAS: Veränderungen im VAS score Mittelwert. • Einhaltung der primären OSA-Therapie (Probanden der Studien 14-003, 14-004, 15-004): ○ Veränderung des Prozentsatzes der Nächte, in denen die Primärtherapie verwendet zwischen dem Screening der Vorläuferstudie zu jedem Zeitpunkt ○ Veränderung des Prozentsatzes der Nächte, in denen die Primärtherapie verwendet zwischen der letzten Phase der Vorläuferstudie zu jedem Zeitpunkt ○ Prozentsatzes der Nächte, in denen die Primärtherapie verwendet wurde zusammengefasst nach Besuch und Behandlungsgruppe ○ Für Gruppe B: Veränderung des Prozentsatzes der Nächte, in denen die Primärtherapie verwendet wurde zwischen der Screeningphase zu jedem Zeitpunkt ○ Für Probanden mit elektronisch auswertbaren Daten, Durschnitt der Anzahl an Nutzungsstunden/Nacht an jedem Besuch ○ Für Probanden ohne elektronisch auswertbare Daten: ▪ Prozentsatz der Nächte an denen das Therapiegerät mehr als die Hälfte der Nacht verwendet wurde ▪ Prozentsatz der Nächte an denen das Therapiegerät weniger als die Hälfte der Nacht verwendet wurde ▪ Prozentsatz der Nächte an denen das Therapiegerät mit unbekannter Dauer verwendet wurde <u>Endpunkte ökonomische Bewertung:</u> WPAI:SHP • Prozentuale Arbeitszeitversäumnisse aufgrund von Problemen. • Prozentuale Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund von Problemen. • Prozentuale allgemeine Arbeitsbeeinträchtigung aufgrund von Problemen. • Prozentuale Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Problemen.

		• Veränderung von Baseline der Vorläuferstudie über die Zeit und von der letzten Bewertung über die Zeit (Gruppe A) sowie Veränderung von der Baseline über die Zeit (Gruppe B)
		Resource Utilization Questionnaire:
		• Anzahl der Besuche in den letzten 3 Monaten.
		• Mittlere/mediane Gesundheitskosten über den Zeitraum von einem Jahr, basierend auf Standard-Einzelkosten und allen als SAEs ausgewiesenen Krankenhausaufenthalten.
		
		Endpunkte im Bereich Sicherheit und Verträglichkeit
		Zur Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit wurde das Auftreten und/oder die Veränderung der folgenden Parameter erfasst:
		• TEAEs
		• Veränderung in klinischen Laborwerten (Chemie, Hämatologie, Urinanalyse)
		• 12-Kanal-EKGs
		• C-SSRS
		
		Erhebungszeitpunkte Open Label Phase:
		• ESS, CGIc, PGIc, FOSQ-10:
		  o Gruppe A: Baseline, Woche 2, 14, 27, 29, und 40
		  o Gruppe B: Baseline, Woche 2, 14, 26, 28, 39, und 52
		  o Besuche bei vorzeitigem Abbruch, die nach Woche 2 stattfanden
		• CGIs:
		  o Gruppe A: Beibehaltung der Baseline-Werte der Vorläuferstudie
		  o Gruppe B: Baseline der Studie
		
		• SF-36v2, EuroQoL, WPAI:SHP:
		  o Gruppe A: Baseline, Woche 14, 27, und 40
		  o Gruppe B: Baseline, Woche 14, 26, 39, und 52
		  o Besuche bei vorzeitigem Abbruch, die nach Woche 2 stattfanden
		
		• OSA-Primärtherapie Compliance:
		  o Compliant-User (Angabe in Vorläuferstudie): an jeden Besuch
		  o Non-Compliant-User (Angabe in Vorläuferstudie): Einmalige Angabe, ob weiterhin keine OSA-Primärtherapie
		  o Besuche bei vorzeitigem Abbruch, die nach Woche 14 stattfanden
		• Resource Utilization Questionnaire
		  o Gruppe A: Baseline, Woche 14 und 40
		  o Gruppe B: Baseline, Woche 26 und 52
		
		• Sicherheit und Verträglichkeit
		  o Klinische Labortests an Woche 2, 14, 27, 29, und 40 (Gruppe A) oder Woche 2, 14, 26, 28, 39, und 52 (Gruppe B)

		○ Anamnese, körperliche Untersuchung für Gruppe A durch finalen Besuch der Vorläuferstudie erhoben; für Gruppe B am Screening-Besuch und am finalen Besuch oder Besuch nach frühzeitigem Abbruch ○ Vitalzeichen, EKG für Gruppe A durch finalen Besuch der Vorläuferstudie erhoben; für Gruppe B am Screening-Besuch ○ CSSR-S für Gruppe A durch finalen Besuch der Vorläuferstudie erhoben; für Gruppe B am Screening-Besuch und für alle Probanden an jedem Besuch während der Studie **Erhebungszeitpunkte randomisierte Entzugsphase:** • CGIc: ○ Gruppe A: Veränderung von Woche 27 bis 29 ○ Gruppe B: Veränderung von Woche 26 bis 28 • PGIc: ○ Gruppe A: Gesamtbewertung vor Woche 29 bis Besuch an Woche 29 ○ Gruppe B: Gesamtbewertung vor Woche 28 bis Besuch an Woche 28
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<u>Interimsanalyse:</u> In Protokoll-Amendment 2 wurde eine Interimsanalyse hinzugefügt, mit dem Ziel einer geplanten regulatorischen Zulassung. Das Protokoll wurde um eine zweiwöchige doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Entzugsperiode zum 6-Monatszeitpunkt (Woche 26 oder 27 für Gruppe B bzw. Gruppe A) zusammen mit Beschreibungen der zusätzlichen Studienverfahren und Datenanalysen, die als Ergebnis dieser Änderung durchzuführen sind, ergänzt. Amendment 3 sah vor, dass die Probanden in Woche 26 oder 27 für Gruppe B bzw. Gruppe A im Verhältnis 1:1 randomisiert werden, um entweder JZP-110 in ihrer aktuellen Dosis oder Placebo für 2 Wochen zu erhalten. Nach Ende der randomisierten Entzugsphase würden alle Probanden JZP-110 mit der gleichen Dosis erhalten, die zu Beginn dieser Periode und für den Rest der Studie genommen wurde. Zusätzliche Versionen von CGIc und PGIc wurden ebenfalls bereitgestellt, um Änderungen des klinischen Zustands über die zweiwöchige randomisierte Entzugsphase zu beurteilen. <u>Behebung von technischen Problemen bei der Serum Billirubin-Messung</u> Ein technisches Problem mit der Serum-Billirubin-Messung wurde vom Labor ACM Global Laboratories berichtet. Zwischen dem 02. Januar und 21. November 2016 wurde eine positive proportionale Verzerrung der direkten Serum-Billirubin-Konzentrationen, aufgrund von Kalibrierproblemen, durch ACM Global Laboratories gemeldet. Die Kalibrierwerte wurden durch den Hersteller neu zugewiesen und ab dem 21. November 2016 von ACM Global Laboratories verwendet. Nach Analyse der Serum-Billirubin-

		Ausreißerwerte durch Jazz und INC (CRO) wurde die die klinische Signifikanz der positiven Verzerrung als minimal bewertet. <u>Ad hoc Erstellung von zusammenfassenden Tabellen & Änderung von statistischen Methoden</u> Nachträglich wurde folgende zusammenfassende Tabellen erstellt: • Anamnese nach Ereignissen im Zusammenhang mit Bluthochdruck, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie. • Die Exposition wurde nach Anzahl der Dosisänderungen während der Studie zusammengefasst • AEs: TEAES nach SOK (allein), selektierte kardiale TEAEs nach SOK and preferred term, TEAEs nach clustered und preferred terms (eine Kategorie für major adverse cardiovascular events (MACE) wurde versehentlich definiert, diese erscheinen nicht im CSR und wurden nicht ausgewertet, aber sind in den programmierten Tabellen zu finden), TEAEs Cluster in „Angst und ähnliche Ereignisse“ und „Insomnien und ähnliche Ereignisse“ • Liste zur Darstellung der C-SSRS Daten nach Themen Nachträglich wurden folgende statistischen Analysen durchgeführt • Sensitivitätsanalyse zur Ermittlung der Auswirkungen doppelter Probandendaten auf die demographische Grunddaten, der Exposition für die Sicherheit, die ESS-Werte während der Open-Label- und randomisierten Entzugsphasen für die Sicherheits- und mITT-Populationen sowie die TEAEs für die Sicherheitspopulationen • Der SAP spezifizierte, dass Einzel- oder Mehrfach-Imputationsmethoden zur Imputation fehlender Daten zur Beurteilung der Sensitivität verwendet werden sollte; es wurden nur Einzelimputationen verwendet • Das Protokoll definierte, dass die Endpunktmessungen des FOSQ-10, SF-36v2, EQ-5D- 5L, und Compliance mit OSA-Primärtherapie nach finaler Dosis und Zeitpunkt zusammengefasst und grafisch dargestellt werden sollte; der SAP legte fest, dass die Messungen nach modaler Dosis und Zeitpunkt zusammengefasst und grafisch dargestellt wurden.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl für die Studie wurde basierend auf der ICH-Richtlinie Umfang der exponierten Population zur Bewertung der klinischen Sicherheit von Arzneimitteln, die zur Langzeittherapie von nicht-lebensbedrohlichen Konditionen (E1) eingesetzt werden sollen und nach Beratung durch die FDA bestimmt. Bis zu 600 Probanden waren für die Rekrutierung in die Studie geplant. Das Ziel war es, dass eine Mindestanzahl von 50 Probanden mit Narkolepsie und 50 Probanden mit OSA die Studie beendeten. Mit der Rekrutierung wurde erwartet, dass mindestens 100 Probanden mit Narkolepsie eine Expositionsdauer von 52 Wochen erreichen und mindestens 200

		Probanden mit OSA eine Solriamfetol-Expositionsdauer von 26 Wochen erreichen. Für die randomisierte Entzugsphase wurde eine Fallzahl von 300 Probanden mit ca. 150 Probanden pro Behandlungsgruppe zum Erreichen einer Power von mindestens 95 % bei einer Differenz von 3 Punkten im ESS-Score von Beginn zum Ende dieser Phase zu erreichen. Diese Kalkulation nahm eine allgemeine SD von 7 Punkten für die ESS-Veränderung während der randomisierte Entzugsphase und ein 2-seitiges Signifikanzniveau von 0.05 bei Verwendung eines T-Tests an.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<u>Zwischenanalysen:</u> Zwischenanalysen waren geplant, als die Studie etwa 50 Probanden mit Narkolepsie und 50 Probanden mit OSA mit einer Exposition gegenüber Solriamfetol von 52 Wochen und 100 Probanden mit Narkolepsie und 200 Probanden mit OSA mit einer Exposition gegenüber Solriamfetol von 26 Wochen hatte. Eine Zwischenanalyse der Wirksamkeitsdaten aus der doppelblinden, Placebo-kontrollierten, randomisierten Entzugsphase wurde ebenfalls durchgeführt <u>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u> • Suizidrisiko, das von C-SSRS gemeldet oder bewertet wird. • 3-fache oder größere Erhöhung über die obere Grenze der Normalwerte (ULN) der Alaninaminotransferase (ALT) oder Aspartataminotransferase (AST), begleitet von einer Erhöhung des gesamten Bilirubins im Serum, die mehr als das Doppelte der ULN beträgt. • Werte der Leberenzyme (AST, ALT) größer oder gleich dem 5-fachen des ULN-Wertes. • Kreatinin ≥ 2 mg/dL • Positiver Urin-Drogenscreening • Positiver Schwangerschaftstest • Die Testperson zeigte einen QTc-Wert über 500 msec (die Bestimmungen basierten auf mindestens 2 EKG-Aufnahmen, die nahe der Medikamenteneinnahme durchgeführt wurden) • Die Versuchsperson erlebte ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, das im Zusammenhang mit dem Studienmedikament – oder dessen Einnahme stand. • Für Probanden, die sich vorzeitig aus der Studie zurückgezogen haben, wurde versucht, alle zu frühen Abschluss-Untersuchungen durchzuführen. AEs, die zum Abbruch führten, wurden mit der zufriedenstellenden Behebung und Bestimmung des Ergebnisses, wie sie vom Prüfer und/oder Jazz Pharmaceuticals oder seinem Vertreter festgestellt wurden, verfolgt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	• Die Probanden erhielten das JZP-110 in der Open-Label Phase in einer Dosierung von 75, 150 oder 300 mg, einmal täglich und wurden dazu in den ersten zwei Wochen der Studie individuell die maximal verträgliche Dosis eingestellt. • Randomisierung nur in der doppelblinden Entzugsphase, in der die Probanden entweder JZP-110 (Beibehaltung der Dosis aus Open-Label Phase) oder Placebo erhielten.

8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Doppelblinde Entzugsphase: Verwendung einer zentralen Randomisierung über ein Interactive Voice Response System (IVRS) oder ein Interactive Web Response System.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Doppelblinde Entzugsphase: Zentrale Randomisierung der Probanden in einem Verhältnis 1:1 zur täglichen, oralen Einnahme der vorher in der Open-Label Phase eingenommen Dosis JZP-110 oder Placebo. Die Randomisierung war stratifiziert nach der Diagnose der Patienten: Narkolepsie oder OSA
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Doppelblinde Entzugsphase: Randomisierung über ein interaktives Voice Response System (IVRS) oder ein Interactive Web Response System. Die Geheimhaltung war während der gesamten Studie gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Doppelblinde Entzugsphase: Ein von Jazz Pharmaceuticals ausgewählter Statistiker erstellte den Master-Randomisierungscode für die Studie und bewahrte ihn auf. Dieser Statistiker war nicht an der Auswertung der Studie beteiligt. Die Randomisierungscodes wurden nach SOP von Jazz Pharmaceuticals generiert und einbehalten. Der Prüfarzt hat ein interaktives Voice Response System (IVRS) oder ein Interactive Web Response System genutzt, sodass die Probanden zufällig einer Behandlung zugeordnet wurden.
11	Verblindung	Doppelblinde, 2-wöchige Entzugsphase
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	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 31. März 2017):** Wenn nicht anders beschrieben, wurden deskriptive Statistiken für kontinuierliche Variablen mit Anzahl der Probanden (n), Mittelwert, Standard-Abweichung (SD), Median, Minimum und Maximum erstellt. Alle kategorischen/qualitativen Daten wurden anhand absoluter und relativer Häufigkeiten und Prozentzahlen angegeben. Alle Probanden-Daten wurden für die Open-Label Phase und die randomisierte Entzugsphase separat zusammengefasst und über den gesamten Zeitraum der Studie. Die Daten wurden wie folgt zusammengefasst:

		• Open-Label Phase: Gesamtanalyse (JZP-110 kombiniert) und nach Dosis-Level • Randomisierte Entzugsphase: Behandlungsgruppe (Placebo oder JZP-110 kombiniert) und nach Dosis-Level • Gruppe A: nach Behandlung in der Vorläuferstudie Alle Analysen erfolgten mit dem SAS Statistical Analysis System (SAS Institute, Inc. Cary, NC) Version 9.3 (oder später). Für die Open-Label Phase wurden keine formalen statistischen Tests durchgeführt; es sind deskriptive zusammenfassende Statistiken erstellt worden. **Hypothesentests und Signifikanzlevel:** Primäre Nullhypothese: Die mittlere Differenz der Veränderung des ESS-Scores der Solriamfetol-Gruppe zwischen Anfang und Ende der randomisierten Entzugsphase ist gleich zur Placebo-Gruppe. Sekundäre Nullhypothesen: Der prozentuale Anteil, der Probanden, die im PGIc eine Verschlechterung (minimally, much, oder very much) von Anfang zum Ende der randomisierten Entzugsphase berichteten, ist gleich zwischen der Solriamfetolgruppe und der Placebogruppe. Der prozentuale Anteil, der Probanden, die im CGIc eine Verschlechterung (minimally, much, oder very much) von Anfang zum Ende der randomisierten Entzugsphase berichteten, ist gleich zwischen der Solriamfetolgruppe und der Placebogruppe. Multiplizitäts-Thematik: Um einen Vergleich der Solriamfetol-Gruppe zur Placebo-Gruppe am Ende der randomisierten Entzugsphase vorzunehmen, wurden die Probanden, die zu Solraimfetol randomisiert wurden als eine Gruppe, unabhängig von deren Diagnose oder der Solriamfetol-Dosis behandelt. Demnach ergab sich keine Multiplitzitäts-Problematik. Es wurde ein Signifikanzlevel von 0,05 verwendet. Um die Problematik der Multiplizität in der Analyse der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte zu adressieren, das durch die mehreren Wirksamkeitsendpunkte entsteht, wurde eine feste hierarchische Testsequenz verwendet. Die Testsequenz begann mit dem Vergleich von Solriamfetol vs. Placebo für dem primären Wirksamkeitsendpunkt ESS. Zur Fortführung der Testsequenz musste ein Signifikanzniveau von 0.05 dieses Endpunkts erreicht werden, bevor mit der Testung der sekundären Wirksamkeitsendpunkte (PGIc und CGIc in dieser Reihenfolge) fortgesetzt wurde. Die Tests wurden gestoppt, wenn das Signifikanzlevel von $p \geq 0.05$ überschritten wurde. Dieser Ansatz kontrollierte die Family-wise error Rate bei 0,05. **Analyse-Populationen:** Wenn nicht anders beschrieben, erfolgten die Analysen aller Studienpopulationen basierend auf der aktuell erhaltenen Dosis des Studienmedikamentes. Safety-Population: alle Probanden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Diese Population wurde für die

		Sicherheitsbewertungen und die Bewertung der Erhaltung der Wirksamkeit in der open-label Phase verwendet. Modifizierte Intent-to-treat (mITT)-Population: Probanden, die in die Placebo-kontrollierte Entzugsphase randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes in dieser 2-wöchigen Phase erhielten, als auch auswertbare Wirksamkeitsdaten an Woche 29 (Gruppe A) oder Woche 28 (Gruppe B) aufwiesen. Wenn ein Proband in der mITT-Population keine Messwerte an Woche 29 (Gruppe A) oder Woche 28 (Gruppe B) für einen einzelnen Wirksamkeitsendpunkt hatte, wurde dieser Proband aus der mITT-Population zur Bewertung dieses Endpunktes ausgeschlossen. Per-Protocol Population (PP-Population): Probanden der mITT-Population, die die randomisierte Entzugsphase nach Protokollvorgaben ohne größere Protokollverletzung absolvierten. Die Art der Protokollverstöße, die zum Ausschluss aus der PP-Population führten, wurden im Protocol Deviation Management Plan definiert und vor der Entblindung der randomisierten Entzugsphase genehmigt. **Analyse der Wirksamkeitsendpunkte** Doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Entzugsphase: Eine Kovarinazanalyse (ANCOVA) wurde zur Analyse der ESS-Werte verwendet. Diese Analyse schloss die Behandlungsgruppe und den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Narkolepsie vs. OSA) als fixe Effekte ein. Die Response-Variable war der ESS-Wert vom Beginn bis zum Ende der 2-wöchigen randomisierten Entzugsphase. Die Annahmen der Differenz der Behandlung vs. Placebo und deren 95% Konfidenz-Intervalle wurden dargestellt. Der LOCF-Ansatz wurde für Probanden verwendet, die die Behandlung in der randomisierten Entzugsphase frühzeitig abbrachen. Der Chi-Quadrat-Test wurde zur Analyse der Hypothese verwendet, die mit den sekundären Endpunkten PGIc und CGIc assoziiert war. Die Analyse der Lebensqualitäts-Endpunkte FOSQ-10, SF-36v2, und EQ-5D-5L erfolgte zusammengefasst nach Zeitpunkt und modaler Dosis und es wurde die Solriamfetol-Behandlung vs. Placebo verglichen. Eine Kovarianzanalyse (ANCOVA), wie oben beschrieben, wurde zur Analyse des Endpunktes FOSQ-10 verwendet. Der Endpunkt Compliance mit der primären OSA-Therapie wurde anhand der Veränderung des Prozentsatzes der Nächte, in denen die primäre OSA-Therapie vom Besuch vor der randomisierten Entzugsperiode bis zum Ende der randomisierten Entzugsperiode angewendet wurde, bestimmt. Die Analyse der Behandlungsdifferenz zwischen kombiniertem JZP-110 und Placebo erfolgte mit einem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test. Open-Label Phase: Die Endpunkte der Open-Label-Wirksamkeit (ESS, PGIc und CGIc) wurden nach Zeitpunkt und modaler Dosis zusammengefasst, wobei deskriptive Statistiken und grafische Darstellungen verwendet wurden. Wo zutreffend, wurden die Änderungen im ESS gegenüber dem Ausgangswert der Vorstudie und gegenüber dem Ende der Vorstudie untersucht.

		Die Analyse der Lebensqualitäts-Endpunkte FOSQ-10, SF-36v2, und EQ-5D-5L, des Endpunktes Compliance mit der primären OSA-Therapie erfolgte zusammengefasst nach Zeitpunkt und modaler Dosis und wurden grafisch dargestellt. Wo zutreffend, wurden die Änderungen gegenüber dem Ausgangswert der Vorstudie und gegenüber dem Ende der Vorstudie untersucht. Die Analyse der Endpunkte WPAI:SHP und des Resource Utilization Questionnaire erfolgte zusammengefasst nach Zeitpunkt und modaler Dosis und wurden grafisch dargestellt. **Sicherheitsanalysen:** Für die Safety-Population wurden Sicherheitsanalysen durchgeführt. Für diese Analysen wurden keine formalen statistischen Tests durchgeführt. Es wurden zusammenfassende Statistiken erstellt, wenn nicht anders angegeben.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppen-Analysen:** Subgruppen-Analysen erfolgten nach den folgenden Gruppen • Probanden mit Narkolepsie (aus Studie 14-002, 15-005, ADX-N05 201, ADX-N05 202). • Probanden mit OSA (aus Studie 14-003, 14-004 oder 15-004). • Personen mit Narkolepsie, die An- oder Abwesenheit von Kataplexie in einer früheren Studie (Gruppe A) oder zu Studienbeginn in dieser Studie (Gruppe B) gemeldet haben. • Probanden mit compliant oder non-compliant Anwendung einer primären OSA-Therapie in einer früheren Studie (14-003 und 14-004, Gruppe A) oder zu Studienbeginn in dieser Studie (Gruppe B) waren. • Region (Nordamerika und Europa) und mit den folgenden Endpunkten: ESS: • Veränderung von Beginn bis Ende der randomisierten Entzugsphase • Veränderung von der Baseline der Studie (Gruppe B) • Veränderung von der letzten Bewertung in der Vorläuferstudie (Gruppe A) • Veränderung von der Baseline der Vorläuferstudie (Gruppe A) FOSQ-10 • Veränderung im Gesamtscore und den 5 Subskalen von Beginn bis Ende der randomisierten Entzugsphase • Veränderung im Gesamtscore und den 5 Subskalen von der letzten Bewertung in der Vorläuferstudie (Gruppe A) • Veränderung im Gesamtscore und den 5 Subskalen von der Baseline der Studie (Gruppe B) • Veränderung im Gesamtscore und den 5 Subskalen von der Baseline in der Vorläuferstudie (Gruppe A) PGIc und CGIc

		• PGIc: Prozentsatz der Probanden, welche eine Verbesserung in der open-label Phase zu jedem Zeitpunkt meldeten (Gruppe A und B). • CGIc: Prozentsatz der Probanden, welche eine Verbesserung in der open-label Phase zu jedem Zeitpunkt meldeten (Gruppe A und B). • PGIc: Prozentsatz der Probanden, welche eine Verschlechterung am Ende der randomisierten Entzugsphase meldeten • CGIc: Prozentsatz der Probanden, welche eine Verschlechterung am Ende der randomisierten Entzugsphase meldeten EQ-5D-5L: • Anzahl und Prozentsatz der Probanden in jeden der 5 Level jeder Dimension an der Baseline der Studie und an jedem Post-Baseline Zeitpunkt (Gruppe B). • Anzahl und Prozentsatz der Probanden in jeden der 5 Level jeder Dimension an der letzten Bewertung und der Baseline in der Vorläuferstudie und an jedem Post-Baseline Zeitpunkt (Gruppe A). • Anzahl und Probanden, die ein Problem meldeten (Level 2-5) in jeder Dimension an Baseline der Studie und an jedem Post-Baseline Zeitpunkt (Gruppe B) • Anzahl und Probanden, die ein Problem meldeten (Level 2-5) in jeder Dimension an der letzten Bewertung und der Baseline der Vorläuferstudie und an jedem Post-Baseline Zeitpunkt (Gruppe A) • EQ VAS Score an jedem Zeitpunkt und Veränderung von Baseline der Studie zu jedem Post-Baseline Zeitpunkt (Gruppe B). • EQ VAS Score an jedem Zeitpunkt und Veränderung von Baseline der Vorläuferstudie (Gruppe A). • EQ VAS Score an jedem Zeitpunkt und Veränderung von der letzten Bewertung der Vorläuferstudie (Gruppe A). TEAEs Daten zu Adverse Events wurden für alle Probanden mit Narkolepsie oder OSA separat und kombiniert zusammengefasst. Alle TEAEs wurden auch nach Behandlungsgruppe während der randomisierten Entzugsphase zusammengefasst. <u>Sensitivitätsanalysen zum Umgang mit Dropouts und fehlenden Daten:</u> Für die primäre Analyse der primären Wirksamkeitsendpunkte ESS, CGIc und PGIC der randomisierten Entzugsphase wurden fehlende Daten mit dem Ansatz last observation carried forward (LOCF) imputiert. Für den ESS wurde eine Sensitivitätsanalysen mit Einzel-Imputations-(SI)-Ansatz und durchschnittliche Imputation durchgeführt, um den Einfluss mögliche Auswirkungen fehlender Daten zu bewerten. Für den PGIc wurden fehlende Daten durch Zwei SI-Ansätze (Worst-Case und variiert je nach vorzeitigem Abbruchgrund) verwendet, um fehlende Daten zu imputieren und mögliche Auswirkungen fehlender Daten zu bewerten.

		Für die Analyse der Auswirkungen fehlender Daten auf den ESS, CGIc und PGIc während der Open-label Phase wurde ein LOCF-Ansatz verwendet.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-18 und Abbildung 4-19
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Open Label-Phase</u> a) Randomisierte Patienten (n = 645) Safety Population der open Label-Phase (n = 643) JZP-110 75 mg: n = 64 JZP-110 150 mg: n = 207 JZP-110 300 mg: n = 372 Safety Population: Patienten mit Narkolepsie (n = 226): JZP-110 75 mg: n = 15 JZP-110 150 mg: n = 63 JZP-110 300 mg: n = 148 Safety Population: Patienten mit OSA (n=417): JZP-110 75 mg: n = 49 JZP-110 150 mg: n = 144 JZP-110 300 mg: n = 224 <u>Randomisierte Entzugsphase</u> a) Safety Population (n = 282) JZP-110 75 mg: 13 JZP-110 150 mg: 46 JZP-110 300 mg: 81 Placebo: 142 Safety Population Patienten mit Narkolepsie (n = 78) JZP-110 75 mg: 1 JZP-110 150 mg: 12 JZP-110 300 mg: 25 Placebo: 40 Safety Population Patienten mit OSA (n = 203) JZP-110 75 mg: 12 JZP-110 150 mg: 34 JZP-110 300 mg: 53 Placebo: 102 b) Per-Protocol Population (n = 253) JZP-110 75 mg: 13

		JZP-110 150 mg: 43 JZP-110 300 mg: 70 Placebo: 127 Per-Protocol Population Patienten mit Narkolepsie (n = 69) JZP-110 75 mg: 1 JZP-110 150 mg: 10 JZP-110 300 mg: 22 Placebo: 36 Per-Protocol Population Patienten mit OSA (n = 184) JZP-110 75 mg: 12 JZP-110 150 mg: 33 JZP-110 300 mg: 48 Placebo: 91 c) mITT-Population (n = 280) JZP-110 75 mg: 13 JZP-110 150 mg: 46 JZP-110 300 mg: 80 Placebo: 141 mITT-Population: Patienten mit Narkolepsie (n = 78) JZP-110 75 mg: 1 JZP-110 150 mg: 12 JZP-110 300 mg: 25 Placebo: 40 mITT-Population: Patienten mit OSA (n = 202) JZP-110 75 mg: 1 JZP-110 150 mg: 12 JZP-110 300 mg: 25 Placebo: 101
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Open-Label-Phase:</u> Von den insgesamt 645 rekrutierten Patienten wurden 2 Patienten aus der Safety-Population ausgeschlossen, einer aufgrund sonstiger Gründe und einer aufgrund der Rücknahme des Einverständnisses. Insgesamt 185 Patienten beendeten die Studie frühzeitig aufgrund folgender Gründe: Nebenwirkungen: 61 Fehlende Wirksamkeit: 54 Abbruch durch Proband: 27 Lost to follow-up: 14 Protokoll-Verstoß: 11 Entscheidung des Sponsors: 10 Non-compliant zur Behandlung: 7

		Sonstiges: 1 (Proband 41510011 starb an einer Sepsis) Insgesamt wurden 27 Probanden aus der PP-Population ausgeschlossen, da sie nicht die randomisierte Entzugsphase beendeten (n=4) oder einen Haupt-Protokoll-Verstoß hatten (n=26) (inklusive Proband 31640035, der beide Kriterien erfüllte). <u>Randomisierte Entzugsphase:</u> Insgesamt brachen 4 Probanden die Studie ab (3 in der JZP-110 300 mg Gruppe, 1 in der Placebo-Gruppe) und wurden aus der Per-Protocol-Population ausgeschlossen. Die Gründe der Probanden der JZP-110 300 mg Gruppe waren: Abbruch durch Proband: 1 Non-compliant zur Behandlung: 1 Protokoll-Verstoß: 1 Der Proband der Placebo-Gruppe schied aufgrund von Lost to follow-up aus der Studie aus. Aus der mITT-Population wurden 2 Probanden (1 Proband aus der Placebo-Gruppe, 1 Proband aus der JZP-110 300 mg Gruppe ausgeschlossen (Proband 25020001 and 41030011), da sie keine verwertbaren Wirksamkeitsmessungen während der randomisierten Entzugsphase hatten. <u>Doppelte Rekrutierung:</u> Nach Abschluss der Studie wurde festgestellt, dass drei Probanden versehentlich zweimal in die Studie rekrutiert wurden. Dies resultierte in doppelten Werten für dieses Probanden unter einzelnen Identifikationsnummern. Alle Analysen wurden ohne Korrektur der Duplikat-Daten durchgeführt. Eine Sensitivitätsanalyse wurde zur Bewertung des Einflusses der doppelten Rekrutierung durchgeführt. Diese Analyse belegte, dass die multiple Rekrutierung keinen substanziellen Einfluss auf die Studiendaten hatte.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<u>Studienzeitraum:</u> Studieneinschluss: 26.05.2015 – 08.12.2017 Behandlung: 26.05.2015 – 08.12.2017 Auswertung primärer Endpunkt: 08.12.2017 <u>Studiendauer:</u> Gruppe A: • Titrationsphase: 2 Wochen • Erhaltungsphase: 38 Wochen • Nachbeobachtung: 2 Wochen Gruppe B: • Titrationsphase: 2 Wochen • Erhaltungsphase: 50 Wochen • Nachbeobachtung: 2 Wochen
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.

a: nach CONSORT 2010.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

CONSORT 2010 Flow Diagram 14-005
(Open-Label Phase, Indikation OSA)

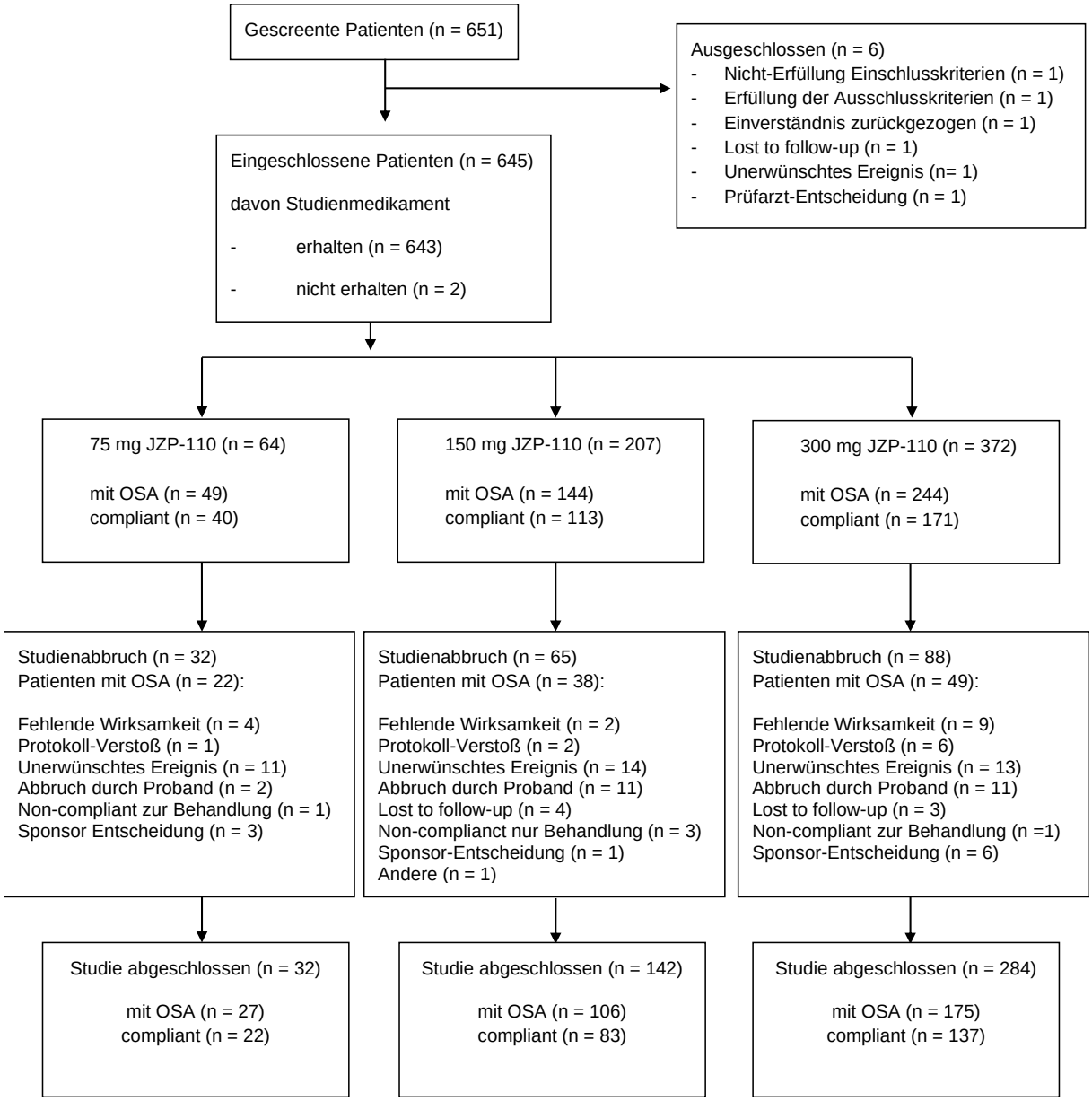


Abbildung 4-18: Patientenfluss in der open-label Phase der Studie 14-005 nach CONSORT 2010

CONSORT 2010 Flow Diagram 14-005
(Randomisierte Phase, Indikation OSA)

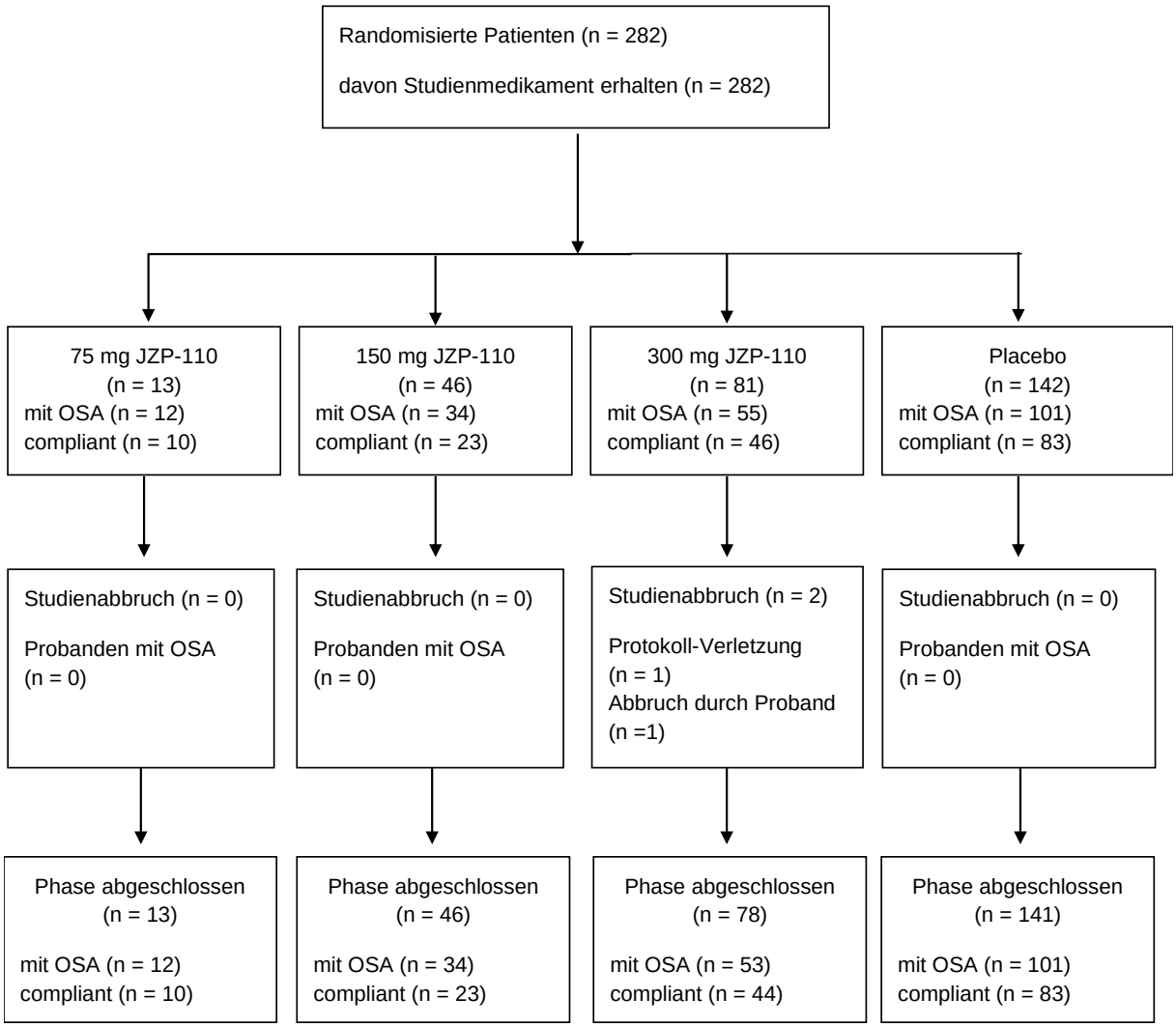


Abbildung 4-19: Patientenfluss in der randomisierten Phase der Studie 14-005 nach CONSORT 2010

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 4-146 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 14-003

Studie: _14-003_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht [2]	A
Statistischer Analyseplan [101]	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie (A).

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierungssequenz wurde zentral (Verwendung einer zentralen Randomisierung über ein Interactive Voice Response System (IVRS) oder ein Interactive Web Response System) erzeugt (A).

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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:

Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie. Die Verblindung und Randomisierung wurde adäquat durchgeführt und es sind keine weiteren Aspekte bekannt, die eine Einstufung mit niedrigen Verzerrungspotential entgegenstehen [A, B].

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 (15 Patienten) aus der mITT-Population ausgeschlossen (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 mittels MWT

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet (A).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden weniger als 5 % der Patienten (15 Patienten) aus der mITT-Population ausgeschlossen (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). Die ESS-Responderanalysen erfolgte post-hoc auf den vorhandenen Studiendaten (mITT-Population). Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist nicht zu vermuten, da die gewählte Responderschwelle von ESS ≤ 10 Punkten adäquat validiert ist und für die weitere Responderanalyse die ≥ 15 % Schwelle aus dem IQWiG-Methodenpapier vorgegeben wird.

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 (15 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).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Clinician Global Impression-Change (CGIc) Werte

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden weniger als 5 % der Patienten (15 Patienten) aus der mITT-Population ausgeschlossen (A). Die Analyse dieses Endpunktes basierte auf der mITT-Population. Fehlende Daten von ausgeschiedenen Patienten wurden mit dem LOCF ersetzt (B).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurden wie im finalen SAP festgelegt ausgewertet (B).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: QoL Endpunkte EQ-5D-5L, FOSQ-10 und SF-36

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und die Patienten waren in der Studie verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Ausschluss von 15 Patienten aus der ITT-Population lag unter einem Anteil von 5 %(A). Die Analyse dieser Endpunkte basierte auf der ITT-Population. Fehlende Werte durch ausgeschiedene Patienten wurden über die LOCF-Analyse sinnvoll implementiert (B).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkte wurden wie im finalen SAP festgelegt ausgewertet (B). Die Auswertung des SF-36v2 wurde im Vergleich zum Originalprotokoll verändert. Damit wurde auf Feedback der FDA auf die zuvor geplanten Analysen reagiert. Da mit diesen Änderungen den Empfehlungen der

Zulassungsbehörden entsprochen wurde, handelt es sich nicht um eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung seitens Jazz Pharmaceuticals.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte 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: Nutzung der OSA-Primärtherapie

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.

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 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 Wirksamkeit 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 4-147 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 14-005 Teil 1 (Open-Label)

Studie: 14-005 Teil 1 (Open-Label)_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Finaler Studienbericht [7]	A
Finaler statistischer Analyseplan [102]	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.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt (A)

2. <u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie nicht verblindet (A).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse dieses Endpunktes basierte auf der Safety-Population.und schloss alle Probanden ein, die Studienmedikamente erhalten hatten. Fehlende Daten wurden mittels LOCF imputiert. Die Abbruchgründe für Patienten, die ausgeschieden waren, wurden adäquat und transparent beschrieben (B).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurden wie im finalen SAP festgelegt ausgewertet (B).

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie 14-005 Teil 1 (Open Label) wird auf Endpunktebene als hoch eingestuft, da es sich um ein offenes Studiendesign handelt.

Endpunkt: Veränderung des Clinical Global Impression of change (CGIc)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie nicht verblindet (A).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse dieses Endpunktes basierte auf der Safety-Population und schloss alle Probanden ein, die Studienmedikamente erhalten hatten. Fehlende Daten wurden mittels LOCF imputiert. Die Abbruchgründe für Patienten, die ausgeschieden waren, wurden adäquat und transparent beschrieben (B).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurden wie im finalen SAP festgelegt ausgewertet (B).

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie 14-005 Teil 1 (Open Label) wird auf Endpunktebene als hoch eingestuft, da es sich um ein offenes Studiendesign handelt.

Endpunkt: Lebensqualitätsendpunkte: FOSQ-10 und EQ-5D-5L

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie nicht verblindet (A).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse dieses Endpunktes basierte auf der Safety-Population und schloss alle Probanden ein, die Studienmedikamente erhalten hatten. Die Abbruchgründe für Patienten, die ausgeschieden waren, wurden adäquat und transparent beschrieben (B).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurden wie im finalen SAP festgelegt ausgewertet (B).

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie 14-005 Teil 1 (Open Label) wird auf Endpunktebene als hoch eingestuft, da es sich um ein offenes Studiendesign handelt.

Endpunkt: Sicherheit (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 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 4-148 (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 [7]	A
Finaler statistischer Analyseplan [102]	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie (A).

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierungssequenz wurde zentral (Verwendung einer zentralen Randomisierung über ein Interactive Voice Response System (IVRS) oder ein Interactive Web Response System) erzeugt (A).

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Prüfarzt initiierte die Randomisierung über ein interaktives Voice Response System (IVRS) oder ein Interactive Web Response System. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Zur Gewährleistung der Verblindung wurden die verschiedenen Wirkstoffe (Solriamfetol, Placebo) als blickdichte Kapseln bereitgestellt, die in ihrem Aussehen absolut identisch waren.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Zur Gewährleistung der Verblindung wurden die verschiedenen Wirkstoffe (Solriamfetol, Placebo) als blickdichte Kapseln bereitgestellt, die in ihrem Aussehen absolut identisch waren.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Probanden und der Endpunkterheber war während der gesamten Studienphase gewährleistet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. 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** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurden wie im finalen SAP festgelegt ausgewertet (B).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes PGIc wird als niedrig bewertet, da die Verblindung des Studienpersonals gewährleistet war, die statistische Analyse adäquat erfolgte und sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergaben.

Endpunkt: Clinical Global Impression of Change (CGIc)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost to follow-up-Patienten ist adäquat angelegt. Die Analyse dieses Endpunktes basierte auf der mITT-Population. Fehlende Daten wurden mit LOCF ersetzt (B).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurden wie im finalen SAP festgelegt ausgewertet (B).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes CGIc wird als niedrig bewertet, da die Verblindung des Studienpersonals gewährleistet war, die statistische Analyse adäquat erfolgte und sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergaben.

Endpunkt: Lebensqualität FOSQ-10 und Eq-5D-5L

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt, das Studienpersonal und der Patient waren in der Studie verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse dieses Endpunktes basierte auf der mITT-Population. Die statistische Analyse für den Endpunkt FOSQ-10 basierte auf einer Kovarianzanalyse. (B).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurden wie im finalen SAP festgelegt ausgewertet (B).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte FOSQ-10 und EQ-5D-5L wird als niedrig bewertet, da die Verblindung des Studienpersonals gewährleistet war, die statistische Analyse adäquat erfolgte und sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergaben.

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:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse dieses Endpunktes basierte auf der Safety Population. (B).

7. 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).

8. 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 Unerwünschte Ereignisse 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.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

_____

_____

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   _____

   _____

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse

Subgruppenanalysen ohne signifikanten Interaktionsterm

Gesamtpopulation Studie 14-003 - Morbidität

Tabelle 4-149: Subgruppenergebnisse nach Compliance zur Primärtherapie für den Endpunkt ESS (Änderung Baseline zu Woche 12, mITT-Population)

Parameter	**Behandlungsgruppe**			
	Placebo (N = 114)	**37,5 mg JZP-110 (N = 56)**	**75 mg JZP-110 (N = 58)**	**150 mg JZP-110 (N = 116)**
Compliant zur OSA-Primärtherapie				
n	71	35	38	73
LS Mean (SE)	-3,0 (0,53)	-5,3 (0,76)	-4,3 (0,73)	-7,2 (0,53)
LSM		-2,4	-1,3	-4,2
95 % KI		(-4,2, -0,5)	(-3,1, 0,5)	(-5,7, -2,7)
Non-compliant zur OSA-Primärtherapie				
n	31	14	16	33
LS Mean (SE)	-3,7 (0,80)	-4,3 (1,16)	-6,3 (1,13)	-8,7 (0,76)
LSM		-0,7	-2,6	-5,0
95 % KI		(-3,5, 2,1)	(-5,4, 0,1)	(-7,2, -2,9)
p-Wert des Interaktionstests[a]		0,4681	0,5375	0,4530

[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: 14-003 zusätzliche Analyse Subgruppe ESS

Tabelle 4-150: Subgruppenergebnisse nach Compliance zur Primärtherapie für den Endpunkt Schlaflatenzzeit mittels MWT (Änderung Baseline zu Woche 12, mITT-Population)

Parameter	**Behandlungsgruppe**			
	Placebo (N = 114)	**37,5 mg JZP-110 (N = 56)**	**75 mg JZP-110 (N = 58)**	**150 mg JZP-110 (N = 116)**
Compliant zur OSA-Primärtherapie				
n	68	35	38	72
LS Mean (SE)	0,93 (1,233)	5,74 (1,741)	9,32 (1,671)	11,11 (1,211)
LSM		4,81	8,38	10,18
95 % KI		(0,61, 9,00)	(4,30, 12,47)	(6,78, 13,58)
Non-compliant zur OSA-Primärtherapie				
n	31	14	16	33
LS Mean (SE)	-0,52 (1,602)	3,17 (2,370)	9,38 (2,244)	11,33 (1,539)
LSM		3,70	9,90	11,86
95 % KI		(-1,97, 9,36)	(4,44, 15,36)	(7,46, 16,26)
p-Wert des Interaktionstests[a]		0,8050	0,6624	0,6313

[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: 14-003 zusätzliche Analyse Subgruppe MWT

Tabelle 4-151: Subgruppenergebnisse nach Compliance zur Primärtherapie für den Endpunkt PGIc (Änderung Baseline zu Woche 12, mITT-Population)

Parameter	**Behandlungsgruppe**			
	Placebo (N = 114)	**37,5 mg JZP-110 (N = 56)**	**75 mg JZP-110 (N = 58)**	**150 mg JZP-110 (N = 116)**
Compliant zur OSA-Primärtherapie				
Probanden die eine Verbesserung im PGIc melden, LOCF (%)[1]				
n	80	39	42	80
Ja	39 (48,8)	24 (61,5)	30 (71,4)	69 (86,3)
Nein	41 (51,3)	15 (38,5)	12 (28,6)	11 (13,8)
Prozentuale Differenz (Ja) zu Placebo (95 % KI)		12,8 (-6,00, 31,58)	22,7 (5,17, 40,19)	37,5 (24,20, 50,80)
Non-compliant zur OSA-Primärtherapie				
Probanden die eine Verbesserung im PGIc melden, LOCF (%)[1]				
n	34	17	16	36
Ja	17 (50,0)	7 (41,2)	12 (75,0)	35 (97,2)
Nein	17 (50,0)	10 (58,8)	4 (25,0)	1 (2,8)
Prozentuale Differenz (Ja) zu Placebo (95 % KI)		-8,8 (-37,63, 19,98)	25,0 (-2,07, 52,07)	47,2 (29,58, 64,87)
p-Wert des Interaktionstests[2]		0,2218	0,8663	0,1181

[1] Fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert

[2] p-Wert aus einem Interaktionstest nach Subgruppe (Heterogenitätstest nach Breslow).

n = Anzahl an Probanden mit nicht fehlenden Werten; N = Anzahl an Probanden in der Behandlungsgruppe; PGIc = Patient Global Impression of change

Quelle: 14-003 zusätzliche Analyse Subgruppe PGIc

Gesamtpopulation 14-003 – Sicherheit

Tabelle 4-152: Subgruppenanalysen nach Compliance zur OSA-Primärtherapie für TEAEs nach maximaler Schweregrad, moderate TEAEs in der Studie 14-003 (Safety Population)

TEAEs nach maximalem Schweregrad, moderate TEAEs **Parameter**	**Behandlungsgruppe**			
	Placebo (N = 114)	**37,5 mg JZP-110 (N = 56)**	**75 mg JZP-110 (N = 58)**	**150 mg JZP-110 (N = 116)**
Compliant zur OSA-Primärtherapie				
n	83	40	45	80
Probanden mit Ereignis, n (%)	13 (15,7)	6 (15,0)	8 (17,8)	20 (25,0)
Relatives Risiko (95 % KI)		1,04 (0,43, 2,54)	0,88 (0,39, 1,97)	0,63 (0,33, 1,17)
p-Wert (Dosis vs. Placebo)[1]		1,0000	0,8050	0,1730
Non-compliant zur OSA-Primärtherapie				
n	36	18	17	37
Probanden mit Ereignis, n (%)	4 (11,1)	7 (38,9)	2 (11,8)	8 (21,6)
Relatives Risiko (95 % KI)		0,29 (0,10, 0,85)	0,94 (0,19, 4,66)	0,51 (0,17, 1,56)
p-Wert (Dosis vs. Placebo) [1]		0,0295	1,0000	0,3447
p-Wert des Interaktionstests[2]		0,0564	0,9332	0,7893

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.

TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)

[1] p-Werte basierend auf Fisher's Exact Test;
[2] p-Wert aus einem Interaktionstest basierend auf einem Breslow-Day-Test auf Homogenität
Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: 14-003 zusätzliche Analyse Subgruppen Sicherheit

Tabelle 4-153: Subgruppenanalysen nach Compliance zur OSA-Primärtherapie für TEAEs nach SOK Gastrointestinale Erkrankungen in der Studie 14-003 (Safety Population)

TEAEs nach SOK gastrointestinale Erkrankungen **Parameter**	**Behandlungsgruppe**			
	Placebo (N = 114)	**37,5 mg JZP-110 (N = 56)**	**75 mg JZP-110 (N = 58)**	**150 mg JZP-110 (N = 116)**
Compliant zur OSA-Primärtherapie				
n	83	40	45	80
Probanden mit Ereignis, n (%)	12 (14,5)	6 (15,0)	9 (20,0)	21 (26,3)
Relatives Risiko (95 % KI)		0,96 (0,39, 2,38)	0,72 (0,33, 1,58)	0,55 (0,29, 1,04)
p-Wert (Dosis vs. Placebo)[1]		1,0000	0,4587	0,0792
Non-compliant zur OSA-Primärtherapie				
n	36	18	17	37
Probanden mit Ereignis, n (%)	3 (8,3)	4 (22,2)	4 (23,5)	6 (16,2)
Relatives Risiko (95 % KI)		0,38 (0,09, 1,50)	0,35 (0,09, 1,41)	0,51 (0,14, 1,90)
p-Wert (Dosis vs. Placebo) [1]		0,2049	0,1927	0,4790
p-Wert des Interaktionstests[2]		0,2595	0,3863	0,9898

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.

TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)

[1] p-Werte basierend auf Fisher's Exact Test;
[2] p-Wert aus einem Interaktionstest basierend auf einem Breslow-Day-Test auf Homogenität

Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: 14-003 zusätzliche Analyse Subgruppen Sicherheit

Tabelle 4-154: Subgruppenanalysen nach Compliance zur OSA-Primärtherapie für TEAEs nach SOK Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes in der Studie 14-003 (Safety Population)

TEAEs nach SOK Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes **Parameter**	**Behandlungsgruppe**			
	Placebo (N = 114)	**37,5 mg JZP-110 (N = 56)**	**75 mg JZP-110 (N = 58)**	**150 mg JZP-110 (N = 116)**
Compliant zur OSA-Primärtherapie				
n	83	40	45	80
Probanden mit Ereignis, n (%)	8 (9,6)	4 (10,0)	3 (6,7)	14 (17,5)
Relatives Risiko (95 % KI)		0,96 (0,31, 3,01)	1,45 (0,40, 5,18)	0,55 (0,24, 1,24)
p-Wert (Dosis vs. Placebo)[1]		1,0000	0,7458	0,1718
Non-compliant zur OSA-Primärtherapie				
n	36	18	17	37
Probanden mit Ereignis, n (%)	1 (2,8)	2 (11,1)	0	7 (18,9)
Relatives Risiko (95 % KI)		0,25 (0,02, 2,58)	1,44 (0,06, 33,55)	0,15 (0,02, 1,13)
p-Wert (Dosis vs. Placebo) [1]		0,2550	1,0000	0,0557
p-Wert des Interaktionstests[2]		NA[3]	NA[3]	0,2169

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.

NA = Nicht zutreffend; TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)

[1] p-Werte basierend auf Fisher's Exact Test;
[2] p-Wert aus einem Interaktionstest basierend auf einem Breslow-Day-Test auf Homogenität
[3] Kein Interaktionstest erforderlich, da weniger als 10 Ereignisse in den Subgruppen
Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: 14-003 zusätzliche Analyse Subgruppen Sicherheit

Population compliant zur OSA-Primärtherapie Studie 14-003 - Morbidität

Tabelle 4-155: Subgruppenergebnisse nach Geschlecht für den Endpunkt ESS (Änderung Baseline zu Woche 12, mITT-Population, OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie)

Parameter	Behandlungsgruppe			
	Placebo (N = 80)	37,5 mg JZP-110 (N = 39)	75 mg JZP-110 (N = 42)	150 mg JZP-110 (N = 80)
Weiblich				
n	23	12	17	27
LS Mean (SE)	-2,26 (0,867)	-6,45 (1,188)	-5,20 (1,008)	-7,08 (0,796)
LSM		-4,19	-2,94	-4,81
95 % KI		(-7,12, -1,26)	(-5,58, -0,29)	(-7,16, -2,47)
Männlich				
n	48	23	21	46
LS Mean (SE)	-3,23 (0,669)	-4,85 (0,990)	-3,63 (1,030)	-7,24 (0,697)
LSM		-1,63	-0,41	-4,02
95 % KI		(-3,98, 0,73)	(-2,83, 2,02)	(-5,92, -2,11)
p-Wert des Interaktionstests[a]		0,2386	0,3401	0,8675

[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: 14-003 zusätzliche Analyse Subgruppe ESS

Tabelle 4-156: Subgruppenergebnisse nach Geschlecht für den Endpunkt Schlaflatenzzeit mittels MWT (Änderung Baseline zu Woche 12, mITT-Population, OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie)

Parameter	**Behandlungsgruppe**			
	Placebo (N = 80)	**37,5 mg JZP-110 (N = 39)**	**75 mg JZP-110 (N = 42)**	**150 mg JZP-110 (N = 80)**
Weiblich				
n	23	12	17	26
LS Mean (SE)	1,59 (2,209)	7,68 (2,978)	12,86 (2,527)	13,69 (2,035)
LSM		6,09	11,27	12,10
95 % KI		(-1,26, 13,43)	(4,62, 17,92)	(6,15, 18,05)
Männlich				
n	46	23	21	46
LS Mean (SE)	0,61 (1,476)	4,67 (2,132)	6,30 (2,224)	9,65 (1,497)
LSM		4,06	5,69	9,04
95 % KI		(-1,05, 9,18)	(0,42, 10,95)	(4,89, 13,18)
p-Wert des Interaktionstests[a]		0,6043	0,1661	0,4095

[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: 14-003 zusätzliche Analyse Subgruppe MWT

Tabelle 4-157: Subgruppenergebnisse nach Geschlecht für den Endpunkt PGIc (Änderung Baseline zu Woche 12, mITT-Population, OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie)

Parameter	**Behandlungsgruppe**			
	Placebo (N = 80)	**37,5 mg JZP-110 (N = 39)**	**75 mg JZP-110 (N = 42)**	**150 mg JZP-110 (N = 80)**
Weiblich				
Probanden die eine Verbesserung im PGIc melden, LOCF (%)[1]				
n	25	14	18	30
Ja	10 (40,0)	9 (64,3)	13 (72,2)	29 (96,7)
Nein	15 (60,0)	5 (35,7)	5 (27,8)	1 (3,3)
Prozentuale Differenz (Ja) zu Placebo (95 % KI)		24,3 (-7,32, 55,89)	32,2 (3,99, 60,45)	56,7 (36,42, 76,92)
Männlich				
Probanden die eine Verbesserung im PGIc melden, LOCF (%)[1]				
n	55	25	24	50
Ja	29 (52,7)	15 (60,0)	17 (70,8)	40 (80,0)
Nein	26 (47,3)	10 (40,0)	7 (29,2)	10 (20,0)
Prozentuale Differenz (Ja) zu Placebo (95 % KI)		7,3 (-16,03, 30,57)	18,1 (-4,36, 40,57)	27,3 (10,04, 44,51)
p-Wert des Interaktionstests[2]		0,4095	0,4909	0,0202

[1] Fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert

[2] p-Wert aus einem Interaktionstest nach Subgruppe (Heterogenitätstest nach Breslow).

n = Anzahl an Probanden mit nicht fehlenden Werten; N = Anzahl an Probanden in der Behandlungsgruppe; PGIc = Patient Global Impression of change

Quelle: 14-003 zusätzliche Analyse Subgruppe PGIc

Tabelle 4-158: Subgruppenergebnisse nach Alter für den Endpunkt ESS (Änderung Baseline zu Woche 12, mITT-Population, OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie)

Parameter	**Behandlungsgruppe**			
	Placebo (N = 80)	**37,5 mg JZP-110 (N = 39)**	**75 mg JZP-110 (N = 42)**	**150 mg JZP-110 (N = 80)**
Alter < 65 Jahre				
n	55	27	28	65
LS Mean (SE)	-3,01 (0,616)	-5,41 (0,896)	-3,55 (0,871)	-7,12 (0,572)
LSM		-2,40	-0,55	-4,11
95 % KI		(-4,55, -0,26)	(-2,65, 1,56)	(-5,77, -2,45)
Alter ≥ 65 Jahre				
n	16	8	10	8
LS Mean (SE)	-2,92 (1,017)	-5,04 (1,407)	-6,58 (1,315)	-7,42 (1,482)
LSM		-2,13	-3,67	-4,51
95 % KI		(-5,61, 1,35)	(-7,00, -0,34)	(-8,11, -0,90)
p-Wert des Interaktionstests[a]		NA[1]	0,2859	NA[1]

[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).

[1] Interaktionstest nicht adäquat, da weniger als 10 Probanden in einer Subgruppe sind

ESS = Epworth Sleepiness Scale; n = Anzahl an Probanden mit nicht fehlenden Werten; N = Anzahl an Probanden in der Behandlungsgruppe; NA = Nicht zutreffend; LS = Least Squares; LSM = LS Mean; SE = Standardfehler

Quelle: 14-003 zusätzliche Analyse Subgruppe ESS

Tabelle 4-159: Subgruppenergebnisse nach Alter für den Endpunkt Schlaflatenzzeit mittels MWT (Änderung Baseline zu Woche 12, mITT-Population, OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie)

Parameter	**Behandlungsgruppe**			
	Placebo (N = 80)	**37,5 mg JZP-110 (N = 39)**	**75 mg JZP-110 (N = 42)**	**150 mg JZP-110 (N = 80)**
Alter < 65 Jahre				
n	53	27	28	64
LS Mean (SE)	0,64 (1,392)	5,81 (1,989)	9,60 (1,937)	11,56 (1,280)
LSM		5,17	8,96	10,92
95 % KI		(0,39, 9,95)	(4,26, 13,66)	(7,19, 14,64)
Alter ≥ 65 Jahre				
n	16	8	10	8
LS Mean (SE)	1,83 (2,752)	5,78 (3,729)	8,52 (3,434)	7,73 (3,843)
LSM		3,95	6,69	5,90
95 % KI		(-5,31, 13,22)	(-2,15, 15,53)	(-3,60, 15,40)
p-Wert des Interaktionstests[a]		NA[1]	0,6240	NA[1]

[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).

[1] Interaktionstest nicht adäquat, da weniger als 10 Probanden in einer Subgruppe sind

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: 14-003 zusätzliche Analyse Subgruppe MWT

Tabelle 4-160: Subgruppenergebnisse nach Alter für den Endpunkt PGIc (Änderung Baseline zu Woche 12, mITT-Population, OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie)

Parameter	**Behandlungsgruppe**			
	Placebo (N = 80)	**37,5 mg JZP-110 (N = 39)**	**75 mg JZP-110 (N = 42)**	**150 mg JZP-110 (N = 80)**
Alter < 65 Jahre				
Probanden die eine Verbesserung im PGIc melden, LOCF (%)[1]				
n	62	29	31	72
Ja	31 (50,0)	19 (65,5)	22 (71,0)	63 (87,5)
Nein	31 (50,0)	10 (34,5)	9 (29,0)	9 (12,5)
Prozentuale Differenz (Ja) zu Placebo (95 % KI)		15,5 (-5,79, 36,83)	21,0 (0,71, 41,22)	37,5 (22,90, 52,10)
Alter ≥ 65 Jahre				
Probanden die eine Verbesserung im PGIc melden, LOCF (%)[1]				
n	18	10	11	8
Ja	8 (44,4)	5 (50,0)	8 (72,7)	6 (75,0)
Nein	10 (55,6)	5 (50,0)	3 (27,3)	2 (25,0)
Prozentuale Differenz (Ja) zu Placebo (95 % KI)		5,6 (-33,01, 44,12)	28,3 (-6,64, 63,21)	30,6 (-7,22, 68,34)
p-Wert des Interaktionstests[2]		0,6479	0,7442	NA[3]

[1] Fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert

[2] p-Wert aus einem Interaktionstest nach Subgruppe (Heterogenitätstest nach Breslow)

[3] Interaktionstest nicht adäquat, da weniger als 10 Probanden in einer Subgruppe sind

n = Anzahl an Probanden mit nicht fehlenden Werten; N = Anzahl an Probanden in der Behandlungsgruppe; PGIc = Patient Global Impression of change

Quelle: 14-003 zusätzliche Analyse Subgruppe PGIc

Tabelle 4-161: Subgruppenergebnisse nach Krankheitsschwere (Baseline ESS) für den Endpunkt ESS (Änderung Baseline zu Woche 12, mITT-Population, OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie)

Parameter	**Behandlungsgruppe**			
	Placebo (N = 80)	**37,5 mg JZP-110 (N = 39)**	**75 mg JZP-110 (N = 42)**	**150 mg JZP-110 (N = 80)**
Baseline ESS > 15				
n	32	11	15	29
LS Mean (SE)	-4,35 (0,938)	-6,44 (1,554)	-6,40 (1,390)	-7,83 (0,988)
LSM		-2,09	-2,05	-3,48
95 % KI		(-5,68, 1,50)	(-5,37, 1,27)	(-6,17, -0,78)
Baseline ESS ≤ 15				
n	39	24	23	44
LS Mean (SE)	-2,04 (0,612)	-4,45 (0,800)	-2,94 (0,804)	-6,61 (0,583)
LSM		-2,42	-0,91	-4,58
95 % KI		(-4,40, -0,43)	(-2,91, 1,10)	(-6,25, -2,91)
p-Wert des Interaktionstests[a]		0,7218	0,3273	0,9960

[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: 14-003 zusätzliche Analyse Subgruppe ESS

Tabelle 4-162: Subgruppenergebnisse nach Krankheitsschwere (Baseline ESS) für den Endpunkt Schlaflatenzzeit mittels MWT (Änderung Baseline zu Woche 12, mITT-Population, OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie)

Parameter	**Behandlungsgruppe**			
	Placebo (N = 80)	**37,5 mg JZP-110 (N = 39)**	**75 mg JZP-110 (N = 42)**	**150 mg JZP-110 (N = 80)**
Baseline ESS > 15				
n	30	11	15	29
LS Mean (SE)	3,01 (1,866)	4,51 (3,083)	6,74 (2,688)	10,54 (1,921)
LSM		1,50	3,73	7,53
95 % KI		(-5,63, 8,64)	(-2,74, 10,21)	(2,22, 12,83)
Baseline ESS ≤ 15				
n	39	24	23	43
LS Mean (SE)	-0,64 (1,659)	6,18 (2,124)	10,85 (2,156)	11,43 (1,576)
LSM		6,81	11,49	12,07
95 % KI		(1,50, 12,13)	(6,12, 16,86)	(7,55, 16,59)
p-Wert des Interaktionstests[a]		0,3107	0,0797	0,2453

[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: 14-003 zusätzliche Analyse Subgruppe MWT

Tabelle 4-163: Subgruppenergebnisse nach Krankheitsschwere (Baseline ESS) für den Endpunkt PGIc (Änderung Baseline zu Woche 12, mITT-Population, OSA-Patienten compliant zur OSA-Primärtherapie)

Parameter	**Behandlungsgruppe**			
	Placebo (N = 80)	**37,5 mg JZP-110 (N = 39)**	**75 mg JZP-110 (N = 42)**	**150 mg JZP-110 (N = 80)**
Baseline ESS > 15				
Probanden die eine Verbesserung im PGIc melden, LOCF (%)[1]				
n	35	15	16	32
Ja	17 (48,6)	10 (66,7)	12 (75,0)	25 (78,1)
Nein	18 (51,4)	5 (33,3)	4 (25,0)	7 (21,9)
Prozentuale Differenz (Ja) zu Placebo (95 % KI)		18,1 (-10,94, 47,13)	26,4 (-0,48, 53,34)	29,6 (7,66, 51,45)
Baseline ESS ≤ 15				
Probanden die eine Verbesserung im PGIc melden, LOCF (%)[1]				
n	45	24	26	48
Ja	22 (48,9)	14 (58,3)	18 (69,2)	44 (91,7)
Nein	23 (51,1)	10 (41,7)	8 (30,8)	4 (8,3)
Prozentuale Differenz (Ja) zu Placebo (95 % KI)		9,4 (-15,10, 33,99)	20,3 (-2,64, 43,32)	42,8 (26,21, 59,34)
p-Wert des Interaktionstests[2]		0,6527	0,7226	0,1670

[1] Fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert

[2] p-Wert aus einem Interaktionstest nach Subgruppe (Heterogenitätstest nach Breslow).

n = Anzahl an Probanden mit nicht fehlenden Werten; N = Anzahl an Probanden in der Behandlungsgruppe; PGIc = Patient Global Impression of change

Quelle: 14-003 zusätzliche Analyse Subgruppe PGIc

Population compliant zur OSA-Primärtherapie Studie 14-003 - Sicherheit

Tabelle 4-164: Subgruppenanalysen nach Alter für Gesamtrate TEAEs, (vermutete) Verbindung zur Studienmedikation, in der Studie 14-003 – Population compliant zur OSA-Primärtherapie (Safety Population)

Gesamtrate TEAEs, (vermutete) Verbindung zur Studienmedikation **Parameter**	**Behandlungsgruppe**			
	Placebo (N = 83)	**37,5 mg JZP-110 (N = 40)**	**75 mg JZP-110 (N = 45)**	**150 mg JZP-110 (N = 80)**
Alter < 65 Jahre				
n	65	29	33	72
Probanden mit Ereignis, n (%)	15 (23,1)	4 (13,8)	6 (18,2)	25 (34,7)
Relatives Risiko (95 % KI)		1,67 (0,61, 4,60)	1,27 (0,54, 2,97)	0,66 (0,39, 1,15)
p-Wert (Dosis vs, Placebo)[1]		0,4080	0,7950	0,1875
Alter ≥ 65 Jahre				
n	18	11	12	8
Probanden mit Ereignis, n (%)	3 (16,7)	4 (36,4)	5 (41,7)	4 (50,0)
Relatives Risiko (95 % KI)		0,46 (0,13, 1,67)	0,40 (0,12, 1,37)	0,33 (0,10, 1,16)
p-Wert (Dosis vs, Placebo)[1]		0,3746	0,2098	0,1490
p-Wert des Interaktionstests[2]		0,1132	0,1157	NA[3]

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.

TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)

[1] p-Werte basierend auf Fisher's Exact Test;
[2] p-Wert aus einem Interaktionstest basierend auf einem Breslow-Day-Test auf Homogenität
[3] Interaktionstest nicht adäquat, da weniger als 10 Probanden in einer Subgruppe

Fett gedruckt = signifikanter Unterschied
Quelle: 14-003 zusätzliche Analyse Subgruppen Sicherheit

Tabelle 4-165: Subgruppenanalysen nach Alter für TEAEs nach maximalem Schweregrad, milde TEAEs, in der Studie 14-003 – Population compliant zur OSA-Primärtherapie (Safety Population)

TEAEs nach maximalem Schweregrad, milde TEAEs **Parameter**	**Behandlungsgruppe**			
	Placebo (N = 83)	**37,5 mg JZP-110 (N = 40)**	**75 mg JZP-110 (N = 45)**	**150 mg JZP-110 (N = 80)**
Alter < 65 Jahre				
n	65	29	33	72
Probanden mit Ereignis, n (%)	23 (35,4)	13 (44,8)	5 (15,2)	27 (37,5)
Relatives Risiko (95 % KI)		0,79 (0,47, 1,33)	2,34 (0,98, 5,58)	0,94 (0,61, 1,47)
p-Wert (Dosis vs, Placebo)[1]		0,4914	0,0570	0,8598
Alter ≥ 65 Jahre				
n	18	11	12	8
Probanden mit Ereignis, n (%)	5 (27,8)	5 (45,5)	5 (41,7)	4 (50,0)
Relatives Risiko (95 % KI)		0,61 (0,23, 1,64)	0,67 (0,24, 1,81)	0,56 (0,20, 1,54)
p-Wert (Dosis vs, Placebo)[1]		0,4320	0,4611	0,3821
p-Wert des Interaktionstests[2]		0,6811	0,0650	NA[3]

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.

TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)

[1] p-Werte basierend auf Fisher's Exact Test;
[2] p-Wert aus einem Interaktionstest basierend auf einem Breslow-Day-Test auf Homogenität
[3] Interaktionstest nicht adäquat, da weniger als 10 Probanden in einer Subgruppe

Fett gedruckt = signifikanter Unterschied
Quelle: 14-003 zusätzliche Analyse Subgruppen Sicherheit

Tabelle 4-166: Subgruppenanalysen nach Alter für TEAEs nach maximalem Schweregrad, moderate TEAEs, in der Studie 14-003 – Population compliant zur OSA-Primärtherapie (Safety Population)

TEAEs nach maximalem Schweregrad, moderate TEAEs **Parameter**	**Behandlungsgruppe**			
	Placebo (N = 83)	**37,5 mg JZP-110 (N = 40)**	**75 mg JZP-110 (N = 45)**	**150 mg JZP-110 (N = 80)**
Alter < 65 Jahre				
n	65	29	33	72
Probanden mit Ereignis, n (%)	11 (16,9)	4 (13,8)	6 (18,2)	18 (25,0)
Relatives Risiko (95 % KI)		1,23 (0,43, 3,53)	0,93 (0,38, 2,29)	0,68 (0,35, 1,32)
p-Wert (Dosis vs, Placebo)[1]		1,0000	1,0000	0,2977
Alter ≥ 65 Jahre				
n	18	11	12	8
Probanden mit Ereignis, n (%)	2 (11,1)	2 (18,2)	2 (16,7)	2 (25,0)
Relatives Risiko (95 % KI)		0,61 (0,10, 3,74)	0,67 (0,11, 4,11)	0,44 (0,08, 2,62)
p-Wert (Dosis vs, Placebo)[1]		0,6221	1,0000	0,5633
p-Wert des Interaktionstests[2]		0,5114	0,7521	NA[3]

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.

TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)

[1] p-Werte basierend auf Fisher's Exact Test;
[2] p-Wert aus einem Interaktionstest basierend auf einem Breslow-Day-Test auf Homogenität
[3] Interaktionstest nicht adäquat, da weniger als 10 Probanden in einer Subgruppe

Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: 14-003 zusätzliche Analyse Subgruppen Sicherheit

Tabelle 4-167: Subgruppenanalysen nach Geschlecht für Gesamtrate TEAEs in der Studie 14-003– Population compliant zur OSA-Primärtherapie (Safety Population)

Gesamtrate TEAEs Parameter	**Behandlungsgruppe**			
	Placebo (N = 83)	**37,5 mg JZP-110 (N = 40)**	**75 mg JZP-110 (N = 45)**	**150 mg JZP-110 (N = 80)**
Weiblich				
n	25	14	19	30
Probanden mit Ereignis, n (%)	16 (64,0)	11 (78,6)	11 (57,9)	23 (76,7)
Relatives Risiko (95 % KI)	0,81 (0,55, 1,22)	1,11 (0,68, 1,79)	0,83 (0,59, 1,19)	0,81 (0,55, 1,22)
p-Wert (Dosis vs. Placebo)[1]		0,4771	0,7600	0,3772
Männlich				
n	58	26	26	50
Probanden mit Ereignis, n (%)	29 (50,0)	14 (53,8)	8 (30,8)	32 (64,0)
Relatives Risiko (95 % KI)		0,93 (0,60, 1,44)	1,63 (0,86, 3,06)	0,78 (0,56, 1,09)
p-Wert (Dosis vs. Placebo) [1]		0,8157	0,1532	0,1747
p-Wert des Interaktionstests[2]		0,5284	0,4877	0,9568

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.

TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)

[1] p-Werte basierend auf Fisher's Exact Test;
[2] p-Wert aus einem Interaktionstest basierend auf einem Breslow-Day-Test auf Homogenität

Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: 14-003 zusätzliche Analyse Subgruppen Sicherheit

Tabelle 4-168: Subgruppenanalysen nach Geschlecht für Gesamtrate TEAEs, (vermutete) Verbindung zur Studienmedikation, in der Studie 14-003– Population compliant zur OSA-Primärtherapie (Safety Population)

Gesamtrate TEAEs, , (vermutete) Verbindung zur Studienmedikation **Parameter**	**Behandlungsgruppe**			
	Placebo (N = 83)	**37,5 mg JZP-110 (N = 40)**	**75 mg JZP-110 (N = 45)**	**150 mg JZP-110 (N = 80)**
Weiblich				
n	25	14	19	30
Probanden mit Ereignis, n (%)	6 (24,0)	5 (35,7)	6 (31,6)	12 (40,0)
Relatives Risiko (95 % KI)		0,67 (0,25, 1,81)	0,76 (0,29, 1,99)	0,60 (0,26, 1,37)
p-Wert (Dosis vs. Placebo)[1]		0,4780	0,7350	0,2565
Männlich				
n	58	26	26	50
Probanden mit Ereignis, n (%)	12 (20,7)	3 (11,5)	5 (19,2)	17 (34,0)
Relatives Risiko (95 % KI)		1,79 (0,55, 5,82)	1,08 (0,42, 2,74)	0,61 (0,32, 1,15)
p-Wert (Dosis vs. Placebo) [1]		0,3729	1,0000	0,1331
p-Wert des Interaktionstests[2]		0,2062	0,6017	0,9284

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.

TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)

[1] p-Werte basierend auf Fisher's Exact Test;
[2] p-Wert aus einem Interaktionstest basierend auf einem Breslow-Day-Test auf Homogenität

Fett gedruckt = signifikanter Unterschied
Quelle: 14-003 zusätzliche Analyse Subgruppen Sicherheit

Tabelle 4-169: Subgruppenanalysen nach Geschlecht für TEAEs nach maximalem Schweregrad, milde TEAEs in der Studie 14-003– Population compliant zur OSA-Primärtherapie (Safety Population)

TEAEs, nach maximalem Schweregrad, milde TEAEs **Parameter**	**Behandlungsgruppe**			
	Placebo (N = 83)	**37,5 mg JZP-110 (N = 40)**	**75 mg JZP-110 (N = 45)**	**150 mg JZP-110 (N = 80)**
Weiblich				
n	25	14	19	30
Probanden mit Ereignis, n (%)	9 (36,0)	6 (42,9)	5 (26,3)	14 (46,7)
Relatives Risiko (95 % KI)		0,84 (0,38, 1,87)	1,37 (0,55, 3,42)	0,77 (0,40, 1,47)
p-Wert (Dosis vs. Placebo)[1]		0,7397	0,5340	0,5837
Männlich				
n	58	26	26	50
Probanden mit Ereignis, n (%)	19 (32,8)	12 (46,2)	5 (19,2)	17 (34,0)
Relatives Risiko (95 % KI)		0,71 (0,41, 1,24)	1,70 (0,71, 4,07)	0,96 (0,56, 1,64)
p-Wert (Dosis vs. Placebo) [1]		0,3282	0,2968	1,0000
p-Wert des Interaktionstests[2]		0,7399	0,7655	0,5752

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.

TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)

[1] p-Werte basierend auf Fisher's Exact Test;
[2] p-Wert aus einem Interaktionstest basierend auf einem Breslow-Day-Test auf Homogenität

Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: 14-003 zusätzliche Analyse Subgruppen Sicherheit

Tabelle 4-170: Subgruppenanalysen nach Geschlecht für TEAEs nach maximalem Schweregrad, moderate TEAEs in der Studie 14-003– Population compliant zur OSA-Primärtherapie (Safety Population)

TEAEs, nach maximalem Schweregrad, moderate TEAEs **Parameter**	**Behandlungsgruppe**			
	Placebo (N = 83)	**37,5 mg JZP-110 (N = 40)**	**75 mg JZP-110 (N = 45)**	**150 mg JZP-110 (N = 80)**
Weiblich				
n	25	14	19	30
Probanden mit Ereignis, n (%)	5 (20,0)	4 (28,6)	5 (26,3)	8 (26,7)
Relatives Risiko (95 % KI)		0,70 (0,22, 2,19)	0,76 (0,26, 2,25)	0,75 (0,28, 2,00)
p-Wert (Dosis vs. Placebo)[1]		0,6958	0,7234	0,7516
Männlich				
n	58	26	26	50
Probanden mit Ereignis, n (%)	8 (13,8)	2 (7,7)	3 (11,5)	12 (24,0)
Relatives Risiko (95 % KI)		1,79 (0,41, 7,87)	1,20 (0,34, 4,15)	0,57 (0,26, 1,29)
p-Wert (Dosis vs. Placebo) [1]		0,7169	1,0000	0,2171
p-Wert des Interaktionstests[2]		0,3171	0,5821	0,7101

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.

TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)

[1] p-Werte basierend auf Fisher's Exact Test;
[2] p-Wert aus einem Interaktionstest basierend auf einem Breslow-Day-Test auf Homogenität

Fett gedruckt = signifikanter Unterschied
Quelle: 14-003 zusätzliche Analyse Subgruppen Sicherheit

Tabelle 4-171: Subgruppenanalysen nach Krankheitsschwere (Baseline-ESS) für Gesamtrate TEAEs in der Studie 14-003 – Population compliant zur OSA-Primärtherapie (Safety Population)

Gesamtrate TEAEs Parameter	**Behandlungsgruppe**			
	Placebo (N = 83)	**37,5 mg JZP-110 (N = 40)**	**75 mg JZP-110 (N = 45)**	**150 mg JZP-110 (N = 80)**
Baseline ESS Total Score > 15				
n	37	16	16	32
Probanden mit Ereignis, n (%)	20 (54,1)	10 (62,5)	4 (25,0)	27 (84,4)
Relatives Risiko (95 % KI)		0,86 (0,53, 1,40)	2,16 (0,88, 5,31)	0,64 (0,46, 0,89)
p-Wert (Dosis vs. Placebo)[1]		0,7637	0,0729	0,0095
Baseline ESS Total Score ≤ 15				
n	46	24	29	48
Probanden mit Ereignis, n (%)	25 (54,3)	15 (62,5)	15 (51,7)	28 (58,3)
Relatives Risiko (95 % KI)		0,87 (0,58, 1,31)	1,05 (0,68, 1,63)	0,93 (0,65, 1,33)
p-Wert (Dosis vs. Placebo) [1]		0,6139	1,0000	0,8354
p-Wert des Interaktionstests[2]		0,9882	0,1539	0,0561

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.

TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)

[1] p-Werte basierend auf Fisher's Exact Test;
[2] p-Wert aus einem Interaktionstest basierend auf einem Breslow-Day-Test auf Homogenität

Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: 14-003 zusätzliche Analyse Subgruppen Sicherheit

Tabelle 4-172: Subgruppenanalysen nach Krankheitsschwere (Baseline-ESS) für Gesamtrate TEAEs, (vermutete) Verbindung zur Studienmedikation, in der Studie 14-003 – Population compliant zur OSA-Primärtherapie (Safety Population)

Gesamtrate TEAEs, (vermutete) Verbindung zur Studienmedikation **Parameter**	**Behandlungsgruppe**			
	Placebo (N = 83)	**37,5 mg JZP-110 (N = 40)**	**75 mg JZP-110 (N = 45)**	**150 mg JZP-110 (N = 80)**
Baseline ESS Total Score > 15				
n	37	16	16	32
Probanden mit Ereignis, n (%)	8 (21,6)	5 (31,3)	1 (6,3)	12 (37,5)
Relatives Risiko (95 % KI)		0,69 (0,27, 1,79)	3,46 (0,47, 25,42)	0,58 (0,27, 1,23)
p-Wert (Dosis vs. Placebo)[1]		0,4991	0,2484	0,1872
Baseline ESS Total Score ≤ 15				
n	46	24	29	48
Probanden mit Ereignis, n (%)	10 (21,7)	3 (12,5)	10 (34,5)	17 (35,4)
Relatives Risiko (95 % KI)		1,74 (0,53, 5,73)	0,63 (0,30, 1,33)	0,61 (0,31, 1,20)
p-Wert (Dosis vs. Placebo) [1]		0,5197	0,2861	0,1745
p-Wert des Interaktionstests[2]		0,2297	0,0726	0,8923

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.

TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)

[1] p-Werte basierend auf Fisher's Exact Test;
[2] p-Wert aus einem Interaktionstest basierend auf einem Breslow-Day-Test auf Homogenität

Fett gedruckt = signifikanter Unterschied
Quelle: 14-003 zusätzliche Analyse Subgruppen Sicherheit

Tabelle 4-173: Subgruppenanalysen nach Krankheitsschwere (Baseline-ESS) für TEAEs nach maximalem Schweregrad, milde TEAEs, in der Studie 14-003 – Population compliant zur OSA-Primärtherapie (Safety Population)

TEAEs nach maximalem Schweregrad, milde TEAEs **Parameter**	**Behandlungsgruppe**			
	Placebo (N = 83)	**37,5 mg JZP-110 (N = 40)**	**75 mg JZP-110 (N = 45)**	**150 mg JZP-110 (N = 80)**
Baseline ESS Total Score > 15				
n	37	16	16	32
Probanden mit Ereignis, n (%)	12 (32,4)	7 (43,8)	2 (12,5)	16 (50,0)
Relatives Risiko (95 % KI)		0,74 (0,36, 1,53)	2,59 (0,65, 10,29)	0,65 (0,36, 1,16)
p-Wert (Dosis vs. Placebo)[1]		0,5362	0,1825	0,1509
Baseline ESS Total Score ≤ 15				
n	46	24	29	48
Probanden mit Ereignis, n (%)	16 (34,8)	11 (45,8)	8 (27,6)	15 (31,3)
Relatives Risiko (95 % KI)		0,76 (0,42, 1,37)	1,26 (0,62, 2,56)	1,11 (0,63, 1,98)
p-Wert (Dosis vs. Placebo) [1]		0,4413	0,6148	0,8270
p-Wert des Interaktionstests[2]		0,9790	0,3673	0,1773

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.

TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)

[1] p-Werte basierend auf Fisher's Exact Test;
[2] p-Wert aus einem Interaktionstest basierend auf einem Breslow-Day-Test auf Homogenität

Fett gedruckt = signifikanter Unterschied

Quelle: 14-003 zusätzliche Analyse Subgruppen Sicherheit

Tabelle 4-174: Subgruppenanalysen nach Krankheitsschwere (Baseline-ESS) für TEAEs nach maximalem Schweregrad, moderate TEAEs, in der Studie 14-003 – Population compliant zur OSA-Primärtherapie (Safety Population)

TEAEs nach maximalem Schweregrad, moderate TEAEs **Parameter**	**Behandlungsgruppe**			
	Placebo (N = 83)	**37,5 mg JZP-110 (N = 40)**	**75 mg JZP-110 (N = 45)**	**150 mg JZP-110 (N = 80)**
Baseline ESS Total Score > 15				
n	37	16	16	32
Probanden mit Ereignis, n (%)	7 (18,9)	3 (18,8)	2 (12,5)	10 (31,3)
Relatives Risiko (95 % KI)		1,01 (0,30, 3,41)	1,51 (0,35, 6,50)	0,61 (0,26, 1,41)
p-Wert (Dosis vs. Placebo)[1]		1,0000	0,7062	0,2726
Baseline ESS Total Score ≤ 15				
n	46	24	29	48
Probanden mit Ereignis, n (%)	6 (13,0)	3 (12,5)	6 (20,7)	10 (20,8)
Relatives Risiko (95 % KI)		1,04 (0,29, 3,81)	0,63 (0,22, 1,77)	0,63 (0,25, 1,58)
p-Wert (Dosis vs. Placebo)[1]		1,0000	0,5195	0,4131
p-Wert des Interaktionstests[2]		0,9720	0,3252	0,8958

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.

TEAE = Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)

[1] p-Werte basierend auf Fisher's Exact Test;
[2] p-Wert aus einem Interaktionstest basierend auf einem Breslow-Day-Test auf Homogenität

Fett gedruckt = signifikanter Unterschied
Quelle: 14-003 zusätzliche Analyse Subgruppen Sicherheit