Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pitolisant (Ozawade®)

Bioprojet Deutschland GmbH
als örtlicher Vertreter von Bioprojet Pharma SAS

Modul 4 A

Verbesserung der Wachheit und zur 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-Beatmung (CPAP, continuous positive airway pressure), nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte oder wenn eine solche Therapie nicht vertragen wurde

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 27.10.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 11
Abkürzungsverzeichnis ... 13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 16
4.2 Methodik ... 24
4.2.1 Fragestellung ... 24
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 26
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 30
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 30
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 30
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 32
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 33
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 34
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 35
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 36
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 36
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 37
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 56
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 57
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 58
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 59
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 62
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 62
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 62
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 62
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 65
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 68
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 69
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 69
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 70
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 70
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 96
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 97
4.3.1.3.1 Darstellung der Endpunkte – RCT ... 99
4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität: Todesfälle – RCT ... 101
4.3.1.3.1.2 Endpunkt Morbidität: Epworth Sleepiness Scale – RCT ... 103

4.3.1.3.1.3 Endpunkt Morbidität: Oxford Sleep Resistance Test – RCT 116
4.3.1.3.1.4 Endpunkt Morbidität: Pichot Fatigue Scale – RCT 124
4.3.1.3.1.5 Endpunkt Morbidität: Clinical Global Impression of Change – RCT 130
4.3.1.3.1.6 Endpunkt Morbidität: Patient's Global Opinion of Efficacy – RCT 135
4.3.1.3.1.7 Endpunkt Morbidität: EQ-5D VAS – RCT 139
4.3.1.3.1.8 Endpunkt Morbidität: Schlaftagebuch – RCT 145
4.3.1.3.1.9 Endpunkt Morbidität: Trail Making Test – RCT 162
4.3.1.3.1.10 Endpunkt Morbidität: Leeds Sleep Evaluation Questionnaire – RCT 166
4.3.1.3.1.11 Endpunkt Morbidität: Beck Depression Inventory – RCT 171
4.3.1.3.1.12 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT 175
4.3.1.3.1.13 Endpunkt Verträglichkeit – RCT 176
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 188
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT 190
4.3.2 Weitere Unterlagen 191
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 191
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 191
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 191
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 192
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 193
4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 194
4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: Studien für indirekte Vergleiche 195
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 196
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 196
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 197
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 199
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT 199
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 199
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 199
4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 200
4.3.2.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 200
4.3.2.2.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 202
4.3.2.2.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 203
4.3.2.2.1.5 Resultierender Studienpool: nicht randomisierte vergleichende Studien 204
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 205
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 206
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 206
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 207
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien 207

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 208
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 208
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 209
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 210
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 212
4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 213
4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen ... 213
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 214
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 215
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 215
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 216
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 216
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 216
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 216
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 217
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 226
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 226
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 226
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 226
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 227
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 227
4.6 Referenzliste ... 228
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 233
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 242
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 246
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 252
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 281
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 328

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Zusatznutzens 17
Tabelle 4-2: Ergebnisse für den doppelblinden Behandlungszeitraum der ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II auf Endpunktebene 19
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Zusatznutzens 27
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 63
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 69
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT HAROSA I und HAROSA II (jeweils ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98
Tabelle 4-14: Operationalisierung von „Todesfälle“ 101
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Todesfälle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102
Tabelle 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt „Todesfälle“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 102
Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt „Todesfälle“ aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 103
Tabelle 4-18: Operationalisierung von „Epworth Sleepiness Scale“ 103
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Epworth Sleepiness Scale“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Epworth Sleepiness Scale – ESS-Ansprechen“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 106

Tabelle 4-21: Ergebnisse der ANCOVA-Analysen für den Endpunkt „Epworth Sleepiness Scale – Veränderung im ESS-Gesamtscore gegenüber Baseline“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 108

Tabelle 4-22: Ergebnisse der MMRM-Analysen für den Endpunkt „Epworth Sleepiness Scale – Veränderung im ESS-Gesamtscore gegenüber Baseline“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 110

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt „Epworth Sleepiness Scale – ESS-Ansprechen“ aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 111

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Epworth Sleepiness Scale – Veränderung im ESS-Gesamtscore gegenüber Baseline“ aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 113

Tabelle 4-25: Ergebnisse der MMRM-Analysen für den Endpunkt „Epworth Sleepiness Scale – Veränderung im ESS-Gesamtscore gegenüber Baseline“ aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 115

Tabelle 4-26: Operationalisierung von „Oxford Sleep Resistance Test“ 116

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Oxford Sleep Resistance Test“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Oxford Sleep Resistance Test – OSleR-Erfolg“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 118

Tabelle 4-29: Ergebnisse der ANCOVA-Analysen für den Endpunkt „Oxford Sleep Resistance Test – Veränderung im OSleR-Score gegenüber Baseline“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 119

Tabelle 4-30: Ergebnisse der MMRM-Analysen für den Endpunkt „Oxford Sleep Resistance Test – Veränderung im OSleR-Score gegenüber Baseline“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 120

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Oxford Sleep Resistance Test – OSleR-Erfolg“ aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 121

Tabelle 4-32: Ergebnisse der ANCOVA-Analysen für den Endpunkt „Oxford Sleep Resistance Test – Veränderung im OSleR-Score gegenüber Baseline“ aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 122

Tabelle 4-33: Ergebnisse der MMRM-Analysen für den Endpunkt „Oxford Sleep Resistance Test – Veränderung im OSleR-Score gegenüber Baseline“ aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 123

Tabelle 4-34: Operationalisierung von „Pichot Fatigue Scale“ 124

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Pichot Fatigue Scale“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Pichot Fatigue Scale Score – Pichot Fatigue Scale Score > 22“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 126

Tabelle 4-37: Ergebnisse der ANCOVA-Analysen für den Endpunkt „Pichot Fatigue Scale Score – Veränderung im Pichot Fatigue Scale Score gegenüber Baseline“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 127

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Pichot Fatigue Scale Score – Pichot Fatigue Scale Score > 22“ aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 128

Tabelle 4-39: Ergebnisse der ANCOVA-Analysen für den Endpunkt „Pichot Fatigue Scale Score – Veränderung im Pichot Fatigue Scale Score gegenüber Baseline“ aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 129

Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Clinical Global Impression of Change“ 130

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Clinical Global Impression of Change“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 131

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Clinical Global Impression of Change – CGI-C-Verbesserung“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 131

Tabelle 4-43: Ergebnisse der ANCOVA-Analysen für den Endpunkt „Clinical Global Impression of Change – Veränderung im CGI-C gegenüber dem CGI-S zu Baseline“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 132

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Clinical Global Impression of Change – CGI-C-Verbesserung“ aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 133

Tabelle 4-45: Ergebnisse der ANCOVA-Analysen für den Endpunkt „Clinical Global Impression of Change – Veränderung im CGI-C gegenüber dem CGI-S zu Baseline“ aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 134

Tabelle 4-46: Operationalisierung von „Patient’s Global Opinion of Efficacy” 135

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Patient’s Global Opinion of Efficacy ” in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 136

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Patient’s Global Opinion of Efficacy – PGOE-Verbesserung“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 137

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Patient’s Global Opinion of Efficacy – PGOE-Verbesserung“ aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 138

Tabelle 4-50: Operationalisierung von „EQ-5D VAS“..... 139

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 140

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS – EQ-5D-VAS-Verbesserung“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 140

Tabelle 4-53: Ergebnisse der ANCOVA-Analysen für den Endpunkt „EQ-5D VAS – Veränderung der EQ-5D VAS gegenüber Baseline“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 142

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS – EQ-5D VAS-Verbesserung“ aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 143

Tabelle 4-55: Ergebnisse der ANCOVA-Analysen für den Endpunkt „EQ-5D VAS – Veränderung der EQ-5D VAS gegenüber Baseline“ aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 144

Tabelle 4-56: Operationalisierung von „Schlaftagebuch“ 145

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schlaftagebuch“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 147

Tabelle 4-58: Ergebnisse der ANCOVA-Analysen für den Endpunkt „Schlaftagebuch – Veränderung der Beobachtungen aus dem Schlaftagebuch gegenüber Baseline“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 148

Tabelle 4-59: Ergebnisse der MMRM-Analysen für den Endpunkt „Schlaftagebuch – Veränderung der Beobachtungen aus dem Schlaftagebuch gegenüber Baseline“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 154

Tabelle 4-60: Ergebnisse der ANCOVA-Analysen für den Endpunkt „Schlaftagebuch – Veränderung der Beobachtungen aus dem Schlaftagebuch gegenüber Baseline“ aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 155

Tabelle 4-61: Ergebnisse der MMRM-Analysen für den Endpunkt „Schlaftagebuch – Veränderung der Beobachtungen aus dem Schlaftagebuch gegenüber Baseline“ aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 160

Tabelle 4-62: Operationalisierung von „Trail Making Test“ 162

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Trail Making Test“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 163

Tabelle 4-64: Ergebnisse der ANCOVA-Analysen für den Endpunkt „Trail Making Test – Veränderung im TMT gegenüber Baseline“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 164

Tabelle 4-65: Ergebnisse der ANCOVA-Analysen für den Endpunkt „Trail Making Test – Veränderung im TMT gegenüber Baseline“ aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 165

Tabelle 4-66: Operationalisierung von „Leeds Sleep Evaluation Questionnaire” 166

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Leeds Sleep Evaluation Questionnaire“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 167

Tabelle 4-68: Ergebnisse der ANCOVA-Analysen für den Endpunkt „Leeds Sleep Evaluation Questionnaire – Veränderung im LSEQ gegenüber Baseline“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 168

Tabelle 4-69: Ergebnisse der ANCOVA-Analysen für den Endpunkt „Leeds Sleep Evaluation Questionnaire – Veränderung im LSEQ gegenüber Baseline“ aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 170

Tabelle 4-70: Operationalisierung von „Beck Depression Inventory“ 171

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Beck Depression Inventory“..... 172

Tabelle 4-72: Ergebnisse der ANCOVA-Analysen für den Endpunkt „Beck Depression Inventory – Veränderung im BDI-Gesamtscore gegenüber Baseline“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 173

Tabelle 4-73: Ergebnisse der ANCOVA-Analysen für den Endpunkt „Beck Depression Inventory – Veränderung im BDI-Gesamtscore“ gegenüber Baseline aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 174

Tabelle 4-74: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ 175

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 175

Tabelle 4-76: Operationalisierung von „Verträglichkeit“ 176

Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Verträglichkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 177

Tabelle 4-78: Ergebnisse für die Endpunkte „Verträglichkeit – Überblick“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 178

Tabelle 4-79: Ergebnisse für die Endpunkte „Verträglichkeit – Jegliche UE nach SOC/PT“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 179

Tabelle 4-80: Ergebnisse für die Endpunkte „Verträglichkeit – UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC/PT“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 181

Tabelle 4-81: Ergebnisse für die Endpunkte „Verträglichkeit – UE nach höchstem Schweregrad“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 182

Tabelle 4-82: Ergebnisse für die Endpunkte „Verträglichkeit – Überblick“, aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 183

Tabelle 4-83: Ergebnisse für die Endpunkte „Verträglichkeit – Jegliche UE nach SOC/PT“ aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 184

Tabelle 4-84: Ergebnisse für die Endpunkte „Verträglichkeit – UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC/PT“ aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 186

Tabelle 4-85: Ergebnisse für die Endpunkte „Verträglichkeit – UE nach höchstem Schweregrad“ aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 187

Tabelle 4-86: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 189

Tabelle 4-87: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> 189

Tabelle 4-88: Liste der eingeschlossenen Studien 190

Tabelle 4-89: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche 191

Tabelle 4-90: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien für indirekte Vergleiche 194

Tabelle 4-91: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien für indirekte Vergleiche 195
Tabelle 4-92: Studienpool – Studien für indirekte Vergleiche 196
Tabelle 4-93: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 196
Tabelle 4-94: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 197
Tabelle 4-95: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 197
Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 198
Tabelle 4-97: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 198
Tabelle 4-98: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien 200
Tabelle 4-99: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – nicht randomisierte vergleichende Studien 203
Tabelle 4-100: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – nicht randomisierte vergleichende Studien 204
Tabelle 4-101: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien 205
Tabelle 4-102: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 205
Tabelle 4-103: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 206
Tabelle 4-104: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 206
Tabelle 4-105: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 207
Tabelle 4-106: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen 209
Tabelle 4-107: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen 210
Tabelle 4-108: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen 212
Tabelle 4-109: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen 213
Tabelle 4-110: Studienpool – weitere Untersuchungen 214
Tabelle 4-111: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 215
Tabelle 4-112: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 215
Tabelle 4-113: Ergebnisse für den doppelblinden Behandlungszeitraum der ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II auf Endpunktebene 221

Tabelle 4-114: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 226
Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) 282
Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) 305
Tabelle 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HAROSA I 329
Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HAROSA II 345

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67

Abbildung 4-2: Design der Studie HAROSA I – Patienten, die nicht an dem Open-Label-Extension-Zeitraum teilnahmen 85

Abbildung 4-3: Design der Studie HAROSA I – Patienten, die an dem Open-Label-Extension-Zeitraum teilnahmen 86

Abbildung 4-4: Design der Studie HAROSA II – Patienten, die nicht an dem Open-Label-Extension-Zeitraum teilnahmen 91

Abbildung 4-5: Design der Studie HAROSA II – Patienten, die an dem Open-Label-Extension-Zeitraum teilnahmen 92

Abbildung 4-6: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für "Epworth Sleepiness Scale – Veränderung des ESS-Gesamtscores gegenüber Baseline" aus der Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. BF2.649: Pitolisant. 109

Abbildung 4-7: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für "Epworth Sleepiness Scale – Veränderung des ESS-Gesamtscores gegenüber Baseline" aus der Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. BF2.649: Pitolisant. 114

Abbildung 4-8: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für "Schlaftagebuch – Veränderung im SDWD gegenüber Baseline" aus der Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. BF2.649: Pitolisant; trtp: Planned Teatment..... 150

Abbildung 4-9: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für "Schlaftagebuch – Veränderung im SDAD gegenüber Baseline" aus der Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. BF2.649: Pitolisant; trtp: Planned Treatment. 151

Abbildung 4-10: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für "Schlaftagebuch – Veränderung im SDNS gegenüber Baseline" aus der Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. BF2.649: Pitolisant; trtp: Planned Treatment. 152

Abbildung 4-11: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für "Schlaftagebuch – Veränderung im SDDS gegenüber Baseline" aus der Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. BF2.649: Pitolisant; trtp: Planned Treatment. 153

Abbildung 4-12: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für "Schlaftagebuch – Veränderung im SDWD gegenüber Baseline" aus der Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. BF2.649: Pitolisant; trtp: Planned Treatment. 157

Abbildung 4-13: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für "Schlaftagebuch – Veränderung im SDAD gegenüber Baseline" aus der Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. BF2.649: Pitolisant; trtp: Planned Treatment. 158

Abbildung 4-14: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für "Schlaftagebuch – Veränderung im SDNS gegenüber Baseline" aus der Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. BF2.649: Pitolisant; trtp: Planned Treatment. 159

Abbildung 4-15: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für "Schlaftagebuch – Veränderung im SDDS gegenüber Baseline" aus der Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. BF2.649: Pitolisant; trtp: Planned Treatment. 160

Abbildung 4-16: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien für indirekte Vergleiche 193
Abbildung 4-17: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien 202
Abbildung 4-18: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen 211
Abbildung 4-19: Patientenflussdiagramm nach CONSORT für den doppelblinden Behandlungszeitraum der Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) 303
Abbildung 4-20: Patientenflussdiagramm nach CONSORT für den Open-Label-Extension-Zeitraum der Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) 304
Abbildung 4-21: Patientenflussdiagramm nach CONSORT für den doppelblinden Behandlungszeitraum der Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) 326
Abbildung 4-22: Patientenflussdiagramm nach CONSORT für den Open-Label-Extension-Zeitraum der Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) 327

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
ANCOVA	Kovarianzanalyse
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
BDI	Beck Depression Inventory
BMI	Body-Mass-Index
CGI-C	Clinical Global Impression of Change
CGI-S	Clinical Global Impression of Severity
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPAP	Kontinuierlicher Atemwegsüberdruck (continuous positive airway pressure)
CSR	klinischer Studienbericht (clinical study report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DSM	Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
EDS	Übermäßige Tagesschläfrigkeit (excessive daytime sleepiness)
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensions
ESS	Epworth Sleepiness Scale
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
LSEQ	Leeds Sleep Evaluation Questionnaire
LS-GMW	Kleinste-Quadrate Geometrische Mittelwert
LS-GR	Kleinste-Quadrate Geometrischen Verhältnis
LS-MW	Kleinste-Quadrate-Mittelwert
LS-MWD	Kleinste-Quadrate-Mittelwert-Differenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison

nCPAP	Nasaler kontinuierlicher Atemwegsüberdruck (nasal continuous positive airway pressure)
NRI	Non-Responder Imputation
OR	Odds Ratio
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
OSleR	Oxford Sleep Resistance Test
PGOE	Patient’s Global Opinion of Efficacy
PLMAI	Periodic limb movement arousal index
PT	Preferred Term nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SGR	Standardisierte Geometrische Verhältnis nach Hedges’ g
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges’ g
SOC	Systemorganklasse (system organ class) nach MedDRA
TMT	Trail Making Test
VAS	Visuelle Analogskala

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

Pitolisant ist indiziert zur Verbesserung der Wachheit und zur 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-Beatmung (CPAP, continuous positive airway pressure), nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte oder wenn eine solche Therapie nicht vertragen wurde (Bioprojet Pharma 2021).

Ziel des vorliegenden Moduls 4 A ist die Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pitolisant anhand patientenrelevanter Endpunkte in den Endpunktdimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit für die Behandlung der EDS bei Patienten mit OSA im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden obstruktiven Schlafapnoe.

Datenquellen

Zur Identifikation von für die Nutzenbewertung von Pitolisant relevanten Studien erfolgte eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE und in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ sowie eine Suche in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und ICTRP (WHO) und ergänzende Suchen im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS). Zusätzlich wurde eine Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) durchgeführt. Die Treffer der Suche wurden anhand der in Tabelle 4-3 genannten, vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

Für die Fragestellung liegen keine bewertbaren Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien (randomised controlled trials, RCT), nicht randomisierten vergleichenden Studien oder weiteren Unterlagen vor. Die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studien HAROSA I und HAROSA II werden unter 4.3.1 ergänzend dargestellt, da diese Studien formal wegen der zu kurzen Beobachtungszeit nicht den Kriterien der Nutzenbewertung entsprechen, aber einen wichtigen Beitrag zur Darstellung des medizinischen Nutzens von Pitolisant leisten.

HAROSA I und HAROSA II sind beide prospektive, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Parallelgruppenstudien. Die Studie HAROSA I wurde bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer OSA, die über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten mit einer nasalen CPAP (nCPAP)-Therapie behandelt wurden und an EDS leiden, durchgeführt. HAROSA II umfasst Patienten mit mittelschwerer oder schwerer OSA, die eine nCPAP-Therapie verweigern und an EDS leiden. Beide Studien umfassen jeweils einen doppelblinden Behandlungszeitraum von 12 Wochen und erfüllen damit nicht die Mindest-anforderung an die Studiendauer für chronische Erkrankungen von 24 Wochen zur adäquaten Beurteilung von Endpunkten.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Zusatznutzens

RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	Studien für indirekte Vergleiche	Nicht randomisierte vergleichende Studien	Weitere Untersuchungen
Patientenpopulation			
E1/A1: Erwachsene Patienten mit OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Beatmung, nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte oder die eine solche Therapie nicht vertragen haben.			
Intervention			
E2/A2: Pitolisant gemäß Fachinformation			
Vergleichstherapie/Brückenkomparator			
E3/A3: Optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden OSA	Keine Einschränkung	**E3/A3:** Optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden OSA	Keine Einschränkung
Endpunkte			
E4/A4: Daten zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus mindestens einer der folgenden Kategorien: • Mortalität • Morbidität (z. B. Tagesschläfrigkeit gemäß Epworth Sleepiness Scale) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit			
Studientyp			
E5/A5: Randomisierte, kontrollierte klinische Studie (RCT)[1]		**E5/A5:** Nicht randomisierte vergleichende Studie	Keine Einschränkung
Studiendauer			
E6/A6: ≥ 24 Wochen			
Studienstatus			
E7/A7: Studien, für die Ergebnisse publiziert sind			
Sprache			
E8/A8: Englisch oder Deutsch			

Publikationstyp
E9/A9: Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister
[1] Wenn keine für die Nutzenbewertung relevanten RCT identifiziert werden können, wird die Suche auf nicht randomisierte vergleichende Studien und anschließend auf alle Studientypen ausgeweitet. CPAP, kontinuierlicher Atemwegsüberdruck; EDS, übermäßige Tagesschläfrigkeit; OSA, obstruktive Schlafapnoe, RCT, randomisierte, kontrollierte Studie.

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde entsprechend der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA vorgenommen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021b) und ist in Anhang 4-F dokumentiert. Hierfür wurden alle zur Verfügung stehenden Studienregistereinträge, Studienprotokolle, statistischen Analysepläne (SAP), klinischen Studienberichte (CSR, Clinical study report) und Vollpublikationen herangezogen.

Das Verzerrungspotenzial (in Bezug auf Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung, ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte) wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als „niedrig“ oder „hoch“ bewertet. Bei niedrigem Verzerrungspotenzial wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse der Studie nicht relevant verzerrt sind. Ein hohes Verzerrungspotenzial liegt vor, wenn eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann.

Das Studiendesign und die Durchführung der Studien wurden im Dossier nach den Vorgaben der Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) beschrieben. Zur Charakterisierung der Studienpopulation wurden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Merkmale betrachtet.

Die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte sind in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellt. Um die Konsistenz der Therapieeffekte zu bewerten, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. In diesen Analysen zeigten sich keine fazitrelevanten Einschränkungen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im Folgenden sind die Ergebnisse der ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II für die Hauptanalysen der einzelnen Endpunkte in den Domänen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit zusammengefasst (Tabelle 4-2).

Tabelle 4-2: Ergebnisse für den doppelblinden Behandlungszeitraum der ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II auf Endpunktebene

Studie	**HAROSA I (ergänzend dargestellt)**	**HAROSA II (ergänzend dargestellt)**
Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Pitolisant vs. Placebo[1]** **Effektschätzer [95-%-KI]**	**Pitolisant vs. Placebo[1]** **Effektschätzer [95-%-KI]**
Mortalität		
Todesfälle	0 vs. 0 Patienten mit Ereignis	1 vs. 0 Patienten mit Ereignis
Morbidität		
Epworth Sleepiness Scale *ESS-Ansprechen: ESS ≤ 10 oder Verbesserung im ESS ≥ 3 (Hauptanalyse)*	Mittelwert Woche 7 und Woche 12 (LOCF): n/N (%): 130/183 (71,04) vs. 33/61 (54,10) RR: 1,31 [1,02; 1,68]	Mittelwert Woche 7 und Woche 12 (LOCF): n/N (%): 162/201 (80,60) vs. 36/67 (53,73) RR: 1,49 [1,18; 1,89]
ESS-Ansprechen: ESS ≤ 10 *(Hauptanalyse)*	Mittelwert Woche 7 und Woche 12 (LOCF): n/N (%): 103/183 (56,28) vs. 26/61 (42,62) RR: 1,39 [1,02; 1,90]	Mittelwert Woche 7 und Woche 12 (LOCF): n/N (%): 135/201 (67,16) vs. 30/67 (44,78) RR: 1,49 [1,14; 1,96]
Oxford Sleep Resistance Test *OSleR-Erfolg (Hauptanalyse)*	Woche 12 (NRI): n/N (%): 26/183 (14,21) vs. 8/61 (13,11) RR: 1,31 [0,64; 2,69]	Woche 12 (NRI): n/N (%): 16/201 (7,96) vs. 4/67 (5,97) RR: 1,52 [0,54; 4,25]
Pichot Fatigue Scale *Pichot Fatigue Scale Score > 22 (Hauptanalyse)*	Woche 12 (NRI): n/N (%): 8/183 (4,37) vs. 1/61 (1,64) RR: 2,67 [0,34; 21,11]	Woche 12 (NRI): n/N (%): 6/201 (2,99) vs. 0/67 (0,00) RR: 4,38 [0,25; 76,67]
Clinical Global Impression of Change *CGI-C-Verbesserung (Hauptanalyse)*	Woche 12 (NRI): n/N (%): 135/183 (73,77) vs. 31/61 (50,82) RR: 1,45 [1,12; 1,89]	Woche 12 (NRI): n/N (%): 160/201 (79,60) vs. 36/67 (53,73) RR: 1,48 [1,17; 1,87]
Patient's Global Opinion of Efficacy *PGOE-Verbesserung*	Woche 12 (NRI): n/N (%): 133/183 (72,68) vs. 33/61 (54,10) RR: 1,34 [1,05; 1,72]	Woche 12 (NRI): n/N (%): 164/201 (81,59) vs. 39/67 (58,21) RR: 1,40 [1,13; 1,74]
Visuelle Analogskala des EuroQol-5 Dimensions *EQ-5D-VAS-Verbesserung um ≥ 7 mm (Hauptanalyse)*	Woche 12 (NRI): n/N (%): 73/183 (39,89) vs. 23/61 (37,70) RR: 0,88 [0,62; 1,25]	Woche 12 (NRI): n/N (%): 88/201 (43,78) vs. 18/67 (26,87) RR: 1,38 [0,91; 2,10]
Schlaftagebuch *Veränderung im SDWD gegenüber Baseline*	Woche 7 bis Woche 12 (ANCOVA): SMD: -0,00 [-0,35; 0,35] Mittelwert über Zeitverlauf (MMRM): SMD: 0,12 [-0,23; 0,46]	Woche 7 bis Woche 12 (ANCOVA): SMD: -0,08 [-0,38; 0,22] Mittelwert über Zeitverlauf (MMRM): SMD: -0,11 [-0,40; 0,19]

Studie	HAROSA I (ergänzend dargestellt)	HAROSA II (ergänzend dargestellt)
Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Pitolisant vs. Placebo[1]** **Effektschätzer [95-%-KI]**	**Pitolisant vs. Placebo[1]** **Effektschätzer [95-%-KI]**
Veränderung im SDAD gegenüber Baseline	Woche 7 bis Woche 12 (ANCOVA): SMD: -0,03 [-0,38; 0,33] Mittelwert über Zeitverlauf (MMRM): SMD: 0,15 [-0,20; 0,50]	Woche 7 bis Woche 12 (ANCOVA): SMD: -0,01 [-0,31; 0,28] Mittelwert über Zeitverlauf (MMRM): SMD: 0,02 [-0,28; 0,31]
Veränderung im SDNS gegenüber Baseline	Woche 7 bis Woche 12 (ANCOVA): SMD: -0,25 [-0,60; 0,10] Mittelwert über Zeitverlauf (MMRM): SMD: -0,13 [-0,47; 0,21]	Woche 7 bis Woche 12 (ANCOVA): SMD: -0,20 [-0,49; 0,10] Mittelwert über Zeitverlauf (MMRM): SMD: -0,18 [-0,47; 0,11]
Veränderung im SDDS gegenüber Baseline	Woche 7 bis Woche 12 (ANCOVA): SMD: 0,03 [-0,31; 0,38] Mittelwert über Zeitverlauf (MMRM): SMD: -0,08 [-0,42; 0,26]	Woche 7 bis Woche 12 (ANCOVA): SMD: -0,21 [-0,51; 0,08] Mittelwert über Zeitverlauf (MMRM): SMD: -0,17 [-0,46; 0,12]
Trail Making Test		
Veränderung im TMT, Teil A, gegenüber Baseline	Woche 12 (ANCOVA): SMD: 0,02 [-0,28; 0,32]	Woche 12 (ANCOVA): SMD: -0,09 [-0,37; 0,19]
Veränderung im TMT, Teil B, gegenüber Baseline	Woche 12 (ANCOVA): SMD: 0,12 [-0,18; 0,42]	Woche 12 (ANCOVA): SMD: -0,05 [-0,33; 0,24]
Leeds Sleep Evaluation Questionnaire		
Veränderung im LSEQ Gesamtscore gegenüber Baseline	Woche 12 (ANCOVA): SMD: -0,03 [-0,33; 0,27]	Woche 12 (ANCOVA): SMD: 0,25 [-0,04; 0,53]
Beck Depression Inventory *Veränderung im BDI-Gesamtscore gegenüber Baseline*	Woche 12 (ANCOVA): SMD: 0,08 [-0,22; 0,38]	Woche 12 (ANCOVA): SMD: -0,01 [-0,29; 0,28]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Keine Daten verfügbar		
Verträglichkeit		
Jegliche UE	n/N (%): 86/183 (46,99) vs. 20/61 (32,79) RR: 1,43 [0,97; 2,12]	n/N (%): 59/200 (29,50) vs. 17/67 (25,37) RR: 1,16 [0,73; 1,85]
Schwerwiegende UE	n/N (%): 2/183 (1,09) vs. 0/61 (0,00) RR: 1,68 [0,08; 34,62]	n/N (%): 2/200 (1,00) vs. 0/67 (0,00) RR: 1,69 [0,08; 34,80]
Schwere UE	n/N (%): 12/183 (6,56) vs. 1/61 (1,64) RR: 4,00 [0,53; 30,13]	n/N (%): 5/200 (2,50) vs. 2/67 (2,99) RR: 0,84 [0,17; 4,22]
UE, die zum Therapie-abbruch führten	n/N (%): 4/183 (2,19) vs. 2/61 (3,28) RR: 0,67 [0,13; 3,55]	n/N (%): 3/200 (1,50) vs. 2/67 (2,99) RR: 0,50 [0,09; 2,94]
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)[2]		
UESI: Schlaflosigkeit	n/N (%): 18/183 (9,84) vs. 2/61 (3,28) RR: 3,00 [0,72; 12,56]	n/N (%): 11/200 (5,50) vs. 2/67 (2,99) RR: 1,84 [0,42; 8,10]

Studie	HAROSA I (ergänzend dargestellt)	HAROSA II (ergänzend dargestellt)
Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Pitolisant vs. Placebo[1]** **Effektschätzer [95-%-KI]**	**Pitolisant vs. Placebo[1]** **Effektschätzer [95-%-KI]**
UESI: Einschlafstörung	Kein Ereignis	n/N (%): 1/200 (0,50) vs. 0/67 (0,00) RR: 1,01 [0,04; 24,62]
UESI: Schmerzen Oberbauch	n/N (%): 2/183 (1,09) vs. 1/61 (1,64) RR: 0,67 [0,06; 7,22]	n/N (%): 1/200 (0,50) vs. 0/67 (0,00) RR: 1,01 [0,04; 24,62]
UESI: abdominale Beschwerden	n/N (%): 2/183 (1,09) vs. 0/61 (0,00) RR: 1,68 [0,08; 34,62]	Kein Ereignis
UESI: gastroesophagealer Reflux	n/N (%): 2/183 (1,09) vs. 0/61 (0,00) RR: 1,68 [0,08; 34,62]	n/N (%): 1/200 (0,50) vs. 0/67 (0,00) RR: 1,01 [0,04; 24,62]
UESI: Angst	n/N (%): 2/183 (1,09) vs. 0/61 (0,00) RR: 1,68 [0,08; 34,62]	n/N (%): 2/200 (1,00) vs. 0/67 (0,00) RR: 1,69 [0,08; 34,80]
UESI: Elektrokardio-gramm QT verlängert	n/N (%): 0/183 (0,00) vs. 1/61 (1,64) RR: 0,11 [0,00; 2,72]	n/N (%): 2/200 (1,00) vs. 0/67 (0,00) RR: 1,69 [0,08; 34,80]
UESI: Gewicht erhöht	n/N (%): 1/183 (0,55) vs. 0/61 (0,00) RR: 1,01 [0,04; 24,49]	Kein Ereignis
UESI: Depression	Kein Ereignis	n/N (%): 0/200 (0,00) vs. 1/67 (1,49) RR: 0,11 [0,00; 2,74]
UESI: Dyspepsie	Kein Ereignis	n/N (%): 0/200 (0,00) vs. 1/67 (1,49) RR: 0,11 [0,00; 2,74]
Schwere UESI: Schlaflosigkeit	n/N (%): 1/183 (0,55) vs. 0/61 (0,00) RR: 1,01 [0,04; 24,49]	n/N (%): 1/200 (0,50) vs. 1/67 (1,49) RR: 0,34 [0,02; 5,28]
Schwerwiegendes UESI: Elektrokardiogramm QT verlängert	Kein Ereignis	n/N (%): 1/200 (0,50) vs. 0/67 (0,00) RR: 1,01 [0,04; 24,62]

BDI, Beck Depression Inventory; CGI-C, Clinical Global Impression of Change; CGI-S, Clinical Global Impression of Severity; EQ-5D VAS, visuelle Analogskala des EuroQol-5 Dimensions; KI, Konfidenzintervall; LSEQ, Leeds Sleep Evaluation Questionnaire; PGOE, Patient's Global Opinion of Efficacy; RR:, relatives Risiko; SDAD, mittlere tägliche Dauer der Wachheit (Stunden); SDDS, mittlere tägliche Dauer von Schlafepisoden (Minuten); SDNS, mittlere tägliche Anzahl von Schlafepisoden; SDWD, mittlere tägliche Dauer der Schlaflosigkeit (Stunden); SGR, standardisiertes Geometrisches Verhältnis nach Hedges' g; SMD:, standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; TMT, Trail Making Test; UE, unerwünschtes Ereignis; UESI, unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse.

[1] Die Patienten wurden bezüglich der übermäßigen Tagesschläfrigkeit mit Pitolisant bzw. Placebo behandelt. Sie erhielten außerdem eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden obstruktiven Schlafapnoe.

[2] Es werden nur UESI angegeben, die in HAROSA I oder HAROSA II aufgetreten sind.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die EDS ist das häufigste Symptom unter dem OSA-Patienten leiden. Sie beeinträchtigt die Wachsamkeit und Aufmerksamkeit und führt zu reduzierter Konzentrationsfähigkeit, reduzierter Leistungsfähigkeit, Verlust der Arbeitsproduktivität, Verschlechterung der Lebensqualität und einem erhöhten Risiko von Arbeits- und Verkehrsunfällen (Rosenzweig *et al.* 2015; Bucks *et al.* 2017). Eine Behandlung für die der EDS zugrunde liegende Erkrankung OSA hat primär die Verringerung der Häufigkeit respiratorischer Ereignisse während des Schlafes zum Ziel. Während der primären OSA-Therapie kann die EDS fortbestehen. Es besteht sowohl für

Patienten, deren EDS durch eine CPAP-Therapie nicht zufriedenstellend behandelt werden kann, als auch für Patienten die eine andere primäre OSA-Therapie anwenden und unter EDS leiden, sowie für Patienten, die eine primäre OSA-Therapie nicht vertragen und über EDS klagen, ein therapeutischer Bedarf an Behandlungsoptionen zur gezielten Linderung dieses beeinträchtigenden Symptoms. Zur gezielten Linderung der EDS bei OSA waren im letzten Jahrzehnt keine sicheren und nach dem allgemeinen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse empfohlenen medikamentöse Therapieoptionen verfügbar.

Für OSA-Patienten, die unter CPAP-Therapie an residualer EDS leiden, kann Modafinil erwogen werden, wenn andere Ursachen ausgeschlossen wurden (DGSM 2017). Modafinil stellt jedoch für diese Indikation eine „off-label"-Behandlung dar, da die Zulassung für die Behandlung von Patienten mit OSA aufgrund des negativen Nutzen-Risiko-Verhältnisses zurückgezogen wurde (European Medicines Agency 2010; Cephalon GmbH 2011).

Im Januar 2020 wurde zur gezielten Behandlung der EDS bei OSA-Patienten das Arzneimittel Solriamfetol zugelassen. Solriamfetol (Sunosi®) ist indiziert für die Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Beatmung, nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte (Jazz Pharmaceuticals 2020). Am 30.06.2021 wurde der Verordnungseinschränkung für Stimulantien gemäß Arzneimittelrichtlinie Anlage III Nr. 44 das Anwendungsgebiet EDS bei OSA von Solriamfetol als Ausnahme hinzugefügt (Bundesministerium für Gesundheit 2021), sodass Solriamfetol seither erstattungsfähig ist. Als Psychostimulans wird Solriamfetol der Klasse der zentral wirkenden Sympathomimetika (ATC-Code N06BA) zugeordnet (BfArM 2021). Der Bedarf der Behandlung mit Solriamfetol ist regelmäßig zu prüfen; Verordnungseinschränkungen und Kontraindikationen bestehen bei Patienten mit einem höheren Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Jazz Pharmaceuticals 2020).

Es besteht weiterhin ein therapeutischer Bedarf an zugelassenen, wirksamen und sicheren Therapieoptionen ohne Missbrauchspotenzial zur gezielten Behandlung der EDS bei OSA-Patienten.

Pitolisant ist indiziert zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Beatmung, nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte oder wenn eine solche Therapie nicht vertragen wurde (Bioprojet Pharma 2021). Aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet von Pitolisant ergibt sich gemäß dem Beratungsgespräch des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Pitolisant: Eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden obstruktiven Schlafapnoe.

Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist aufgrund der formalen Vorgaben der Nutzenbewertung an die vorzulegende Evidenz nicht darstellbar, da keine geeigneten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens vorliegen. Die ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II, auf deren Basis die Zulassung erteilt wurde, umfassen

jeweils eine Behandlungsdauer von 12 Wochen. Damit ist eine Beurteilbarkeit der Langzeiteffekte von Pitolisant bei EDS im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht gewährleistet. Nichtsdestotrotz deuten die Ergebnisse der ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II darauf hin, dass ein Zusatznutzen von Pitolisant im relevanten Anwendungsgebiet auch auf lange Sicht besteht. Mit Pitolisant-Behandlung erreicht ein großer Anteil der Patienten ein Epworth Sleepiness Scale (ESS)-Ansprechen, eine Verbesserung des Clinical Global Impression of Change (CGI-C) gegenüber dem Clinical Global Impression of Severity (CGI-S) zu Baseline, sowie eine Verbesserung im Patient's Global Opinion of Efficacy (PGOE). Pitolisant bietet einen signifikanten Vorteil gegenüber der Therapie der zugrundeliegenden OSA ohne explizite EDS-Behandlung (Placebo-Arm). Dem stehen keine signifikanten Nachteile in der Sicherheit entgegen, die den Zusatznutzen einschränken würden. Mittels ESS schätzt der Patient seine Tagesschläfrigkeit anhand mehrerer Kriterien ein, mittels CGI-C und PGOE bewerten Patient und Prüfarzt die wahrgenommene Verbesserung der Tagesschläfrigkeit insgesamt. Die erfolgreiche Behandlung der Tagesschläfrigkeit ist das primäre Therapieziel im Anwendungsgebiet von Pitolisant und patientenrelevant, da es sich um ein belastendes Symptom handelt, das die betroffenen Patienten in ihrem Alltag und Berufsleben einschränkt und die Lebensqualität der Patienten verringert. Mit Pitolisant wurde innerhalb von 12 Wochen eine für den Patienten spürbare, signifikante, relevante und deutliche Linderung dieses schwerwiegenden Symptomes erreicht.

In den Open-Label-Zeiträumen der Studien HAROSA I und HAROSA II wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Pitolisant über den Zeitraum von 12 Wochen hinaus untersucht. Die mit Pitolisant im doppelblinden Behandlungszeitraum erreichte Verringerung der Tagesschläfrigkeit blieb bis zum Behandlungsende zu Woche 52 bestehen. Diejenigen Patienten, die vom Placebo-Arm zu Pitolisant wechselten, erreichten zum Studienende eine ähnlich starke Verringerung wie jene, die über die gesamte Studie hinweg mit Pitolisant behandelt wurden. Im Open-Label-Zeitraum bestätigte sich das Sicherheitsprofil von Pitolisant (Bioprojet 2019a; Bioprojet 2019b).

Die Bedeutung von Pitolisant im relevanten Anwendungsgebiet besteht in der wirksamen und anhaltenden Verringerung der Tagesschläfrigkeit bei einem handhabbaren Nebenwirkungsprofil sowie einem geringen Sucht- und Missbrauchspotenzial. Zusammenfassend kann mit Pitolisant ein relevanter therapeutischer Bedarf bei erwachsenen Patienten mit OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Beatmung, nicht zufriedenstellend behandelt wurde oder die diese nicht vertragen haben, gedeckt werden.

Insgesamt ergibt sich daher ein Zusatznutzen, der jedoch nicht quantifiziert werden kann, weil die limitierte wissenschaftliche Datenbasis dies nicht zulässt. Somit wird ein Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** beansprucht.

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.

Pitolisant ist indiziert zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Beatmung, nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte oder wenn eine solche Therapie nicht vertragen wurde (Bioprojet Pharma 2021).

Ziel des vorliegenden Moduls 4 A ist die Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzen von Pitolisant anhand patientenrelevanter Endpunkte in den Endpunktdimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit für die Behandlung der EDS bei Patienten mit OSA im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden obstruktiven Schlafapnoe.

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Beatmung, nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte oder die eine solche Therapie nicht vertragen haben.

Intervention

Die Intervention ist die Behandlung mit Pitolisant gemäß Fachinformation. Laut Anwendungsgebiet nehmen Patienten einmal pro Tag 4,5 mg, 9 mg oder 18 mg ein. Eine Dosis von 18 mg/Tag sollte nicht überschritten werden. Pitolisant sollte in Abhängigkeit vom individuellen Ansprechen des Patienten und der individuellen Verträglichkeit in der niedrigsten wirksamen Dosis gemäß nachstehendem Dosissteigerungsschema angewendet werden:

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

Die Dosis kann jederzeit nach Ermessen des Arztes und gemäß dem Ansprechen des Patienten verringert (bis zu 4,5 mg pro Tag) oder erhöht (bis zu 18 mg pro Tag) werden.

Die gesamte Tagesdosis sollte als Einzeldosis am Morgen während des Frühstücks eingenommen werden (Bioprojet Pharma 2021).

Das Arzneimittel wurde ursprünglich als Pitolisant-Hydrochlorid 20 mg Filmtablette entwickelt. Entsprechend wird in der wissenschaftlichen Dokumentation die Menge des Pitolisant-Hydrochlorid-Salzes angegeben. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens der europäischen Gesundheitsbehörden stellte sich heraus, dass die Bezeichnung zu Pitolisant 18 mg Filmtablette geändert werden muss, um die geltende Regelung über die Bezeichnung von Arzneimitteln unter alleiniger Verwendung des aktiven Bestandteils und nicht des Salzes zu erfüllen. Trotz der Änderung der Bezeichnung bleibt die Zusammensetzung des Produktes identisch.

Wenn im Dossier die Bezeichnung Pitolisant 5 mg, 10 mg oder 20 mg verwendet wird, ist diese als Pitolisant-Hydrochlorid 5 mg, 10 mg oder 20 mg zu verstehen, die Pitolisant 4,5 mg, 9 mg oder 18 mg entspricht.

Vergleichstherapie

Entsprechend der G-BA-Beratung gemäß § 8 Abs 1 der Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) wird folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Pitolisant betrachtet (Beratungsanforderung 2020-B-187; Gemeinsamer Bundesausschuss 2020):

Eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden obstruktiven Schlafapnoe.

Endpunkte

Für die ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II werden die Ergebnisse folgender patientenrelevanter Endpunkte dargestellt:

- Mortalität

- Morbidität
    - Epworth Sleepiness Scale (ESS)
    - Oxford Sleep Resistance Test (OSleR)
    - Pichot Fatigue Scale
    - Clinical Global Impression of Change (CGI-C)
    - Patient's Global Opinion of Efficacy (PGOE)
    - Visuelle Analogskala des EuroQol-5 Dimensions (EQ-5D VAS)
    - Schlaftagebuch
    - Trail Making Test (TMT)
    - Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ)
    - Beck Depression Inventory (BDI)
- Verträglichkeit

Eine detaillierte Begründung zur Auswahl, Validität und Patientenrelevanz der betrachteten Endpunkte befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientypen

Für das relevante Anwendungsgebiet sind keine randomisierten, kontrollierten Studien, nicht randomisierten, vergleichenden Studien oder weiteren Unterlagen verfügbar, die für eine Ableitung des Zusatznutzens geeignet sind.

Die prospektiven, doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Parallelgruppenstudien HAROSA I und HAROSA II werden aufgrund der formal zu kurzen Studiendauer (doppelblinder Behandlungszeitraum) von 12 Wochen ergänzend dargestellt. Die Studie HAROSA I wurde bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer OSA, die über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten mit einer nCPAP-Therapie behandelt wurden und an EDS leiden, durchgeführt. HAROSA II umfasst Patienten mit mittelschwerer oder schwerer OSA, die eine nCPAP-Therapie verweigern und an EDS leiden.

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.

In Tabelle 4-3 sind die Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische Auswahl von Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen dargestellt. Die Verletzung eines der Einschlusskriterien führte zum Ausschluss der entsprechenden Datenquelle.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Zusatznutzens

RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	**Studien für indirekte Vergleiche**	**Nicht randomisierte vergleichende Studien**	**Weitere Untersuchungen**
Patientenpopulation			
E1/A1: Erwachsene Patienten mit OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Beatmung, nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte oder die eine solche Therapie nicht vertragen haben.			
Intervention			
E2/A2: Pitolisant gemäß Fachinformation			
Vergleichstherapie/Brückenkomparator			
E3/A3: Optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden OSA	Keine Einschränkung	**E3/A3:** Optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden OSA	Keine Einschränkung
Endpunkte			
E4/A4: Daten zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus mindestens einer der folgenden Kategorien: • Mortalität • Morbidität (z. B. Tagesschläfrigkeit gemäß Epworth Sleepiness Scale) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit			
Studientyp			
E5/A5: Randomisierte, kontrollierte klinische Studie (RCT)[1]		**E5/A5:** Nicht randomisierte vergleichende Studie	Keine Einschränkung
Studiendauer			
E6/A6: ≥ 24 Wochen			

Studienstatus
E7/A7: Studien, für die Ergebnisse publiziert sind
Sprache
E8/A8: Englisch oder Deutsch
Publikationstyp
E9/A9: Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister
[1] Wenn keine für die Nutzenbewertung relevanten RCT identifiziert werden können, wird die Suche auf nicht randomisierte vergleichende Studien und anschließend auf alle Studientypen ausgeweitet. CPAP, kontinuierlicher Atemwegsüberdruck; EDS, übermäßige Tagesschläfrigkeit; OSA, Obstruktive Schlafapnoe, RCT, randomisierte, kontrollierte Studie.

Die Ein- und Ausschlusskriterien spiegeln die Fragestellung zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen wider (siehe Abschnitt 4.2.1).

Patientenpopulation

Gemäß Zulassung umfasst die für die Nutzenbewertung insgesamt relevante Patientenpopulation erwachsene Patienten mit OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Beatmung, nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte oder die eine solche Therapie nicht vertragen haben.

Intervention

Anwendung von Pitolisant gemäß Fachinformation (Bioprojet Pharma 2021).

Pitolisant sollte in Abhängigkeit vom individuellen Ansprechen des Patienten und der individuellen Verträglichkeit in der niedrigsten wirksamen Dosis, gemäß des in der Fachinformation dargestellten Dosissteigerungsschemas angewendet werden. Eine Dosis von 18 mg/Tag sollte nicht überschritten werden.

Die in der Fachinformation angegebenen Pitolisant-Dosierungen 4,5 mg, 9 mg bzw. 18 mg entsprechen 5 mg, 10 mg bzw. 20 mg Pitolisant-Hydrochlorid.

Vergleichstherapie/Brückenkomparator

Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden OSA (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020).

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens müssen Daten für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt vorliegen. Hierbei werden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte berücksichtigt:

- Todesfälle (Mortalität)
- Epworth Sleepiness Scale (Morbidität)

- Oxford Sleep Resistance Test (Morbidität)
- Pichot Fatigue Scale (Morbidität)
- Clinical Global Impression of Change (Morbidität)
- Patient's Global Opinion of Efficacy (Morbidität)
- Visuelle Analogskala des EuroQol-5 Dimensions (Morbidität)
- Schlaftagebuch (Morbidität)
- Trail Making Test (Morbidität)
- Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (Morbidität)
- Beck Depression Inventory (Morbidität)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Sicherheit

Eine detaillierte Begründung zur Auswahl, Validität und Patientenrelevanz der betrachteten Endpunkte befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientyp

RCT und systematische Übersichten von RCTs haben im Rahmen von Therapiestudien den höchsten Evidenzgrad (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 VerfO; Gemeinsamer Bundesausschuss 2021b). Daher wurden zunächst ausschließlich Untersuchungen dieses Studientyps in die Literaturrecherche eingeschlossen. Da keine für die Nutzenbewertung relevanten RCT identifiziert werden konnten, wurde die Suche auf nicht randomisierte vergleichende Studien und anschließend auf alle Studientypen ausgeweitet.

Studiendauer

Die Behandlungsdauer wurde auf eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen zur adäquaten Beurteilung von Endpunkten bei einer chronischen Erkrankung eingeschränkt.

Studienstatus

Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse publiziert sind, wurden ausgeschlossen, da für die Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens eine ausreichende Datenverfügbarkeit erforderlich ist.

Sprache

Gemäß den Vorgaben des G-BA zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V können dem Dossier Dokumente in deutscher oder englischer Sprache beigefügt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021a).

Publikationstyp

Berücksichtigt werden Publikationen, die für die Nutzenbewertung relevante Angaben enthalten: Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister, nicht jedoch Konferenz-Abstracts und Errata.

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.

Zur Identifikation von für die Nutzenbewertung von Pitolisant relevanten Studien wurden systematische Literaturrecherchen in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ durchgeführt. Für jede Datenbank wurde jeweils eine in Anhang 4-A dargestellte Suchstrategie entwickelt. Zeitliche Einschränkungen wurden nicht vorgenommen.

A-1:

Es wurde zunächst nach RCT zu Pitolisant gesucht. Hierfür wurden Suchbegriffe für die Intervention Pitolisant verwendet und in MEDLINE und EMBASE der Studientyp mittels validierter Filter auf RCT eingeschränkt (Wong *et al.* 2006). Weitere Einschränkungen wurden nicht vorgenommen (siehe Anhang 4-A). Die Treffer der Suche wurden anhand der in Tabelle 4-3 genannten, vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert, um relevante RCT zu identifizieren.

A-2:

Anschließend wurde erneut nach RCT zu Pitolisant ohne Einschränkung der Vergleichstherapie gesucht, um Studien zu identifizieren, die für einen indirekten Vergleich geeignet sind. Hierfür wurden Suchbegriffe für die Intervention Pitolisant verwendet und in MEDLINE und EMBASE der Studientyp mittels validierter Filter auf RCT eingeschränkt (Wong *et al.* 2006). Weitere Einschränkungen wurden nicht vorgenommen (siehe Anhang 4-A). Die Treffer der Suche wurden anhand der in Tabelle 4-3 genannten, vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert, um relevante RCT zu identifizieren.

A-3:

Des Weiteren wurde ohne Einschränkung auf RCT nach Studien zu Pitolisant gesucht. Hierfür wurden Suchbegriffe für die Intervention Pitolisant verwendet. Weitere Einschränkungen wurden nicht vorgenommen (siehe Anhang 4-A). Die Treffer der Suche wurden anhand der in Tabelle 4-3 genannten, vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert, um relevante nicht randomisierte vergleichende Studien zu identifizieren.

A-4:

Abschließend wurde erneut nach Studien zu Pitolisant gesucht. Hierfür wurden Suchbegriffe für die Intervention Pitolisant verwendet. Weitere Einschränkungen wurden nicht vorgenommen (siehe Anhang 4-A). Die Treffer der Suche wurden anhand der in Tabelle 4-3 genannten, vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert, um relevante Studien zu identifizieren.

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, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ 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.

Die Studienregistersuche wurde in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und ICTRP (WHO) jeweils mittels der in Anhang 4-B dargestellten Suchstrategie durchgeführt. Zeitliche Einschränkungen wurden nicht vorgenommen.

Entsprechend den Vorgaben wurde nach der Selektion relevanter Studien eine Suche im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) durchgeführt, um Einträge mit Ergebnisberichten zu den bereits identifizierten Studien zu finden.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Die Suche auf der Internetseite 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 Internetseite 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

[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

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 Internetseite 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 Internetseite des G-BA wurde im Anschluss an die bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken durchgeführt, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu den bereits identifizierten Studien in die Bewertung einfließen.

Im Anwendungsgebiet EDS bei OSA ist folgendes Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V relevant:

- Solriamfetol (Erstmalige Dossierpflicht: Tagesschläfrigkeit bei obstruktiver Schlafapnoe, nach Vortherapie; Verfahrensbeginn: 01.10.2021)

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.

Die über die systematische Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden zunächst um Dubletten bereinigt. Die Publikationen wurden in zwei Schritten bewertet. Zunächst wurde die Relevanz, soweit möglich, anhand des Titels und sofern vorhanden des Abstracts beurteilt. Treffer, die aufgrund der in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien als nicht relevant eingestuft wurden, wurden ausgeschlossen, darunter auch Konferenz-Abstracts. In einem zweiten Schritt wurden die Publikationen, bei denen eine eindeutige Relevanzbeurteilung anhand von Titel/Abstract nicht möglich war, im Volltext begutachtet und anhand der Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Ausgeschlossene Publikationen sind unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes im Anhang 4-C dokumentiert. Der gesamte Auswahlprozess wurde jeweils von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt, bei Diskrepanzen in der Bewertung wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht.

Die in der Studienregistersuche gefundenen Registereinträge wurden um Dubletten bereinigt und anschließend unabhängig von zwei Reviewern anhand der Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) beurteilt; nötigenfalls wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund im Anhang 4-D dokumentiert.

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.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene wurde anhand der oben beschriebenen Kriterien durchgeführt und ist in Anhang 4-F dokumentiert. Das Verzerrungspotenzial wurde entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Bei niedrigem Verzerrungspotenzial wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse der Studie nicht relevant verzerrt sind. Ein hohes Verzerrungspotenzial liegt vor, wenn eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

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 Darstellung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien entspricht den oben beschriebenen Vorgaben für RCT.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

Patientencharakteristika

Die folgenden Patientencharakteristika wurden in den ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II erhoben und werden entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben im Dossier dargestellt. Nachfolgend sind Patientencharakteristika, die nur in HAROSA I erhoben wurden, mit * gekennzeichnet und Patientencharakteristika, die nur in HAROSA II erhoben wurden, mit **.

- Demografische Charakteristika
    - Alter in Jahren (Mittelwert; Minimum, Maximum)

- Altersgruppen (Anzahl und prozentualer Anteil Patienten: < 35 Jahre; 35 – < 50 Jahre; 50 – < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (Anzahl und prozentualer Anteil Patienten: männlich; weiblich)
- Berufstätigkeit (ja; nein)
- Arbeitstage pro Woche (Mittelwert; Minimum, Maximum)
- Arbeitsstunden pro 24 Stunden (Mittelwert; Minimum, Maximum)
- Nachtschichtarbeiter (ja; nein)

- Medizinische Vorgeschichte
  - Jegliche signifikante medizinische Vorgeschichte (Anzahl und prozentualer Anteil Patienten)
  - Kardiovaskulär; urogenital; neurologisch-psychiatrisch; Hals, Nase, Ohren; Dermatologie; Atemwege; hepatisch, gastrointestinal; Allergie; Stoffwechsel, Hämatologie; sonstiges (Anzahl und prozentualer Anteil Patienten)

- OSA und EDS
  - Zeit seit OSA-Diagnose in Monaten (Mittelwert; Minimum, Maximum)
  - Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) zum Zeitpunkt der Diagnose (Mittelwert; Minimum, Maximum)**
  - AHI unter CPAP (Mittelwert; Minimum, Maximum)*
  - Zeit seit residualer Schläfrigkeit unter nCPAP in Monaten (Mittelwert; Minimum, Maximum)*
  - nCPAP-Druck in cm H_2O (Mittelwert; Minimum, Maximum)*
  - Durchschnittliche nächtliche SaO_2 in % (Mittelwert; Minimum, Maximum)
  - Periodic Limb Movement Arousal Index (PLMAI) ≤ 10/h (Mittelwert; Minimum, Maximum)*

- Nächtlicher Schlaf
  - Tagesschlaf und Schläfrigkeitsepisoden: Anzahl (Mittelwert; Minimum, Maximum)
  - Tagesschlaf und Schläfrigkeitsepisoden: Dauer in Minuten (Mittelwert; Minimum, Maximum)

  - Schlafdauer in Stunden (Mittelwert; Minimum, Maximum)
  - Nächtliche Erwachungsepisoden: Anzahl (Mittelwert; Minimum, Maximum)
  - Nächtliche Erwachungsepisoden: Dauer in Minuten (Mittelwert; Minimum, Maximum)

- Mini-Mental-Status-Test (Mittelwert; Minimum, Maximum)
- Polysomnographie
  - Gesamtschlafzeit in Minuten (Mittelwert; Minimum, Maximum)
  - Gesamtschlafperiode in Minuten (Mittelwert; Minimum, Maximum)
  - Schlaflatenz (Mittelwert; Minimum, Maximum)
  - Wach nach Schlafbeginn: Dauer in Minuten (Mittelwert; Minimum, Maximum)
  - Wach nach Schlafbeginn: % der Gesamtschlafzeit (Mittelwert; Minimum, Maximum)
  - Schlafperiode Stadium 1: Dauer in Minuten (Mittelwert; Minimum, Maximum)
  - Schlafperiode Stadium 1: % der Gesamtschlafzeit (Mittelwert; Minimum, Maximum)
  - Schlafperiode Stadium 2: Dauer in Minuten (Mittelwert; Minimum, Maximum)
  - Schlafperiode Stadium 2: % der Gesamtschlafzeit (Mittelwert; Minimum, Maximum)
  - Schlafperiode Stadium 3: Dauer in Minuten (Mittelwert; Minimum, Maximum)
  - Schlafperiode Stadium 3: % der Gesamtschlafzeit (Mittelwert; Minimum, Maximum)
  - Rasche Augenbewegung (rapid eye movement, REM): Dauer in Minuten (Mittelwert; Minimum, Maximum)
  - REM: % der Gesamtschlafzeit (Mittelwert; Minimum, Maximum)
  - Gesamtschlafzeit mit einer O_2-Sättigung < 90 in Minuten (Mittelwert; Minimum, Maximum)
  - Nächtliche mittlere SaO_2 in % (Mittelwert; Minimum, Maximum)
  - AHI (Mittelwert; Minimum, Maximum)

  - Anzahl des Erwachens (Mittelwert; Minimum, Maximum)
  - Respiratorischer Mikro-Arousal-Index (Mittelwert; Minimum, Maximum)
  - Nicht-respiratorischer Mikro-Arousal-Index (Mittelwert; Minimum, Maximum)
  - Index der periodischen Gliedmaßenbewegungen (Mittelwert; Minimum, Maximum)
  - Undichtheit der CPAP-Maske (Anzahl und prozentualer Anteil Patienten: keine; nur geringfügig; nur schwerwiegend; geringfügig und schwerwiegend; nicht spezifiziert)*
- Gesamt-Compliance gegenüber der Studienmedikation während des doppelblinden Behandlungszeitraums in % (Mittelwert; Minimum, Maximum)

Patientenrelevante Endpunkte

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in den ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II erhoben und berichtet und werden im Dossier dargestellt:

- Mortalität
  - Todesfälle
- Morbidität
  - Epworth Sleepiness Scale
  - Oxford Sleep Resistance Test
  - Pichot Fatigue Scale
  - Clinical Global Impression of Change
  - Patient’s Global Opinion of Efficacy
  - EQ-5D VAS
  - Schlaftagebuch
  - Trail Making Test
  - Leeds Sleep Evaluation Questionnaire
  - Beck Depression Inventory

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: keine Daten verfügbar
- Verträglichkeit
    - Überblick (Jegliche unerwünschte Ereignisse [UE]; schwerwiegende UE; schwere UE; UE, die zum Therapieabbruch führten; UE von speziellem Interesse [UESI])
    - Jegliche UE nach Systemorganklasse (SOC) / Preferred Term (PT)
    - Schwerwiegende UE nach SOC/PT
    - Schwere UE nach SOC/PT
    - UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC/PT
    - UE nach höchstem Schweregrad

Patientenrelevanz der Endpunkte

Mortalität: Todesfälle

Operationalisierung: Die Mortalität wird anhand der aufgetretenen Todesfälle dargestellt. Todesfälle wurden in den ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II unter schweren, während der Behandlung auftretenden, unerwünschten Ereignissen (treatment-emergent adverse events, TEAE) erfasst.

Validität: Todesfälle wurden anhand eindeutiger und objektiver Definitionen im Rahmen der Verträglichkeit erfasst.

Patientenrelevanz: Es ist unbestritten, dass das Überleben eines Patienten von unmittelbarer Relevanz für den Patienten ist.

Morbidität: Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Operationalisierung:

Die ESS dient der Erfassung von Tagesschläfrigkeit bei Erwachsenen (Johns 1991). Der Endpunkt ESS wird als patientenberichteter Endpunkt erhoben: Anhand des ESS-Fragebogens schätzt der Patient retrospektiv auf einer Skala von 0 bis 3 die Wahrscheinlichkeit ein, in acht spezifischen alltäglichen Situationen einzunicken oder einzuschlafen: 1) im Sitzen lesend, 2) beim Fernsehen, 3) passiv in der Öffentlichkeit sitzend, 4) als Beifahrer im Auto während einer mindestens einstündigen Fahrt, 5) beim Hinlegen nachmittags, 6) im Sitzen während einer Unterhaltung, 7) beim ruhigen Sitzen nach dem Mittagessen (ohne Alkohol), 8) als Fahrer eines Autos, welches verkehrsbedingt ein paar Minuten hält. Die möglichen Bewertungen der

Wahrscheinlichkeit des Einnickens sind „Einnicken ausgeschlossen“ (0 Punkte), „geringe Wahrscheinlichkeit einzunicken“ (1 Punkt), „mittlere Wahrscheinlichkeit einzunicken“ (2 Punkte) und „hohe Wahrscheinlichkeit einzunicken“ (3 Punkte). Der ESS-Score wird aus der Summe der acht Sub-Scores gebildet und kann von 0 bis 24 reichen, wobei höhere Scores für eine größere Schläfrigkeit stehen. Ein ESS-Score > 10 wird als erhöhte Tagesschläfrigkeit und somit als abnormal bewertet.

Der ESS wurde in den ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II während des doppelblinden Behandlungszeitraums zu den Visiten in Woche 2 (V3), Woche 3 (V4), Woche 7 (V5) und Woche 12 (V6) vom Patienten ausgefüllt und durch den Prüfarzt bewertet. Die Baseline für den doppelblinden Behandlungszeitraum wurde definiert als ESS-Score zur Visite am Tag 0 (V2). Der finale ESS-Score des doppelblinden Behandlungszeitraums war definiert als der Mittelwert der nicht-fehlenden Werte von Woche 7 (V5) und Woche 12 (V6). Der Fragebogen wurde dem Patienten ungefähr zur gleichen Zeit am Tag der Visite und mit der gleichen Verzögerung nach der Einnahme der Studienmedikation gegeben, um den möglichen Einfluss der Behandlung auf die Auswertung zu standardisieren.

Die Hauptanalyse ist die Analyse des Anteils der Patienten mit ESS-Ansprechen, wobei zwei Definitionen des Ansprechens berücksichtigt werden: das Erreichen eines absoluten ESS-Scores ≤ 10, sowie entweder das Erreichen eines absoluten ESS-Scores ≤ 10 oder eine Verbesserung gegenüber Baseline um mindestens 3 Punkte. Ergänzend wird die Veränderung des ESS-Scores gegenüber Baseline dargestellt.

Validität:

Die ESS ist gut validiert und hat eine hohe Sensitivität und Spezifität. Die Validität der ESS wurden anhand von Patienten mit verschiedenen Schlafstörungen und gesunden Probanden untersucht. Der Grenzwert von 10 Punkten für eine pathologische Tagesschläfrigkeit basiert auf der Validierung in gesunden Probanden. In der australischen Studie von Johns und Hocking (1997) lag bei 331 gesunden Probanden ohne schlafbezogene Erkrankungen oder Auffälligkeiten der ESS-Score in einer Spanne von 0 bis 10 mit einem mittleren ESS-Score von 4,6 ± 2,8 (SD) (95-%-KI: [3,9; 5,3]). In einer weiteren Studie im Vereinigten Königreich zu 188 gesunden Probanden, jedoch mit weniger stringenten Einschlusskriterien, lag der mittlere ESS-Score bei 4,5 ± 3,3 (Johns 2000; Parkes *et al.* 1998). Im Vergleich zu Alternativen wie dem Multiplen Schlaflatenztest (MSLT) und dem Multiplen Wachbleibetest (MWT) zeichnet sich die ESS durch eine bessere Sensitivität und Spezifität aus (Johns 2000).

Mittels ESS können Patienten mit primärem Schnarchen von solchen mit OSA unterschieden werden (Johns 1993). Der ESS ist ein Maß für die durchschnittliche Schlafneigung und erlaubt die Messung der Entwicklung der Schläfrigkeit. (Johns 1991). Die deutsche S3-Leitlinie führt die ESS als Instrument der nichtapparativen Diagnostik zur Bestimmung von Schläfrigkeit bei schlafbezogenen Atmungsstörungen auf (DGSM 2017). Eine systematische Übersichtsarbeit der Cochrane-Datenbank (Giles *et al.* 2006) zeigt, dass die ESS als primäres Maß für die subjektive Schläfrigkeit in Studien zur Untersuchung des Effekts verschiedener Behandlungen auf die EDS in OSA eingesetzt wird. Die minimale klinisch relevante Differenz (minimal

clinically important difference, MCID) des ESS bei OSA wird gemäß verteilungsbasierten und ankerbasierten Methoden auf 2 bis 3 geschätzt (Patel *et al.* 2018). In den ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II wurden zum einen der etablierte Grenzwert von 10 und zum anderen ein ESS-Score ≤ 10 oder eine Verbesserung um ≥ 3 Punkte als Ansprechkriterien betrachtet.

Patientenrelevanz:

Die Tagesschläfrigkeit ist das klinische Hauptsymptom der OSA und kann bis hin zum unfreiwilligen Einschlafen der Betroffenen ausgeprägt sein. EDS-Patienten berichten, dass sie in ihrer physischen Gesundheit und in ihrer Funktionsfähigkeit eingeschränkt sind, berufliche Auswirkungen spüren und in ihrem täglichen Leben und ihren sozialen Aktivitäten beeinträchtigt sind (Waldman *et al.* 2020). Die S3-Leitlinie „Schlafbezogene Atmungsstörungen“ bestätigt die Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit, des Soziallebens und der Lebensqualität der Patienten durch die Tagesschläfrigkeit (DGSM 2017). Die Tagesschläfrigkeit ist daher direkt patientenrelevant.

Der G-BA hat im Nutzenbewertungsverfahren zu Pitolisant bei Narkolepsie die Tagesschläfrigkeit mittels ESS als patientenrelevanten Endpunkt anerkannt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2016).

Morbidität: Oxford Sleep Resistance Test (OSleR)

Operationalisierung:

Der OSleR-Test ist ein Verhaltenstest zur Messung der Fähigkeit eines Probanden, die Wachsamkeit aufrechtzuerhalten (Bennett *et al.* 1997). Der Test wird in einem dunklen, von Außengeräuschen abgeschirmten Raum durchgeführt. Die Patienten befinden sich in bequemer, halbliegender Position und werden gebeten, ohne spezifische Strategien wach zu bleiben und jedes Mal einen Knopf auf einer an einen Computer angeschlossenen Box zu berühren, wenn ein etwa 2 Meter entferntes schwaches LED-Licht aufblinkt. Die LED blinkt regelmäßig alle 3 Sekunden für 1 Sekunde auf. Der Test wird nach siebenmaligem aufeinanderfolgendem Aufblinken ohne Reaktion beendet, unter der Annahme, dass der Patient 21 Sekunden lang geschlafen hat. Jede Sitzung dauert 40 Minuten, sofern das Testabbruchkriterium nicht eher erfüllt wird. Die Schlaflatenz wird als Zeit von Beginn des Tests bis Schlafbeginn (Testabbruch) oder bis zum Ende des Tests (40 Minuten) berechnet. Für die Analyse wurde die mittlere Schlaflatenz (Mittelwert der drei Sitzungen einer Visite) herangezogen. Höhere Werte bedeuten eine bessere Leistung. Um geometrische Mittelwerte berechnen zu können, wurden Werte von 0 durch 1 ersetzt. Außerdem wurde für jede Sitzung die Anzahl aufeinanderfolgender Fehler (keine Reaktion auf den Stimulus) bestimmt.

In den ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II wurde der OSleR-Test zur Visite am Tag 0 (V2; Baseline) und während des doppelblinden Behandlungszeitraums zur Visite in Woche 12 (V6) angewendet. Pro Visite wurden drei Sitzungen des OSleR-Tests im

Abstand von zwei Stunden durchgeführt, um die Vigilanz zu verschiedenen Tageszeiten zu untersuchen. In der Nacht vor dem Test sollte der Patient mindestens sechs Stunden geschlafen haben. Alkohol, Koffein oder Medikamente, die die Vigilanz beeinflussen könnten, waren verboten. Zwischen den Sitzungen waren weder Alkohol noch Medikamente, die die Vigilanz beeinflussen könnten, erlaubt. Drinks und Snacks waren erlaubt, aber die Einnahme von Koffein musste mit einem Arzt abgesprochen werden. Der Patient durfte lesen, Musik hören oder fernsehen, aber sich nicht körperlich anstrengen. Der Patient durfte sich zwischen den Tests weder hinlegen noch schlafen.

Die Hauptanalyse ist die Analyse des Anteils der Patienten mit OSleR-Erfolg, definiert als nicht mehr als zwei aufeinanderfolgende Fehler in allen drei Sitzungen. Ergänzend wird die Veränderung der mittleren Schlaflatenz (OSleR-Score) gegenüber Baseline dargestellt.

Validität:

Der OSleR-Test ist eine einfache und robuste Methode zur objektiven Quantifizierung der Tagesschläfrigkeit (Bennett *et al.* 1997; Priest *et al.* 2001; Mazza *et al.* 2002; Krieger *et al.* 2004). Im Gegensatz zum multiplen Wachbleibetest (MWT) erfordert er keine Elektroenzephalographie-Aufzeichnungen oder technische Überwachung und ist daher für die Anwendungen in großen Studien geeignet (Bennett *et al.* 1997; Krieger *et al.* 2004).

Patientenrelevanz:

Der OSleR-Test dient der Beurteilung der Tagesschläfrigkeit, welche das klinische Hauptsymptom der OSA darstellt. Bedingt durch die Tagesschläfrigkeit sind die Betroffenen unter anderem in ihrer Leistungsfähigkeit, ihrem Sozialleben und ihrer Lebensqualität beeinträchtigt (DGSM 2017; Waldman *et al.* 2020). Daher ist die Tagesschläfrigkeit und deren Beurteilung durch den OSleR-Test direkt patientenrelevant.

Morbidität: Pichot Fatigue Scale

Operationalisierung:

Die Pichot Fatigue Scale wird als patientenberichteter Endpunkt erhoben. Der Fragebogen umfasst insgesamt 24 Items, die in drei Subskalen mit jeweils 8 Items gegliedert sind und der Erfassung von depressiver Stimmung, Asthenie-Fatigue und Angstparametern dienen. In den ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II wurde die Asthenie-Fatigue-Skala verwendet. Der Patient bewertet dort auf einer Skala von „0“ (überhaupt nicht) bis „4“ (extrem), wie sehr die folgenden acht Aussagen auf seinen Status zutreffen: 1) Ich fühle einen Mangel an Ausdauer; 2) Alles, was ich tue, erfordert eine große Anstrengung; 3) Ich habe ein Gefühl der Schwäche in bestimmten Teilen meines Körpers; 4) Meine Arme oder Beine sind schwer; 5) Ich fühle mich ohne Grund müde; 6) Ich fühle mich danach, mich hinzulegen oder mich auszuruhen; 7) Ich habe Schwierigkeiten, mich zu konzentrieren; 8) Ich fühle mich entmutigt, meine Arme und Beine schmerzen und sind schwer. Ein Gesamtscore über 22 wird als übermäßige Fatigue bewertet.

In den ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II wurde die Asthenie-Fatigue-Skala der Pichot Fatigue Scale zur Visite am Tag 0 (V2; Baseline) und während des doppelblinden Behandlungszeitraums zur Visite in Woche 12 (V6) angewendet.

Die Hauptanalyse ist die Analyse des Anteils der Patienten mit einem Pichot Fatigue Scale Score über 22. Ergänzend wird die Veränderung des Pichot Fatigue Scale Scores gegenüber Baseline dargestellt.

Validität:

Die Pichot Fatigue Scale wurde als Instrument zur Selbsteinschätzung entwickelt, um depressive Stimmung, Asthenie-Fatigue und Angstparameter zu beurteilen. Sie ermöglicht die Bestimmung von Patienten mit depressiven und asthenischen Symptomen und einem relativ niedrigen Angstniveau.

Patientenrelevanz:

Neben der Tagesschläfrigkeit wird Fatigue häufig als Begleitsymptom von OSA-Patienten beschrieben (DGSM 2017; Chervin 2000) und teilweise wird Fatigue von den betroffenen Patienten als für sie bedeutendstes Symptom der Erkrankung eingestuft (Chervin 2000). Somit ist Fatigue als direkt patientenrelevant anzusehen.

Morbidität: Clinical Global Impression of Change (CGI-C)

Operationalisierung:

Der Clinical Global Impression (CGI) ist eine vom Prüfarzt bewertete 3-Item-Skala, die den Schweregrad der Erkrankung (CGI-S), die globale Verbesserung oder Veränderung (CGI-C), und das therapeutische Ansprechen misst. Der CGI-S wird auf einer 7-Punkte-Skala bewertet, die von 1 (normal, überhaupt nicht krank) bis 7 (unter den kränksten Patienten) reicht. Die CGI-C-Skalen reichen von 1 (sehr stark verbessert) bis 7 (sehr stark verschlechtert).

In den ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II wurde der CGI-S zur ersten Screening-Visite an Tag -14 (V1) und zur Visite an Tag 0 (V2; Baseline) angewendet, die Veränderung der EDS gegenüber Baseline wurde mittels CGI-C während des doppelblinden Behandlungszeitraums zur Visite in Woche 12 (V6) bewertet. Das therapeutische Ansprechen wurde in beiden Studien nicht beurteilt.

Eine CGI-C-Verbesserung wurde definiert als Bewertung „sehr stark verbessert“, „stark verbessert“ oder „minimal verbessert“. Keine CGI-C-Verbesserung lag vor, wenn die Bewertung „keine Änderung“, „geringfügig verschlechtert“, „stark verschlechtert“ oder „sehr stark verschlechtert“ ausfiel.

Die Hauptanalyse ist die Analyse des Anteils der Patienten mit CGI-C-Verbesserung. Ergänzend wird die Veränderung im CGI-C gegenüber dem CGI-S zu Baseline dargestellt.

Validität:

Der CGI wurde ohne Einschränkung auf eine bestimmte Indikation entwickelt (Guy 1976). Die Bewertung erfolgte nach einer 7-stufigen Skala und gewährleistet somit eine standardisierte Beurteilung der Patienten durch den Prüfarzt.

Patientenrelevanz:

Die Verbesserung des Gesundheitszustandes ist gemäß VerfO des G-BA (5. Kapitel, § 3 Absatz 1; Gemeinsamer Bundesausschuss 2021b) ein Aspekt zur Beurteilung des patientenrelevanten therapeutischen Effektes. Der CGI-C bildet den Gesundheitszustand des Patienten ab und ist daher als patientenrelevant zu betrachten.

Morbidität: Patient's Global Opinion of Efficacy (PGOE)

Operationalisierung:

Die Patient's Global Opinion of Efficacy wird als patientenberichteter Endpunkt erhoben. Diese globale Einschätzung der Wirksamkeit durch den Patienten erfolgte in den ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II während des doppelblinden Behandlungszeitraums zur Visite in Woche 12 (V6). Der Patient beurteilt den globalen Effekt seiner Studienbehandlung, indem er den Behandlungszeitraum mit seiner Erkrankung vor Studieneintritt vergleicht und auf einer 6-Punkte-Skala bewertet:

- Ausgeprägter Effekt (vollständige oder nahezu vollständige Remission der EDS)
- Moderater Effekt (teilweise Remission der EDS)
- Minimaler Effekt (leichter Rückgang der EDS, der den Status des Patienten nicht wesentlich veränderte)
- Keine Veränderung
- Geringfügige verschlechtert (leichter Anstieg der EDS)
- Starke verschlechtert (erhebliche Zunahme der EDS)

Die Hauptanalyse ist die Analyse des Anteils der Patienten mit PGOE-Verbesserung, definiert als Bewertung „Ausgeprägter Effekt", „Moderater Effekt" oder „Minimaler Effekt". Keine PGOE-Verbesserung lag vor, wenn die Bewertung „keine Änderung", „geringfügig verschlechtert" oder „stark verschlechtert" ausfiel.

Validität:

Die Bewertung erfolgte nach einer 6-stufigen Skala und gewährleistet somit eine standardisierte Beurteilung.

Patientenrelevanz:

Mit der Einschätzung der Wirksamkeit der Studienmedikation anhand der Veränderung des Hauptsymptoms EDS beschreibt der Patient selbst, ob er durch die Behandlung eine Symptomverbesserung erlebt, keine Veränderung verspürt oder noch stärker an dem Symptom leidet. Die Wahrnehmung des Patienten selbst ist für den Patienten direkt relevant.

Morbidität: EQ-5D VAS

Operationalisierung:

Die visuelle Analogskala (VAS) des Lebensqualitätsfragebogens EQ-5D wird als patientenberichteter Endpunkt erhoben. Anhand der EQ-5D-VAS bewertet der Patient selbst seinen aktuellen Gesundheitszustand auf einer 100-mm-Skala, deren Enden mit 100 als „bester vorstellbarer Gesundheitszustand“ und 0 als „schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand“ beschriftet sind (EuroQol Group 1990).

In den ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II wurde die EQ-5D VAS zur Visite am Tag 0 (V2; Baseline) und während des doppelblinden Behandlungszeitraums zur Visite in Woche 12 (V6) angewendet.

Die Hauptanalyse ist der Anteil der Patienten mit einer EQ-5D-VAS-Verbesserung um ≥ 7 mm. Die Analyse mit einer Verbesserung um mindestens 10 mm dient als Sensitivitätsanalyse. Ergänzend wird die Veränderung der EQ-5D-VAS gegenüber Baseline dargestellt.

Validität:

Die VAS des Lebensqualitätsfragebogens EQ-5D ist ein validiertes Instrument zur Messung des Gesundheitszustandes. Für die EQ-5D-VAS liegt die MCID zwischen 7 und 10 mm (Pickard *et al.* 2007). Entsprechend wurden Responderanalysen mit einer MCID von 7 und 10 mm zur Darstellung eines statistisch signifikanten Effekts mittels EQ-5D VAS bereits vom G-BA akzeptiert.

Patientenrelevanz:

Für den Patienten sind sein Gesundheitszustand sowie die Wahrnehmung von Veränderungen seines Gesundheitszustandes unmittelbar relevant. Dies spiegelt sich auch in der VerfO des G-BA wider (5. Kapitel, § 3 Absatz 1; Gemeinsamer Bundesausschuss 2021b), gemäß der die Verbesserung des Gesundheitszustandes ein Aspekt zur Beurteilung des patientenrelevanten therapeutischen Effektes ist. Den Patienten belasten Symptome, Einschränkungen in der beruflichen Tätigkeit und in den Aktivitäten des täglichen Lebens und mit der Erkrankung einhergehende Sorgen (Waldman *et al.* 2020), deren Zustand und Veränderungen mit Hilfe der VAS ausgedrückt werden.

Morbidität: Schlaftagebuch

Operationalisierung:

Anhand des Schlaftagebuchs wird die subjektive Bewertung der EDS durch den Patienten erfasst. In den ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II wurde das Patientenschlaftagebuch vom Patienten an drei aufeinanderfolgenden Tagen in der Woche vor jeder Visite ab Tag 0 (V2) in digitalem Format mit Hilfe eines Interaktiven Voice Response (IVR)-Systems ausgefüllt. Zwei ausgehende Erinnerungsanrufe wurden durch das IVR-System um 7:30 Uhr und 20:30 Uhr am ersten Tag gesendet, an dem das System erwartete, dass der Patient einen Schlaffragebogen ausfüllt. Der Schlaffragebogen musste zwischen 17:00 Uhr und 23:00 Uhr ausgefüllt werden. Patienten konnten das IVR-System verweigern und stattdessen die Papierform nutzen. In diesem Fall wurde empfohlen, dass der Patient für die gesamte Studiendauer bei dieser Art der Erfassung bleibt.

Nach Abschluss der Beurteilungstelefonate beantworteten die Patienten die folgenden Fragen:

1) Um welche Uhrzeit sind Sie letzte Nacht schlafen gegangen? (= SDR3)
2) Um welche Uhrzeit sind Sie letzte Nacht schätzungsweise eingeschlafen?
3) Wie viele Erwachungsepisoden erlebten Sie während der letzten Nacht?
4) Was war die Gesamtdauer dieser Erwachungsepisoden während der letzten Nacht?
5) Um welche Uhrzeit sind Sie heute Morgen aufgewacht?
6) Um welche Uhrzeit sind Sie heute Morgen aufgestanden? (= SDR1)
7) Wie viele Schlaf- und Schläfrigkeitsepisoden erlebten Sie während des heutigen Tages? (= SDR2)
8) Was war die Gesamtdauer Ihres Schlafs und Ihrer Schläfrigkeit während des heutigen Tages? (= SDR4)

Aus den Daten wurden folgende Variablen für jeden Zeitraum zwischen zwei aufeinanderfolgenden Visiten berechnet:

- Mittlere tägliche Dauer der Schlaflosigkeit (SDWD), definiert als mittlere Dauer der Schlaflosigkeit von Tag 1 und Tag 2 (Dauer der Schlaflosigkeit für Tag i = SDR3 von Tag i+1 – SDR1 von Tag i)
- Mittlere tägliche Dauer der Wachheit (SDAD), definiert als mittlere Dauer der Wachheit von Tag 1 und Tag 2 (Dauer der Wachheit für Tag i = SDR3 von Tag i+1 – SDR1 von Tag i – SDR4 von Tag i)

- Mittlere tägliche Anzahl von Schlafepisoden (SDNS), definiert als Mittelwert von SDR2 für die Tage 1, 2 und 3

- Mittlere tägliche Dauer von Schlafepisoden (SDDS), definiert als Mittelwert von SDR4 für die Tage 1, 2, und 3

Die Hauptanalyse ist die Veränderung der Variablen SDWD, SDAD, SDNS und SDDS gegenüber Baseline.

Validität:

Details zur Nutzung des IVR-Systems und zum Ausfüllen der Bewertungstelefonate wurden den Patienten in den Patientenbroschüren, welche an jeden Patienten verteilt wurden, bereitgestellt. Das IVR-System enthielt zudem ein Trainingssystem, das eine Trainingsumgebung für die Benutzer bereitstellte, um sie mit der Benutzung vertraut zu machen. Im Schlaftagebuch werden als Maße Zeitpunkte, Zeiträume und Häufigkeiten erfasst, sodass eine hohe Objektivität der Beurteilung ermöglicht wird.

Patientenrelevanz:

Im Schlaftagebuch erfasst der Patient seinen nächtlichen Schlaf sowie Schlaf- und Schläfrigkeitsepisoden am Tag, sodass es den Zustand des Patienten direkt widerspiegelt. Tagesschläfrigkeit kann bei OSA-Patienten bis hin zum unfreiwilligen Einschlafen während des Tages ausgeprägt sein (DGSM 2017). Ein Großteil der von EDS betroffenen Patienten ist auf Schlaf während des Tages angewiesen oder schläft während täglicher Aktivitäten ein (Waldman *et al.* 2020). Zudem kann die EDS Auswirkungen auf das Aufstehen, Zubettgehen und den nächtlichen Schlaf haben (Waldman *et al.* 2020). Schläfrigkeit und unfreiwilliges Einschlafen beeinträchtigen die Funktionsfähigkeit des Patienten und haben Auswirkungen auf den Alltag, das Berufs- und das Sozialleben, sowie die Lebensqualität (DGSM 2017; Waldman *et al.* 2020). Schlaf- und Schläfrigkeitsepisoden sind daher direkt patientenrelevant.

Morbidität: Trail Making Test (TMT)

Operationalisierung:

Der TMT ist ein kognitiver Funktionstest bestehend aus den Teilen A und B. In beiden Teilen sind 25 Kreise über ein Blatt Papier verteilt. In Teil A sind die Kreise von 1 bis 25 nummeriert, und der Patient sollte Linien ziehen, um die Zahlen in aufsteigender Reihenfolge zu verbinden. In Teil B enthalten die Kreise Zahlen (1 bis 13) und Buchstaben (A bis L). Wie in Teil A zieht der Patient Linien, um die Kreise in aufsteigender Reihenfolge zu verbinden, aber mit der zusätzlichen Aufgabe, Zahlen und Buchstaben abwechselnd zu verbinden. Der Patient wird angewiesen, die Kreise so schnell wie möglich zu verbinden, ohne den Stift vom Papier zu nehmen. Die für die Bearbeitung der Aufgabe benötigte Zeit wurde erfasst. Unterlief dem Patienten ein Fehler, wurde er sofort darauf hingewiesen und dem Patienten war es erlaubt, den Fehler zu korrigieren. Fehler wirkten sich nur insofern auf die Punktzahl des Patienten aus, als

dass die Korrektur von Fehlern in die Zeit für die Bearbeitung der Aufgabe einging. Es war nicht nötig, den Test fortzusetzen, wenn der Patient nach Ablauf von fünf Minuten nicht beide Teile abgeschlossen hatte. Für die Analyse wurde die die Anzahl der Sekunden herangezogen, die benötigt wurden, um Teil A bzw. Teil B des TMT zu bearbeiten. Höhere Werte zeigen eine größere Beeinträchtigung an. Werte über 78 Sekunden für Teil A und 273 Sekunden für Teil B weisen auf eine Beeinträchtigung der kognitiven Funktion hin.

In den ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II wurden die Teile A und B des TMTs zur Visite am Tag 0 (V2; Baseline) und während des doppelblinden Behandlungszeitraums zur Visite in Woche 12 (V6) angewendet.

Die Hauptanalyse ist die Veränderung des TMT, Teil A und Teil B, gegenüber Baseline.

Validität:

Der TMT ist ein einfaches Instrument zur Erfassung kognitiver Beeinträchtigung, das häufig im klinischen Alltag eingesetzt wird (Bowie und Harvey 2006). In Teil A können Aussagen zu kognitiven Fähigkeiten im visuellen und motorischen Bereich getroffen werden, Teil B misst zusätzliche kognitive Funktionen wie die mentale Flexibilität (Bowie und Harvey 2006).

Patientenrelevanz:

EDS kann zur Beeinträchtigung der kognitiven Funktion und Leistungsfähigkeit führen (DGSM 2017). Die betroffenen Patienten berichten von Konzentrationsproblemen, einem verschlechterten Kurzzeitgedächtnis und einer verringerten Fähigkeit, Entscheidungen zu treffen (Waldman *et al.* 2020). Die kognitiven Einschränkungen haben Auswirkungen auf die berufliche Produktivität und den privaten Alltag der Patienten. Daher sind sie direkt patientenrelevant.

Morbidität: Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ)

Operationalisierung:

Der Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ) dient der Erfassung von Schlüsselaspekten des Schlafs und des Verhaltens am frühen Morgen. Er enthält 10 Fragen, die sich auf vier aufeinanderfolgende Aspekte des Schlafs beziehen: Leichtigkeit des Einschlafens („Getting to Sleep“, GTS, Mittelwert der Items 1, 2 und 3), Schlafqualität („Quality of Sleep“, QOS, Mittelwert der Items 4 und 5), Leichtigkeit des Erwachens („Awake following Sleep“, AFS, Mittelwert der Items 6 und 7) und Verhalten nach dem Erwachen („Behavior following Wakening“, BFW, Mittelwert der Items 8, 9 und 10). Eine 10-cm-Linie trennt die extremen Antworten jeder Frage. Jede Frage wird beantwortet, indem eine vertikale Markierung auf der Antwortlinie gesetzt wird. Wenn keine Veränderung erlebt wird, wird die Markierung in der Mitte der Linie gesetzt. Wenn eine Veränderung erlebt wird, gibt die Position der Markierung die Art und das Ausmaß der Veränderung an.

Es ist zu beachten, dass die GTS-Skala des LSEQ für die Beurteilung der Leichtigkeit des Einschlafens am Abend entwickelt und validiert wurde. Im Kontext der Indikation der ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II wird davon ausgegangen, dass der Patient die Fragen unter Berücksichtigung aller Schlafepisoden am Tag oder Abend beantwortet. Die Tatsache, dass Patienten über größere Schwierigkeiten beim Einschlafen berichten (d.h. eine Abnahme des Skalenwerts aufweisen), könnte darauf hinweisen, dass sie im Durchschnitt einen positiven Effekt der Behandlung erleben. Es wurde daher beschlossen, eine modifizierte GTS-Skala zu definieren: Modifizierter GTS = 100 minus den Durchschnitt der Items 1, 2 und 3. Für die Analyse wurde der LSEQ-Gesamtscore herangezogen, definiert als Mittelwert der 4 Skalen modifizierter GTS, QOS, AFS und BFW. Wenn einer der vier Werte fehlte, fehlt auch der Gesamtscore.

In den ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II wurde der LSEQ zur Visite am Tag 0 (V2; Baseline) und während des doppelblinden Behandlungszeitraums zur Visite in Woche 12 (V6) angewendet.

Die Hauptanalyse ist die Veränderung des LSEQ-Gesamtscores gegenüber Baseline. Ergänzend wird die Veränderung in den Einzelskalen „Leichtigkeit des Einschlafens“, „Leichtigkeit des Einschlafens (modifiziert)“, „Schlafqualität“, „Leichtigkeit des Erwachens“ und „Verhalten nach dem Erwachen“ berichtet.

Validität:

Der LSEQ (Parrott und Hindmarch 1978) ist ein robustes und verlässliches Instrument zur Selbsteinschätzung des Schlafes und wird zur Bewertung der Wirksamkeit von Arzneimitteln verschiedener Medikamentenklassen, die den Schlaf beeinflussen, eingesetzt (Zisapel und Laudon 2003).

Patientenrelevanz:

Tagesschläfrigkeit kann bei OSA-Patienten bis hin zum unfreiwilligen Einschlafen während des Tages ausgeprägt sein (DGSM 2017). Zudem kann die EDS Auswirkungen auf das Aufstehen, Zubettgehen und den nächtlichen Schlaf haben (Waldman *et al.* 2020). Schläfrigkeit und unfreiwilliges Einschlafen beeinträchtigen die Funktionsfähigkeit des Patienten und haben Auswirkungen auf den Alltag, das Berufs- und das Sozialleben, sowie die Lebensqualität (DGSM 2017; Waldman *et al.* 2020). Die Wahrnehmung von Veränderungen bezüglich des Einschlafens, des Erwachens sowie des Schlafes sind daher direkt patientenrelevant.

Morbidität: Beck Depression Inventory (BDI)

Operationalisierung:

Der von Dr. Aaron T. Beck (Beck und Beamesderfer 1974) entwickelte Beck Depression Inventory, ein Multiple-Choice-Selbstbericht, dient zur Messung des Schweregrades einer Depression. Die in den ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II

verwendete Version dieses Fragebogens (BDI-13) besteht aus 13 Items, die sich auf Symptome der Depression wie Hoffnungslosigkeit und Reizbarkeit, Kognitionen wie Schuldgefühle oder das Gefühl, bestraft zu werden, sowie auf körperliche Symptome wie Fatigue, Gewichtsverlust und mangelndes Interesse an Sex beziehen. Für die Analyse wurde der Gesamtscore der 13 Items herangezogen.

In den ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II wurde der BDI-13 zur Visite an Tag -14 (V1), zur Visite am Tag 0 (V2; Baseline) und während des doppelblinden Behandlungszeitraums zur Visite in Woche 12 (V6) angewendet. Der BDI wurde in beiden Studien als Sicherheitsendpunkt erfasst.

Die Hauptanalyse ist die Veränderung des BDI-Gesamtscores gegenüber Baseline.

Validität:

Der BDI-13 ist ein validiertes Instrument zur Erfassung der Schwere der Symptome der Depression, welches im Rahmen klinischer Studien häufig angewendet wird. Dies wurde vom G-BA in der Nutzenbewertung von Pitolisant im Anwendungsgebiet Narkolepsie bestätigt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2016).

Patientenrelevanz:

EDS verringert die Leistungsfähigkeit der Patienten und beeinträchtigt sie in ihrem beruflichen, sozialen und alltäglichen Leben. Die Patienten erleben negative Auswirkungen auf ihre Stimmung und auf soziale Kontakte und Beziehungen (Waldman *et al.* 2020). Sie fürchten außerdem um ihren Arbeitsplatz oder EDS-bedingte Unfälle (Waldman *et al.* 2020). Daher stellt die EDS nicht nur eine körperliche, sondern auch eine starke psychische Belastung dar, die in depressiven Störungen resultieren kann (DGSM 2017; Waldman *et al*. 2020). Somit sind Depressionen bei EDS als direkt patientenrelevant anzusehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Keine Daten verfügbar

Verträglichkeit

Operationalisierung:

- Überblick (Jegliche unerwünschte Ereignisse [UE]; schwerwiegende UE; schwere UE; UE, die zum Therapieabbruch führten; UE von speziellem Interesse [UESI])
- Jegliche UE nach SOC/PT
- Schwerwiegende UE nach SOC/PT

- Schwere UE nach SOC/PT
- UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC/PT
- UE nach höchstem Schweregrad

Alle UE wurden in den ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II als während der Behandlung auftretende UE (treatment-emergent adverse events, TEAE) erfasst, definiert als unerwünschte Ereignisse, die bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten. Der Beobachtungszeitraum für UE erstreckte sich bis einen Monat nach der letzten Visite (Visite 7 bei Patienten, die nicht in den Open-Label-Extension-Zeitraum eintraten). Bei Patienten, die der Fortsetzung im Open-Label-Extension-Zeitraum zustimmten, wurden TEAEs, die mindestens einen Tag nach Visite 6 begannen (oder deren Schwere sich danach verschlechterte), dem Open-Label-Extension-Zeitraum zugeordnet. Für die Analysen wurden alle UE während des doppelblinden Behandlungszeitraums betrachtet. Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des medizinischen Wörterbuchs für regulatorische Aktivitäten (MedDRA), Version 20.0. Der Schweregrad der UE wurde anhand folgender Definitionen eingestuft:

Mild: Wahrnehmung von Anzeichen und Symptomen, aber keine Beeinträchtigung der üblichen Aktivität. Die Symptome erfordern keine Therapie oder medizinische Beurteilung; Anzeichen und Symptome sind vorübergehend.

Moderat: Ereignis ausreichend, um die übliche Aktivität zu beeinträchtigen (störend). Werden normalerweise durch einfache therapeutische Maßnahmen verbessert.

Schwer: Unfähigkeit, zu arbeiten oder gewohnte Aktivitäten auszuführen (inakzeptabel). Erfordert gewöhnlich systemische medikamentöse Therapie oder andere Behandlung.

Patientenrelevanz: UE werden grundsätzlich als patientenrelevant betrachtet, da sie gemäß IQWiG-Methodenpapier „ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität“ sind (IQWiG 2020).

Statistische Analysen auf Studienebene

Alle Analysen wurden gemäß den a priori geplanten statistischen Analyseplänen der beiden Studien HAROSA I und HAROSA II durchgeführt. Die Analysen der Endpunkte in der Domäne Morbidität wurden basierend auf der ITT-Population gemäß dem ITT-Prinzip durchgeführt. Die ITT-Population umfasst dabei alle Patienten, die randomisiert wurden. Die Gruppenzuteilung erfolgte gemäß Randomisierung. Die Endpunkte in den Domänen Mortalität und Nebenwirkungen wurden auf Basis der Sicherheitspopulation analysiert, d.h. auf Basis der Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Gruppenzuteilung erfolgte auf Basis der aktuellen Behandlung. Die Auswertung des Morbiditätsendpunktes „Beck Depression Inventory“ erfolgte ebenfalls auf Grundlage der Sicherheits-Population, da dieser Endpunkt in den Studien im Rahmen der Sicherheit erhoben wurde. Die

Ergebnisse werden generell durch geeignete Effektschätzer, das zugehörige zweiseitige 95-%-Konfidenzintervall (KI) und p-Werte dargestellt.

Binäre Endpunkte

Die Analysen wurden gemäß der Verfahrensordnung durchgeführt, mit Darstellung des relativen Risikos (RR), Odds Ratios (OR) und der Risikodifferenz (RD), jeweils mit 95-%-KI. Die inhaltliche und statistische Interpretation der binären Endpunkte basierte auf dem RR und dem p-Wert aus dem logistischen Regressionsmodell zur Berechnung der OR.

Für den binären Morbiditätsendpunkt „Morbidität: Epworth Sleepiness Scale – ESS-Ansprechen“ wurde die Analyse zum einen unter Verwendung der Last Observation Carried Forward (LOCF)-Methode zur Imputation fehlender Werte und zum anderen unter Verwendung der Non-Responder Imputation (NRI) durchgeführt. Für alle weiteren binären Morbiditätsendpunkte erfolgte die Analyse unter Verwendung der NRI und zusätzlich anhand beobachteter Fälle (Observed Cases) ohne Imputation fehlender Werte.

Kontinuierliche Morbiditätsendpunkte

Kontinuierliche Endpunkte wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) analysiert. Für beide Behandlungsgruppen werden der Mittelwert zur Baseline und der Kleinste-Quadrate-Mittelwert (LS-MW) der Veränderung zum Auswertungszeitpunkt gegenüber Baseline angegeben. Die Bewertung erfolgte, sofern nicht anders angegeben, anhand der LS-MWD und über die SMD (Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges’ g), jeweils mit 95-%-KI. Für Analysen mit mehr als einem Erhebungszeitpunkt nach Baseline wird außerdem der zeitliche Verlauf der Veränderung gegenüber Baseline grafisch dargestellt. Für die Endpunkte „Epworth Sleepiness Scale“, „Oxford Sleep Resistance Test“ und „Schlaftagebuch“ wurde die Veränderung über die Zeit außerdem mit einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) ausgewertet.

Epworth Sleepiness Scale

Die Analyse der Veränderung des ESS-Gesamtscores gegenüber Baseline erfolgte mittels ANCOVA mit Behandlung, Body-Mass-Index (BMI) bei Baseline und ESS-Score bei Baseline als festen Effekten und Studienzentrum als Zufallseffekt. Fehlende Werte wurden zum einen mittels LOCF-Methode und zum anderen mittels Baseline Observation Carried Forward (BOCF)-Methode imputiert. Zusätzlich erfolgte die Analyse beobachteter Fälle (Observed Cases) ohne Imputation fehlender Werte.

Zudem erfolgt die Auswertung des Mittelwerts über den Zeitverlauf mittels MMRM mit Behandlung, Visite, BMI bei Baseline, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und ESS-Score bei Baseline als festen Effekten und Patient und Studienzentrum als Zufallseffekten.

Oxford Sleep Resistance Test

Die Veränderung der mittleren Schlaflatenz gegenüber Baseline wurde mittels ANCOVA mit Behandlung als festem Effekt analysiert. Wegen der Verteilungseigenschaften des OSleR-

Scores wurde das Modell auf Basis der log-transformierten Werte berechnet. Effektschätzer (bis auf den Standardfehler) wurden re-transformiert.

Zudem erfolgt die Auswertung des Mittelwerts über den Zeitverlauf mittels MMRM mit Behandlung, Visite und Interaktion zwischen Behandlung und Visite als festen Effekten und Patient und Studienzentrum als Zufallseffekten. Wegen der Verteilungseigenschaften des OSleR-Scores wurde das Modell auf Basis der log-transformierten Werte berechnet. Effektschätzer (bis auf den Standardfehler) wurden re-transformiert.

Für beide Behandlungsgruppen werden der Geometrische Mittelwert zur Baseline und der Kleinste-Quadrate Geometrische Mittelwert (LS-GMW) der Veränderung zum Auswertungszeitpunkt gegenüber Baseline angegeben. Die Bewertung erfolgte anhand des Kleinste-Quadrate Geometrischen Verhältnis (LS-GR) und über das Standardisierte Geometrische Verhältnis nach Hedges' g (SGR), jeweils mit 95-%-KI.

Pichot Fatigue Scale

Die Analyse der Veränderung des Pichot Fatigue Scale Scores gegenüber Baseline erfolgte mittels ANCOVA mit Behandlung und Pichot Fatigue Scale Score bei Baseline als festen Effekten und Studienzentrum als Zufallseffekt.

Clinical Global Impression of Change

Die Veränderung des CGI-C gegenüber dem CGI-S zu Baseline erfolgte mittels ANCOVA mit Behandlung als festem Effekt und Studienzentrum als Zufallseffekt.

EQ-5D VAS

Die Veränderung der EQ-5D VAS gegenüber Baseline wurde mittels ANCOVA mit Behandlung und EQ-5D VAS bei Baseline als festen Effekten und Studienzentrum als Zufallseffekt analysiert.

Schlaftagebuch

Die Analyse der Veränderung der Variablen SDWD, SDAD, SDNS und SDDS gegenüber Baseline erfolgte mittels ANCOVA mit Behandlung und dem Wert des Endpunkts bei Baseline als festen Effekten und Studienzentrum als Zufallseffekt.

Zudem erfolgte eine Analyse mittels MMRM mit Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und Wert der Beobachtung bei Baseline als festen Effekten und Patient und Studienzentrum als Zufallseffekten.

Trial Making Test

Die Veränderung des TMT, Teil A und Teil B, gegenüber Baseline wurde mittels ANCOVA mit Behandlung und dem Wert des Endpunkts bei Baseline als festen Effekten und Studienzentrum als Zufallseffekt analysiert.

Leeds Sleep Evaluation Questionnaire

Die Analyse der Veränderung des LSEQ-Gesamtscores gegenüber Baseline und der Veränderung in den Kategorien „Leichtigkeit des Einschlafens“, „Leichtigkeit des Einschlafens (modifiziert)“, „Schlafqualität“, „Leichtigkeit des Erwachens“ und „Verhalten nach dem Erwachen“ erfolgte mittels ANCOVA mit Behandlung und dem Wert des Endpunkts bei Baseline als festen Effekten und Studienzentrum als Zufallseffekt.

Beck Depression Inventory

Die Veränderung des BDI-Gesamtscores gegenüber Baseline wurde mittels ANCOVA mit Behandlung und BDI-Gesamtscore bei Baseline als festen Effekten und Studienzentrum als Zufallseffekt analysiert.

Verträglichkeitsendpunkte

Es wird jeweils Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis dargestellt. Angegeben werden OR, RR und RD, jeweils mit 95-%-KI, sowie der p-Wert aus dem logistischen Regressionsmodell zur Berechnung der RR.

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

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

Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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).

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt. Die ergänzenden Studien HAROSA I und HAROSA II werden im Dossier qualitativ nebeneinandergestellt. Zur Herleitung des Zusatznutzens werden diese ergänzenden Betrachtungen nicht herangezogen.

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.

[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.

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.

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Nachfolgend werden die Sensitivitätsanalysen für die patientenrelevanten Endpunkte beschrieben. Die Beschreibung der Operationalisierung erfolgt in Kapitel 4.3.1.3.1.

Sensitivitätsanalysen für binäre Morbiditätsendpunkte

Für den Morbiditätsendpunkt „Morbidität: Epworth Sleepiness Scale – ESS-Ansprechen“ wird die Analyse unter Verwendung LOCF-Methode zur Imputation fehlender Werte als Hauptanalyse dargestellt. Die Sensitivitätsanalyse erfolgte unter Verwendung der NRI.

Für alle weiteren binären Morbiditätsendpunkte erfolgte die Hauptanalyse unter Verwendung der NRI und als Sensitivitätsanalyse wurden beobachtete Fälle (Observed Cases) ohne Imputation fehlender Werte analysiert.

Für die EQ-5D VAS liegt die MCID zwischen 7 und 10 mm (Pickard *et al.* 2007). Entsprechend wurden Responderanalysen mit einer MCID von 7 und 10 mm zur Darstellung eines statistisch signifikanten Effekts mittels EQ-5D VAS bereits vom G-BA akzeptiert. Für den binären Endpunkt „Morbidität: EQ-5D VAS – EQ-5D-Verbesserung“ wird die Analyse mit der MCID von 7 mm als Hauptanalyse dargestellt und die Analysen mit der MCID von 10 mm als Sensitivitätsanalysen.

Sensitivitätsanalysen für kontinuierliche Morbiditätsendpunkte

Für den Endpunkt „Morbidität: Epworth Sleepiness Scale“ basiert die ergänzende Analyse der Operationalisierung „Veränderung im ESS-Gesamtscore gegenüber Baseline“ auf der LOCF-Methode. Folgende Sensitivitätsanalysen werden außerdem dargestellt:

- BOCF-Methode für die Analyse des Mittelwertes von Woche 7 und Woche 12
- Beobachtete Fälle (Observed Cases) ohne Imputation fehlender Werte für die Zeitpunkte Woche 2, Woche 3, Woche 7 und Woche 12

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.

Für die Studien HAROSA I und HAROSA II wurden keine Subgruppen analysiert, da beide Studien lediglich ergänzend dargestellt werden.

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 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]

[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.
[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.

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).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend, da im relevanten Anwendungsgebiet keine RCT mit der Intervention Pitolisant identifiziert wurde, die für einen indirekten Vergleich geeignet ist.

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

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studien-dauer ggf. Daten-schnitt**	**Therapiearme**
Phase IIb					
P09-16	nein	ja	abgeschlossen	10/2010 – 12/2011	• Pitolisant 40 mg • Pitolisant 20 mg • Pitolisant 10 mg • Pitolisant 5 mg • Placebo
Phase III					
P09-08 (HAROSA I)	ja	ja	abgeschlossen	08/2011 – 03/2014	**Dosiseskalation** • Pitolisant 5 mg (Woche 1) • Pitolisant 10 mg (Woche 2) • Pitolisant 5/10/20 mg (Woche 3) • Placebo (Woche 1 – 3) **Gleichbleibende Dosis** • Pitolisant 5/10/20 mg (Woche 4 – 12) • Placebo (Woche 4 – 12)
P09-09 (HAROSA II)	ja	ja	abgeschlossen	10/2011 – 05/2014	**Dosiseskalation** • Pitolisant 5 mg (Woche 1) • Pitolisant 10 mg (Woche 2) • Pitolisant 5/10/20 mg (Woche 3) • Placebo (Woche 1 – 3) **Gleichbleibende Dosis** • Pitolisant 5/10/20 mg (Woche 4 – 12) • Placebo (Woche 4 – 12)

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studien-dauer ggf. Daten-schnitt**	**Therapiearme**
P15-13[a] (HAROSA III)	nein	ja	abgeschlossen	04/2016 – 04/2020	**Dosiseskalation** • Pitolisant 10 mg (Woche 1) • Pitolisant 20 mg (Woche 2) • Pitolisant 10/20/40 mg (Woche 3) • Placebo (Woche 1 – 3) **Gleichbleibende Dosis** • Pitolisant 10/20/40 mg (Woche 4 – 12) • Placebo (Woche 4 – 12)
P16-04[b] (HAROSA IV)	nein	ja	vor Studienbeginn zurückgezogen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
a: Ein klinischer Studienbericht ist noch nicht verfügbar. b: Ein klinischer Studienbericht wurde nicht erstellt.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 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.

Stand der Information: 01.09.2021

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Phase IIb	
P09-16	Ausschlussgrund A2: Die Behandlung mit Pitolisant entspricht nicht der Anwendung gemäß Fachinformation, da keine Dosis-Eskalation erfolgte.
Phase III	
P09-08 (HAROSA I)	Ausschlussgrund A6: Studiendauer (doppelblinder Behandlungszeitraum) beträgt 12 Wochen.
P09-09 (HAROSA II)	Ausschlussgrund A6: Studiendauer (doppelblinder Behandlungszeitraum) beträgt 12 Wochen.
P15-13 (HAROSA III)	Ausschlussgrund A2: Die Behandlung mit Pitolisant entspricht nicht der Anwendung gemäß Fachinformation. Die Fachinformation sieht als initiale Dosis für der ersten Woche der Dosis-Eskalation und als niedrigste Dosis 4,5 mg/Tag[1] vor; in der Studie wurde eine höhere Dosis (10 mg/Tag Pitolisant-Hydrochlorid) als initiale und niedrigste Dosis eingesetzt.
P16-04 (HAROSA IV)	Ausschlussgrund A7: Studie wurde vor Studienbeginn zurückgezogen, es liegen keine Ergebnisse vor.
[1] Die Pitolisant-Dosierungen 4,5 mg, 9 mg bzw. 18 mg entsprechen 5 mg, 10 mg bzw. 20 mg Pitolisant-Hydrochlorid.	

Da die Studien HAROSA I und HAROSA II zulassungsrelevant waren, werden sie als supportive Evidenz ergänzend dargestellt.

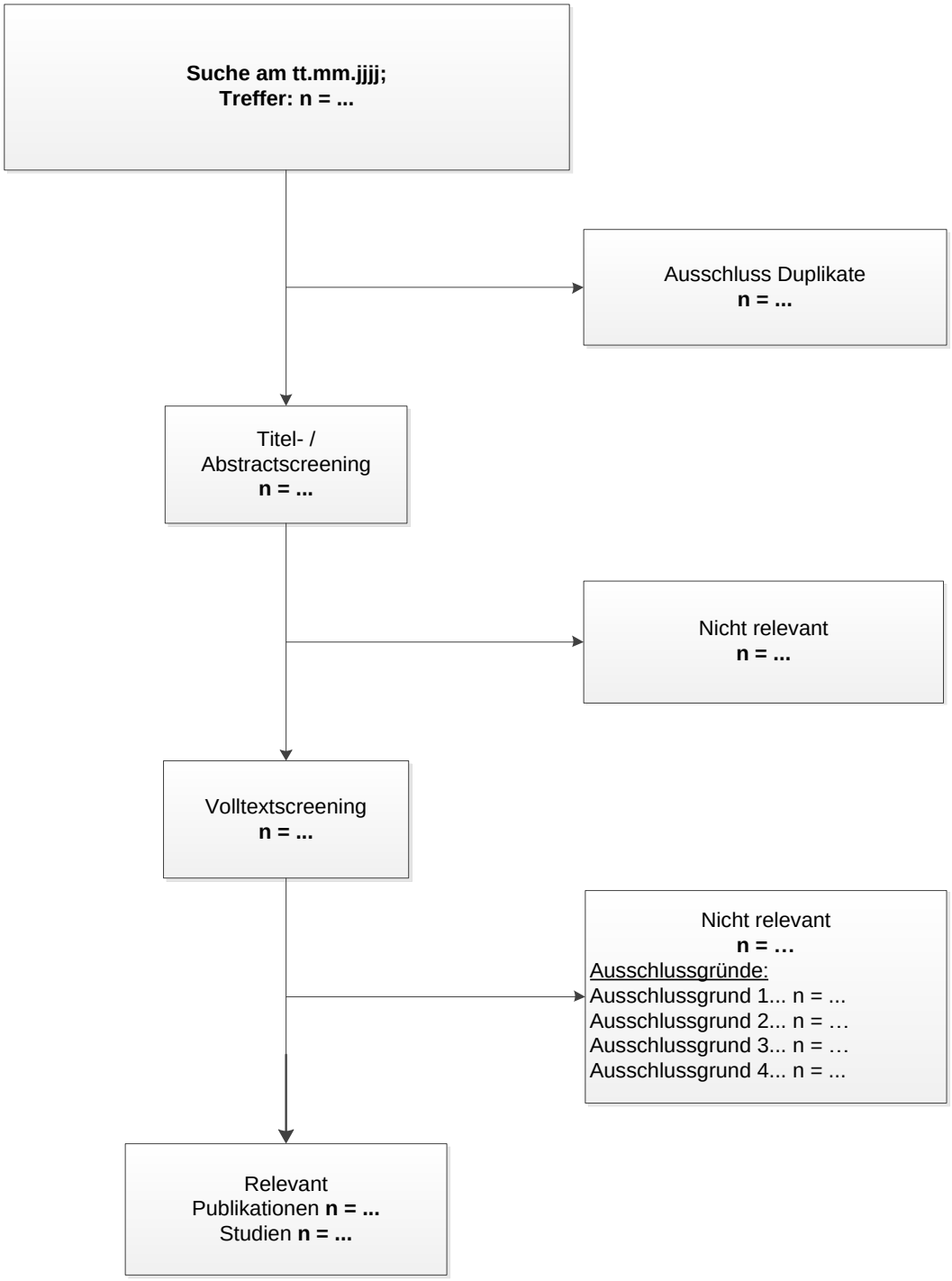
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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.



Die bibliografische Literaturrecherche wurde zuletzt am 01.09.2021 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane unter Verwendung der in Anhang 4-A dargestellten Suchstrategie durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 222 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten wurden die Titel und Abstracts der Publikationen anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-3) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Anschließend wurden 13 potenziell relevante Publikationen im Volltext gesichtet und ebenfalls anhand der Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert (siehe Anhang 4-C). In Abbildung 4-1 ist die Auswertung in Form eines Flussdiagramms zusammengefasst. Es konnte keine für die Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert werden.

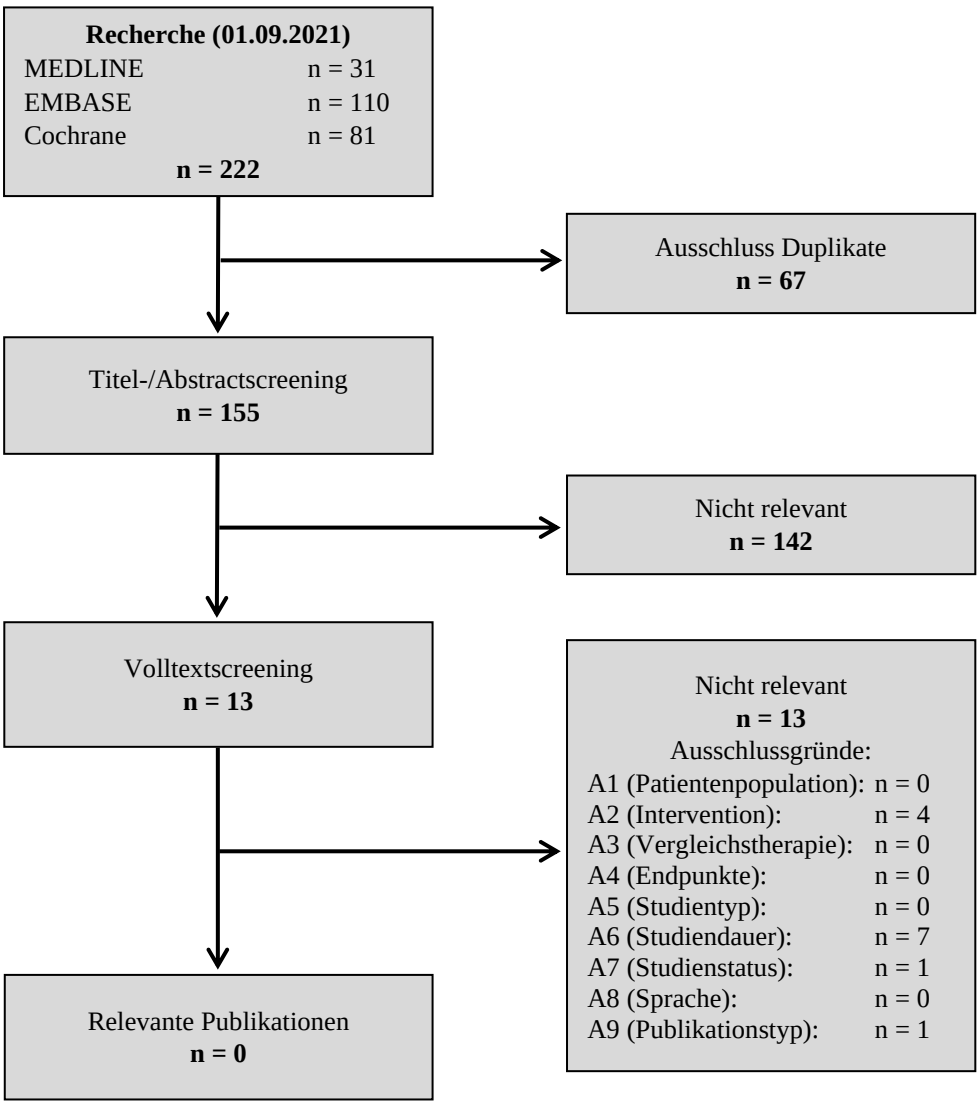


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-4) 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.

Die Studienregistersuche wurde gemäß der in Anhang 4-B dargestellten Suchstrategie in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO-ICTRP durchgeführt. Dabei wurden 28 Studien identifiziert und anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2 Tabelle 4-3) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-D aufgeführt. Es konnte keine für die Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert werden.

Tabelle 4-6: 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)**
Keine				
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 4-6 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.

Tabelle 4-6 bildet den Stand der Studienregister/Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO-ICTRP am 01.09.2021 ab.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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.

Tabelle 4-7 bildet den Stand der Suche auf der Internetseite des G-BA am 01.09.2021 ab.

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 4-8: 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])**
RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
Keine						
Supportive Evidenz (ergänzend dargestellt)						
HAROSA I	ja	ja	nein	ja [Bioprojet 2019a]	ja [Clinicaltrials.gov 2010a; EU Clinical Trials Register 2010a]	ja [Pépin *et al.* 2021]
HAROSA II	ja	ja	nein	ja [Bioprojet 2019b]	ja [Clinicaltrials.gov 2010b; EU Clinical Trials Register 2010b]	ja [Dauvilliers *et al.* 2020; Anonymous 2020]

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

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 Internetseite 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 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
HAROSA I (P09-08; ergänzend dargestellt)	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase III	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer OSA, die trotz regelmäßiger Anwendung von nCPAP eine EDS erleben	Pitolisant (n = 183) Placebo (n = 61)	Screening: 2 Wochen Doppelblinder Behandlungszeitraum: 12 Wochen (3 Wochen Dosiseskalation + 9 Wochen gleichbleibende Dosis) Open-Label-Extension-Zeitraum: 40 Wochen (4 Wochen Dosiseskalation + 36 Wochen gleichbleibende Dosis) Datenschnitt des doppelblinden Behandlungszeitraums: 26.03.2015 Datenschnitt des Open-Label-Extension-Zeitraums: 04.04.2016	Europa (Belgien, Bulgarien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Mazedonien, Spanien, Schweden) 8/2011 – 3/2014	**Primärer Endpunkt** Veränderung des ESS-Scores zwischen Baseline und dem Ende der Behandlung. **Sekundäre Endpunkte** Epworth Response, OSleR, Patientenschlaf-tagebuch (Schläfrigkeit und Schlafepisoden), LSEQ, TMT Teile A und B, CGI-S und CGI-C, EQ-5D Lebensqualitäts-fragebogen, Pichot Fatigue Skala, PGOE **Sicherheit** Unerwünschten Ereignissen (UE), BDI-13

HAROSA II (P09-09; ergänzend dargestellt)	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase III	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer OSA, die die Anwendung von nCPAP verweigern und EDS erleben	Pitolisant (n = 201) Placebo (n = 67)	Screening: 2 Wochen Doppelblinder Behandlungszeitraum: 12 Wochen (3 Wochen Dosiseskalation + 9 Wochen gleichbleibende Dosis) Open-Label-Extension-Zeitraum: 40 Wochen (4 Wochen Dosiseskalation + 36 Wochen gleichbleibende Dosis) Datenschnitt des doppelblinden Behandlungszeitraums: 18.04.2015 Datenschnitt des Open-Label-Extension-zeitraums: 04.04.2016	Europa (Belgien, Bulgarien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Mazedonien, Serbien, Spanien, Schweden) 10/2011 – 5/2014	**Primärer Endpunkt** Veränderung des ESS-Scores zwischen Baseline und dem Ende der Behandlung. **Sekundäre Endpunkte** Epworth Response, OSleR, Patientenschlaf-tagebuch (Schläfrigkeit und Schlafepisoden), LSEQ, TMT Teile A und B, CGI-S und CGI-C, EQ-5D Lebensqualitäts-fragebogen, Pichot Fatigue Skala, PGOE **Sicherheit** Unerwünschten Ereignissen (UE), BDI-13

BDI, Beck Depression Inventory; CGI-C, Clinical Global Impression of Change; CGI-S, Clinical Global Impression of Severity; DSM, diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders); EDS, Übermäßige Tagesschläfrigkeit (excessive daytime sleepiness); EKG, Elektrokardiogramm; EQ-5D, EuroQol-5 Dimensions; ESS, Epworth Sleepiness Scale; LSEQ, Leeds Sleep Evaluation Questionnaire; OSA, Obstruktive Schlafapnoe; OSleR, Oxford Sleep Resistance Test ; PGOE, Patient's Global Opinion of Efficacy; TMT, Trail Making Test; UE, Unerwünschtes Ereignis

Quelle: Klinischer Studienbericht HAROSA I (P09-08; Bioprojet 2019a); Klinischer Studienbericht HAROSA II (P09-09; Bioprojet 2019b)

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Pitolisant**	**Placebo**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
HAROSA I (P09-08; ergänzend dargestellt)	Eine individuelle Titration von Pitolisant wurde auf der Grundlage der individuellen Verträglichkeit durchgeführt, um das Risiko eines vorzeitigen Studienabbruchs zu minimieren. Die Anpassung der Dosierung erfolgte auf der Grundlage der klinischen Verträglichkeit, die vom Patienten und vom Prüfarzt nach zwei und drei Wochen der Behandlung (doppelblinder Behandlungszeitraum) bzw. nach zwei und vier Wochen der Behandlung und danach alle drei Monate (Open Label-Extension-Zeitraum) eingeschätzt wurde. Die Patienten wurden angewiesen, das Prüfpräparat täglich morgens nach dem Aufwachen und vor dem Frühstück oral mit einem Glas Wasser einzunehmen. **Doppelblinder Behandlungszeitraum** • Kapseln mit Pitolisant, 5 mg: ¼ Tablette von Pitolisant 20 mg • Kapseln mit Pitolisant, 10 mg: ½ Tablette von Pitolisant 20 mg • Kapseln mit Pitolisant, 20 mg: 1 Tablette von Pitolisant 20 mg **Open-Label-Extension-Zeitraum** • ¼ Tablette von Pitolisant 20 mg • ½ Tablette von Pitolisant 20 mg • 1 Tablette von Pitolisant 20 mg	• Placebo-Kapseln	Die folgenden Behandlungen waren während der Studie verboten: • Alle Medikamente, die für Somnolenz indiziert sind. • Alle Hypnotika nach dem Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Klassifikationssystem. • Trizyklische Antidepressiva wie Clomipramin, Imipramin, Desmethylimipramin und Protiptylin mit Histamin-H1-Rezeptor-Antagonist-Aktivität. • Zentrale Antihypertensiva (z. B. Clonidin). • Jede Rezeptur, die Codein enthält. • Psychostimulanzien (Amphetamin und amphetaminähnliche Stimulanzien des zentralen Nervensystems, Methylphenidat, Modafinil und andere). • H1-Antihistaminika, (insbesondere solche mit Wirkung auf das zentrale Nervensystem wie z.B. Phenyraminmaleat, Chlorpheniramin, Diphenydramin, Promethazin, Mepyramin usw.). • Medikamente, die Dextropropoxyphen enthalten • Medikamente, die Natriumoxybat enthalten. • Chirurgische Eingriffe einschließlich Unterkiefer-Protrusionsschiene und Uvulopalatopharyngoplastik. Alle pharmakologisch verbotenen Behandlungen mussten bei der Screening-Visite abgebrochen werden. Die Auswaschungsphase und die Baseline-Phase umfassten zwei Wochen vor dem Einschluss. Die gleichzeitige Einnahme einer anderen Behandlung

		wurde während des gesamten Studienverlaufs so weit wie möglich vermieden. Dennoch konnten chronische Behandlungen, die für den Patienten als notwendig erachtet wurden, einschließlich eines milden Hypnotikums oder nicht-trizyklischen Antidepressivums, fortgesetzt werden, sofern sie vor V1 mindestes einen Monat lang in einer stabilen Dosis verordnet worden waren. Die Behandlungen mussten während der gesamten Studiendauer unverändert bleiben und sollten die Tagesschläfrigkeit nicht beeinflussen.
HAROSA II (P09-09; ergänzend dargestellt)	Eine individuelle Titration von Pitolisant wurde auf der Grundlage der individuellen Verträglichkeit durchgeführt, um das Risiko eines vorzeitigen Studienabbruchs zu minimieren. Die Anpassung der Dosierung erfolgte auf der Grundlage der klinischen Verträglichkeit, die vom Patienten und vom Prüfarzt nach zwei und drei Wochen der Behandlung (doppelblinder Behandlungszeitraum) bzw. nach zwei und vier Wochen der Behandlung und danach alle drei Monate (Open Label-Extension-Zeitraum) eingeschätzt wurde. Die Patienten wurden angewiesen, das Prüfpräparat täglich morgens nach dem Aufwachen und vor dem Frühstück oral mit einem Glas Wasser einzunehmen. **Doppelblinder Behandlungszeitraum** • Kapseln mit Pitolisant, 5 mg: ¼ Tablette von Pitolisant 20 mg • Kapseln mit Pitolisant, 10 mg: ½ Tablette von Pitolisant 20 mg • Kapseln mit Pitolisant, 20 mg: 1 Tablette von Pitolisant 20 mg • Placebo-Kapseln **Open-Label-Extension-Zeitraum** • ¼ Tablette von Pitolisant 20 mg • ½ Tablette von Pitolisant 20 mg • 1 Tablette von Pitolisant 20 mg	Die folgenden Behandlungen waren während der Studie verboten: • Alle Medikamente, die für Somnolenz indiziert sind. • Alle Hypnotika nach dem Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Klassifikationssystem. • Trizyklische Antidepressiva wie Clomipramin, Imipramin, Desmethylimipramin und Protiptylin mit Histamin-H1-Rezeptor-Antagonist-Aktivität, die die Aktivität von Pitolisant beeinflussen könnte, indem sie die Wirkung der endogenen Histaminfreisetzung aufheben. • Zentrale Antihypertensiva (z. B. Clonidin). • Jede Rezeptur, die Codein enthält. • Psychostimulanzien (Amphetamin und amphetaminähnliche Stimulanzien des zentralen Nervensystems, Methylphenidat, Modafinil oder andere). • H1-Antihistaminika, (insbesondere solche mit Wirkung auf das zentrale Nervensystem wie z.B. Phenyraminmaleat, Chlorpheniramin, Diphenydramin, Promethazin, Mepyramin usw.). • Medikamente, die Dextropropoxyphen enthalten • Medikamente, die Natriumoxybat enthalten. • Chirurgische Eingriffe einschließlich Unterkiefer-Protrusionsschiene und

	Uvulopalatopharyngoplastik. Alle pharmakologisch verbotenen Behandlungen mussten bei der Screening-Visite abgebrochen werden. Die Auswaschungsphase und die Baseline-Phase umfassten zwei Wochen vor dem Einschluss. Die gleichzeitige Einnahme einer anderen Behandlung wurde während des gesamten Studienverlaufs so weit wie möglich vermieden. Dennoch konnten chronische Behandlungen, die für den Patienten als notwendig erachtet wurden, einschließlich eines milden Hypnotikums oder nicht-trizyklischen Antidepressivums, fortgesetzt werden, sofern sie vor V1 mindestes einen Monat lang in einer stabilen Dosis verordnet worden waren. Die Behandlungen mussten während der gesamten Studiendauer unverändert bleiben und sollten die Tagesschläfrigkeit nicht beeinflussen.
ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch Quelle: Klinischer Studienbericht HAROSA I (P09-08; Bioprojet 2019a); Klinischer Studienbericht HAROSA II (P09-09; Bioprojet 2019b)	

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT HAROSA I und HAROSA II (jeweils ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**HAROSA I**		**HAROSA II**	
Gruppe	**Pitolisant**	**Placebo**	**Pitolisant**	**Placebo**
Demografische Charakteristika – ITT-Population				
N	183	61	201	67
Alter (Jahre)				
Mittelwert (SD)	53,8 (10,5)	51,0 (10,6)	51,9 (10,6)	52,1 (11,0)
Minimum; Maximum	23; 81	25; 72	25; 75	30; 76
N	183	61	201	67
Altersgruppen, n (%)				
< 35 Jahre	6 (3,3 %)	5 (8,2 %)	12 (6,0 %)	5 (7,5 %)
35 – < 50 Jahre	50 (27,3 %)	18 (29,5 %)	67 (33,3 %)	19 (28,4 %)
50 – < 65 Jahre	103 (56,3 %)	33 (54,1 %)	99 (49,3 %)	34 (50,7 %)
≥ 65 Jahre	24 (13,1 %)	5 (8,2 %)	23 (11,4 %)	9 (13,4 %)
N	183	61	201	67

Studie	**HAROSA I**		**HAROSA II**	
Gruppe	**Pitolisant**	**Placebo**	**Pitolisant**	**Placebo**
Geschlecht, n (%)				
Männlich	149 (81,4 %)	53 (86,9 %)	151 (75,1 %)	51 (76,1 %)
Weiblich	34 (18,6 %)	8 (13,1 %)	50 (24,9 %)	16 (23,9 %)
N	183	61	201	67
Berufstätigkeit				
Ja	117 (63,9 %)	50 (82,0 %)	139 (69,2 %)	49 (73,1 %)
Nein	66 (36,1 %)	11 (18,0 %)	62 (30,8 %)	18 (26,9 %)
N	183	56	201	67
Arbeitstage pro Woche				
Mittelwert (SD)	5,1 (0,5)	5.0 (0,6)	5,0 (0,5)	5,1 (0,2)
Minimum; Maximum	3; 7	3; 7	3; 7	5; 6
N	116	50	139	49
Arbeitsstunden pro 24 Stunden				
Mittelwert (SD)	7,9 (1,8)	8,1 (1,5)	8,0 (0,9)	8,1 (0,9)
Minimum; Maximum	3; 20	4;12	4; 12	4; 12
N	116	50	139	49
Nachtschichtarbeiter				
Ja	0	1 (2,0 %)	0	0
Nein	117 (100 %)	49 (98,0 %)	139 (100 %)	49 (100 %)
N	117	50	139	49
Medizinische Vorgeschichte – ITT-Population				
N	183	61	201	67
Jegliche signifikante medizinische Vorgeschichte	152 (83,1 %)	46 (75,4 %)	142 (70,6 %)	47 (70,1 %)
Kardiovaskulär	111 (60,7 %)	27 (44,3 %)	110 (54,7 %)	35 (52,2 %)
Urogenital	27 (14,8 %)	7 (11,5 %)	7 (3,5 %)	3 (4,5 %)
Neurologisch-Psychiatrisch	33 (18,0 %)	10 (16,4 %)	12 (6,0 %)	2 (3,0 %)
Hals, Nase, Ohren	20 (10,9 %)	9 (14,8 %)	11 (5,5 %)	3 (4,5 %)
Dermatologie	15 (8,2 %)	3 (4,9 %)	3 (1,5 %)	2 (3,0 %)
Atemwege	35 (19,1 %)	9 (14,8 %)	25 (12,4 %)	9 (13,4 %)
Hepatisch, gastrointestinal	36 (19,7 %)	11 (18,0 %)	18 (9,0 %)	7 (10,4 %)
Allergie	14 (7,7 %)	7 (11,5 %)	4 (2,0 %)	3 (4,5 %)
Stoffwechsel	76 (41,5 %)	20 (32,8 %)	58 (28,9 %)	22 (32,8 %)
Hämatologie	7 (3,8 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (1,5 %)
Sonstiges	56 (30,6 %)	16 (26,2 %)	37 (18,4 %)	8 (11,9 %)

Studie	HAROSA I		HAROSA II	
Gruppe	**Pitolisant**	**Placebo**	**Pitolisant**	**Placebo**
OSA und EDS – ITT-Population				
N	183	61	201	67
Zeit seit OSA-Diagnose (Monate)				
Mittelwert (SD)	44,84 (44,07)	48,99 (57,08)	12,1 (25,0)	11,5 (23,2)
Minimum; Maximum	0,2; 240,0	3,1; 240,0	-0,5; 228,0	-0,2; 154,5
N	180	61	201	67
AHI zum Zeitpunkt der Diagnose				
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.	50,2 (44,3)	46,9 (22,8)
Minimum; Maximum	k. A.	k. A.	15,0; 568,0	15,4; 103,5
N	k. A.	k. A.	200	67
AHI unter CPAP				
Mittelwert (SD)	4,08 (3,45)	4,45 (3,07)	n. z.	n. z.
Minimum; Maximum	0,0; 28,0	0,0; 9,8	n. z.	n. z.
N	181	61	n. z.	n. z.
Zeit seit residualer Schläfrigkeit unter nCPAP (Monate)				
Mittelwert (SD)	35,17 (38,48)	38,63 (45,24)	n. z.	n. z.
Minimum; Maximum	-0,2; 240,0	0,0; 240,0	n. z.	n. z.
N	175	59	n. z.	n. z.
nCPAP-Druck (cm H_2O)				
Mittelwert (SD)	10,7 (2,7)	10,7 (3,0)	n. z.	n. z.
Minimum; Maximum	4; 18	0; 17	n. z.	n. z.
N	174	57	n. z.	n. z.
Durchschnittliche nächtliche SaO_2 (%)				
Mittelwert (SD)	94,21 (2,90)	94,29 (2,26)	89,8 (9,1)	90,9 (3,8)
Minimum; Maximum	67,0; 100,0	84,0; 98,1	6; 97	74; 96
N	179	60	199	65
PLMAI ≤ 10/h				
Mittelwert (SD)	2,36 (2,73)	2,75 (3,22)	k. A.	k. A.
Minimum; Maximum	0,0; 9,3	0,0; 9,0	k. A.	k. A.
N	178	60	k. A.	k. A.

Studie	HAROSA I		HAROSA II	
Gruppe	**Pitolisant**	**Placebo**	**Pitolisant**	**Placebo**
Nächtlicher Schlaf – ITT-Population				
N	183	61	201	67
Tagesschlaf und Schläfrigkeits-episoden				
Anzahl				
Mittelwert (SD)	2,7 (1,6)	2,6 (1,8)	3,5 (1,9)	3,2 (1,9)
Minimum; Maximum	0; 10	0; 10	0; 11	0; 10
N	170	59	201	66
Dauer (Minuten)				
Mittelwert (SD)	83,8 (67,3)	87,6 (98,7)	87,8 (63,1)	82,9 (59,6)
Minimum; Maximum	0; 420	0; 660	0; 370	0; 270
N	170	58	199	66
Schlafdauer (Stunden)				
Mittelwert (SD)	7,20 (0,99)	6,95 (1,33)	7,27 (1,11)	7,09 (0,95)
Minimum; Maximum	4,0; 12,5	0,1; 10,0	3,0; 10,3	4,6; 9,5
N	176	60	201	66
Nächtliche Erwachungsepisoden				
Anzahl				
Mittelwert (SD)	2,3 (3,5)	2,0 (2,0)	2,5 (2,0)	2,2 (1,1)
Minimum; Maximum	0; 36	0; 11	0; 17	0; 5
N	171	60	201	66
Dauer (Minuten)				
Mittelwert (SD)	27,6 (34,5)	28,8 (35,1)	37,9 (42,4)	38,6 (33,9)
Minimum; Maximum	0; 270	0; 180	0; 300	0; 180
N	168	58	199	66
Mini-Mental-Status-Test – ITT-Population				
N	183	61	201	67
Mittelwert (SD)	29,4 (0,8)	29,5 (0,8)	29,4 (0,7)	29,4 (0,7)
Minimum; Maximum	27; 30	28; 30	28; 30	28; 30
N	183	61	201	67
Polysomnographie – ITT-Population				
N	183	61	201	67
Gesamtschlafzeit (Minuten)				
Mittelwert (SD)	341,0 (110,0)	347,6 (97,0)	332,9 (111,7)	330,2 (107,5)
Minimum; Maximum	7; 695	140; 550	66; 666	114; 597
N	177	61	188	59

Studie	**HAROSA I**		**HAROSA II**	
Gruppe	**Pitolisant**	**Placebo**	**Pitolisant**	**Placebo**
Gesamtschlafperiode (Minuten)				
Mittelwert (SD)	396,7 (116,3)	398,7 (101,7)	404,5 (124,8)	401,0 (114,9)
Minimum; Maximum	8; 701	162; 594	109; 775	142; 676
N	174	61	188	59
Schlaflatenz				
Mittelwert (SD)	59,1 (239,4)	67,7 (291,7)	49,7 (246,7)	21,2 (34,5)
Minimum; Maximum	0; 2030	0; 1865	0; 2820	0; 179
N	176	61	188	59
Wach nach Schlafbeginn				
Dauer (Minuten)				
Mittelwert (SD)	55,2 (44,1)	53,8 (52,8)	72,6 (68,1)	71,6 (61,4)
Minimum; Maximum	0; 235	3; 296	0; 392	9; 335
N	167	59	184	58
% der Gesamtschlafzeit				
Mittelwert (SD)	19,27 (18,56)	17,51 (19,69)	24,2 (22,7)	24,6 (20,9)
Minimum; Maximum	0,0; 84,6	0,9; 98,3	0,0; 96,7	2,4; 83,8
N	167	59	184	58
Schlafperiode Stadium 1				
Dauer (Minuten)				
Mittelwert (SD)	38,3 (35,5)	34,6 (29,7)	51,4 (52,4)	58,2 (64,6)
Minimum; Maximum	0; 230	0; 171	0; 248	0; 359
N	176	61	188	59
% der Gesamtschlafzeit				
Mittelwert (SD)	12,14 (11,80)	10,05 (7,96)	16,3 (15,9)	18,5 (17,4)
Minimum; Maximum	0,3; 85,3	0,0; 38,1	0,0; 75,4	0.0; 76,7
N	176	61	188	59
Schlafperiode Stadium 2				
Dauer (Minuten)				
Mittelwert (SD)	151.9 (71.1)	164.3 (66.3)	163,5 (83,4)	160,0 (79,5)
Minimum; Maximum	2 to 366	27 to 301	9; 383	23; 398
N	176	61	188	59
% der Gesamtschlafzeit				
Mittelwert (SD)	45,18 (15,46)	47,71 (14,82)	49,2 (18,0)	48,6 (17,4)
Minimum; Maximum	1,4; 88,0	5.8; 74,4	2,9; 92,1	5,4; 79,2
N	176	61	188	59

Studie	**HAROSA I**		**HAROSA II**	
Gruppe	**Pitolisant**	**Placebo**	**Pitolisant**	**Placebo**
Schlafperiode Stadium 3				
Dauer (Minuten)				
Mittelwert (SD)	72,0 (59,8)	76,2 (68,7)	73,3 (70,1)	71,0 (80,7)
Minimum; Maximum	0; 358	0; 411	0; 464	0; 493
N	175	61	188	58
% der Gesamtschlafzeit				
Mittelwert (SD)	20,25 (14,35)	21,25 (16,95)	21,3 (17,0)	20,3 (17,6)
Minimum; Maximum	0,0; 68,4	0,0; 78,6	0,0; 82,7	0,0; 82,6
N	175	61	188	58
REM				
Dauer (Minuten)				
Mittelwert (SD)	64,2 (44,0)	62,5 (38,5)	37,9 (35,9)	33,9 (32,6)
Minimum; Maximum	0; 192	0; 175	0; 142	0; 126
N	176	61	188	59
% der Gesamtschlafzeit				
Mittelwert (SD)	18,28 (10,86)	18,07 (10,48)	10,8 (9,6)	10,2 (8,6)
Minimum; Maximum	0,0; 53,1	0,0; 54,4	0,0; 49,4	0,0; 28,8
N	176	61	188	59
Gesamtschlafzeit mit einer O_2-Sättigung < 90 (Minuten)				
Mittelwert (SD)	21,11 (43,80)	21,60 (37,42)	70,5 (79,4)	70,5 (67,0)
Minimum; Maximum	0,0; 310,0	0,0; 122,0	0,0; 523,8	0,0; 346,4
N	178	61	201	67
Nächtliche mittlere SaO_2 (%)				
Mittelwert (SD)	94, 03 (3,24)	94,52 (1,91)	90,8 (4,9)	90,9 (3,8)
Minimum; Maximum	67,0; 99,8	86,4; 98,3	61,0; 97,0	74,0; 96,0
N	179	61	201	67
AHI				
Mittelwert (SD)	4,13 (3,77)	4,16 (3,04)	47,9 (14,8)	48,0 (22,0)
Minimum; Maximum	0,0; 33,3	0,0; 9,8	0; 131,2	15,4; 103,5
N	180	61	201	67
Anzahl des Erwachens				
Mittelwert (SD)	20,8 (18,2)	27,6 (53,1)	19,4 (19,2)	19,9 (16,1)
Minimum; Maximum	0; 97	0; 394	0; 122	1; 58
N	178	61	200	67

Studie	HAROSA I		HAROSA II	
Gruppe	**Pitolisant**	**Placebo**	**Pitolisant**	**Placebo**
Respiratorischer Mikro-Arousal-Index				
Mittelwert (SD)	4,95 (14,50)	4,55 (12,97)	20,9 (21,6)	22,5 (21,5)
Minimum; Maximum	0,0; 97,3	0,0; 70,5	0; 91,2	0; 72,8
N	165	55	193	65
Nicht-respiratorischer Mikro-Arousal-Index				
Mittelwert (SD)	10,15 (8,73)	11,40 (9,97)	13,3 (17,6)	11,4 (12,1)
Minimum; Maximum	0,0; 48,8	0,0; 55,5	0; 137,0	0; 72,5
N	163	54	191	65
Index der periodischen Gliedmaßenbewegungen				
Mittelwert (SD)	3,34 (8,28)	3,01 (3,29)	4,6 (11,3)	2,8 (3,1)
Minimum; Maximum	0,0; 77,5	0,0; 9,0	0; 100,7	0; 9.7
N	180	60	201	67
Undichtheit der CPAP-Maske				
Keine	143 (87,7 %)	50 (89,3 %)	n. z.	n. z.
Nur geringfügig	11 (6,7 %)	4 (7,1 %)	n. z.	n. z.
Nur schwerwiegend	1 (0,6 %)	1 (1,8 %)	n. z.	n. z.
Geringfügig und schwerwiegend	2 (1,2 %)	0 (0,0 %)	n. z.	n. z.
Nicht spezifiziert	6 (3,7 %)	1 (1,8 %)	n. z.	n. z.
N	163	56	n. z.	n. z.
Gesamt-Compliance während des doppelblinden Behandlungszeitraums (%) – Sicherheitspopulation				
N	183	61	201	67
Mittelwert (SD)	99,56 (3,23)	98,84 (5,81)	99,69 (3,42)	100,11 (2,23)
Minimum; Maximum	75,3; 112,5	67,5; 109,5	75,2; 111,7	92,3; 107,2
N	175	59	192	64

AHI, Apnoe-Hypopnoe-Index; CPAP, kontinuierlicher Atemwegsüberdruck (continuous positive airway pressure); EDS, Übermäßige Tagesschläfrigkeit (excessive daytime sleepiness); ITT, Intention-to-Treat; k. A., keine Angabe; nCPAP, Nasaler kontinuierlicher Atemwegsüberdruck (nasal continuous positive airway pressure); n. z., nicht zutreffend; OSA, Obstruktive Schlafapnoe; PLMAI, Periodic limb movement arousal index; REM, rasche Augenbewegung (rapid eye movement); SD, Standardabweichung

Quellen: Klinischer Studienbericht HAROSA I (P09-08; Bioprojet 2019a), klinischer Studienbericht HAROSA II (P09-09; Bioprojet 2019b)

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.

Es wurden keine für die Ableitung des Zusatznutzens von Pitolisant geeigneten Studien identifiziert. Im Folgenden werden die ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II hinsichtlich Studiendesign, patientenrelevanter Endpunkte und der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zusammenfassend beschrieben.

HAROSA I

Die Studie HAROSA I ist eine doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte multizentrische Phase-III-Studie, durchgeführt bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer OSA, die über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten mit einer nCPAP-Therapie behandelt wurden und an residualer EDS leiden.

Nach einem Screening-Zeitraum von zwei Wochen begann der 12-wöchige doppelblinde Behandlungszeitraum, bestehend aus einer Phase der Dosis-Eskalation, gefolgt von der Behandlung mit der gewählten Dosis. Nach diesem Zeitraum konnten die Patienten optional an dem Open-Label-Extension-Zeitraum der Studie teilnehmen, in dem nur die aktive Medikation bis zur Woche 52 nach Behandlungsbeginn (40 Wochen) verabreicht wurde und der aus einer Phase mit eskalierender Dosis desselben Schemas wie im ersten Teil der Studie bestand, gefolgt von einer Phase mit der gewählten Dosis. Für die Nutzenbewertung wird der doppelblinde Behandlungszeitraum ergänzend dargestellt.

Fragestellung

Ziele der Studie HAROSA I waren:

- Der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Pitolisant bei einer Verabreichung von 5, 10 oder 20 mg pro Tag im Vergleich zu Placebo während des 12-wöchigen doppelblinden Behandlungszeitraums zur Behandlung von EDS bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer OSA, die trotz regelmäßiger Anwendung von nCPAP eine Restschläfrigkeit empfinden.

- Die Beurteilung der Langzeitverträglichkeit sowie der Aufrechterhaltung der Wirksamkeit von Pitolisant bei einer Verabreichung von 5, 10 oder 20 mg pro Tag während des 40-wöchigen Open-Label-Extension-Zeitraums.

Randomisierung

Es wurden 298 Patienten für den Einschluss in die Studie HAROSA I gescreent. Von diesen kamen 244 Patienten für den Eintritt in den doppelblinden Behandlungszeitraum der Studie infrage. Diese 244 Patienten wurden im Verhältnis 3:1 mittels eines elektronischen Web-Randomisierungsservers randomisiert und einer von zwei Behandlungsgruppen zugeteilt: Pitolisant (n = 183) oder Placebo (n = 61).

Alle Patienten, die im Anschluss an den doppelblinden Behandlungszeitraum an dem Open-Label-Extension-Zeitraum teilnahmen, erhielten Pitolisant.

Intervention und Vergleichstherapie

Die Behandlung mit der Studienmedikation begann am Tag nach der Einschlussvisite (V2) und wurde während des 12-wöchigen doppelblinden Behandlungszeitraums verabreicht, der sich aus einer 3-wöchigen Phase mit eskalierender Dosis und einer 9-wöchigen Phase mit der gewählten Dosis zusammensetzte. Während des doppelblinden Behandlungszeitraums wurde den Patienten ¼, ½ oder eine 20-mg-Tablette von Pitolisant oder Placebo als Kapseln verabreicht. Die Patienten wurden angewiesen, die Studienmedikation täglich morgens nach dem Aufwachen und vor dem Frühstück oral mit einem Glas Wasser einzunehmen. Die therapeutischen Einheiten wurden den Patienten gemäß einem individuellen Titrations-programm und der während der Titrationsphase festgelegten Dosierung verschrieben:

- Von Tag 1 bis Tag 7 war die Dosis von Pitolisant 5 mg/Tag (oder Placebo).
- Von Tag 8 bis Tag 14 (V3) war die Dosis 10 mg/Tag (oder Placebo).
- Zu Tag 15 wurde die Dosis auf 20 mg/Tag Pitolisant (oder Placebo) erhöht, wenn die Verträglichkeit akzeptabel war. Wenn dies nicht der Fall war (d.h. bei Beschwerden der Schlaflosigkeit), setzte der Patient die Einnahme von 10 mg/Tag oder Placebo fort, oder die Dosierung wurde auf 5 mg/Tag oder Placebo reduziert.
- Zu Tag 21 (V4) wurde die Dosis entsprechend der Verträglichkeit beibehalten oder reduziert, aber es wurde keine Dosiserhöhung zugelassen.
- Danach blieb die Dosis über einen Zeitraum von neun Wochen (bis Tag 84, V6) stabil.
- Von Tag 84 bis Tag 91 erhielten Patienten, die nicht an dem optionalen Open-Label-Extension-Zeitraum teilnehmen wollten, ein Auswasch-Placebo.

Ab Tag 84 wurde Patienten, die an dem Open-Label-Extension-Zeitraum teilnahmen, Pitolisant in einem zusätzlichen 40-wöchigen Zeitraum verabreicht, bestehend aus einer ersten 4-wöchigen Phase mit eskalierender Dosis, gefolgt von einer 36-wöchigen Phase mit ausgewählter Dosis. Bei jeder Visite erhielten die Patienten 30 kreuzweise eingekerbte Tabletten mit Pitolisant 20 mg. Während der Eskalationsphase nahm der Patient für eine Woche ¼ der Kreuztablette mit 20 mg pro Tag und danach eine Woche ½ der Kreuztablette mit 20 mg pro Tag ein. Ab V7 nahm der Patient eine Kreuztablette mit 20 mg pro Tag ein, sofern die

Verträglichkeit akzeptabel war. Andernfalls setzte der Patient die Behandlung mit 10 mg/Tag fort oder reduzierte auf 5 mg/Tag. Zu den Visiten V8, V9 und V10 war jeweils in Abhängigkeit von der Verträglichkeit der Erhalt, die Erhöhung oder die Verringerung der vorherigen Dosis für die nächsten drei Monate möglich. Ab dem Ende des Open-Label-Extension-Zeitraums (V11) folgte eine einwöchige Auswaschphase ohne Behandlung mit Pitolisant oder Placebo.

Das Studiendesign für Patenten, die nicht an dem optionalen Open-Label-Extension-Zeitraum teilnehmen wollten, ist in Abbildung 4-2 dargestellt, das Studiendesign für Patienten, die an dem optionalen Open-Label-Extension-Zeitraum teilnahmen, in Abbildung 4-3.

Eine individuelle Titration von Pitolisant wurde auf der Grundlage der individuellen Verträglichkeit durchgeführt, um das Risiko eines vorzeitigen Studienabbruchs zu minimieren. Die Anpassung der Dosierung erfolgte auf der Grundlage der klinischen Verträglichkeit, die vom Patienten und vom Prüfarzt nach zwei und drei Wochen der Behandlung eingeschätzt wurde.

Die mittlere Gesamt-Compliance während des doppelblinden Behandlungszeitraums betrug 99,56 % im Pitolisant-Arm und 98,84 % im Placebo-Arm.

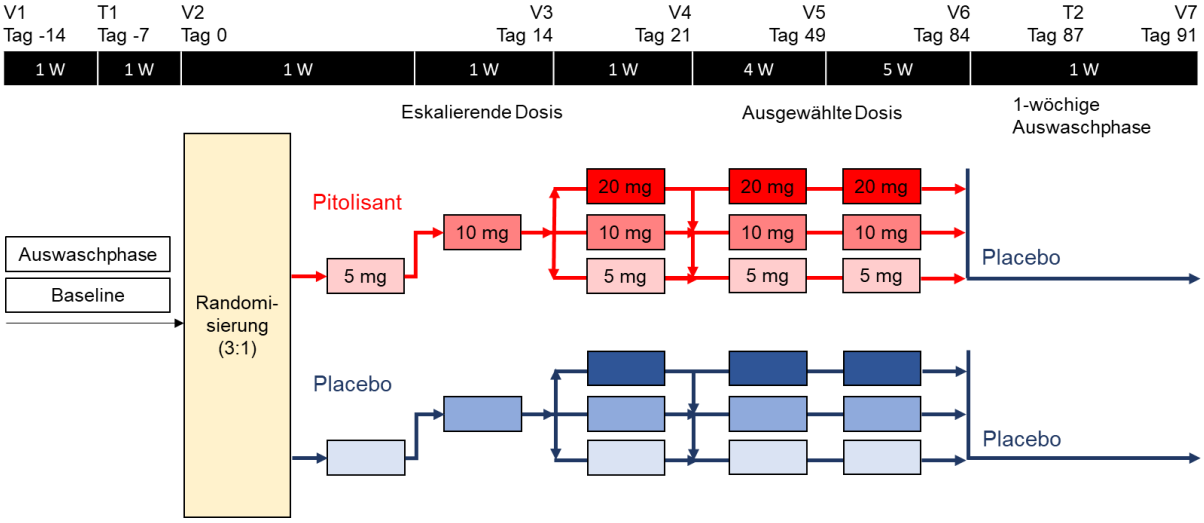


Abbildung 4-2: Design der Studie HAROSA I – Patienten, die nicht an dem Open-Label-Extension-Zeitraum teilnahmen
T, Telefonat; W, Woche; V, Visite

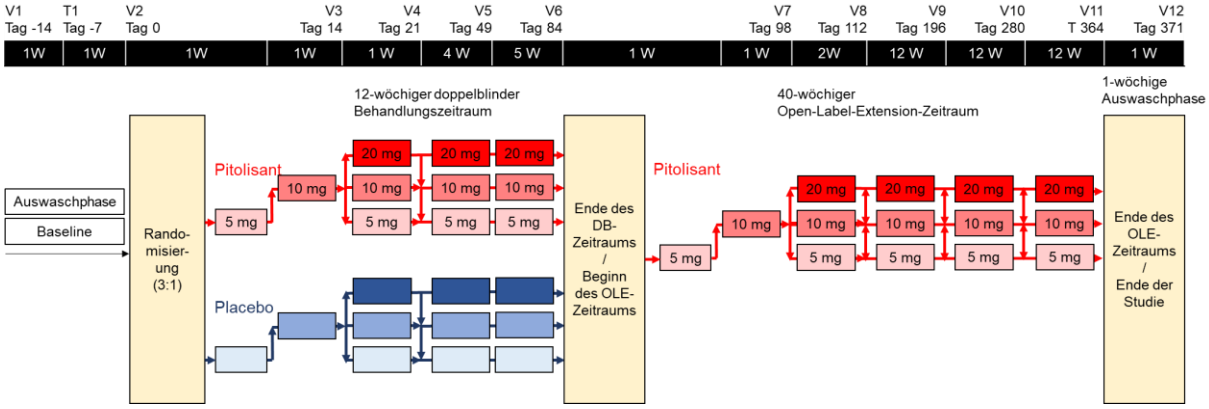


Abbildung 4-3: Design der Studie HAROSA I – Patienten, die an dem Open-Label-Extension-Zeitraum teilnahmen
T, Telefonat; W, Woche; V, Visite

Vorherige und begleitende Therapie

Die folgenden Behandlungen waren während der Studie verboten:

- Alle Medikamente, die für Somnolenz indiziert sind.
- Alle Hypnotika nach dem Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Klassifikationssystem.
- Trizyklische Antidepressiva wie Clomipramin, Imipramin, Desmethylimipramin und Protiptylin mit Histamin-H1-Rezeptor-Antagonist-Aktivität.
- Zentrale Antihypertensiva (z. B. Clonidin).
- Jede Rezeptur, die Codein enthält.
- Psychostimulanzien (Amphetamin und amphetaminähnliche Stimulanzien des zentralen Nervensystems, Methylphenidat, Modafinil und andere).
- H1-Antihistaminika, (insbesondere solche mit Wirkung auf das zentrale Nervensystem wie z.B. Phenyraminmaleat, Chlorpheniramin, Diphenydramin, Promethazin, Mepyramin usw.).
- Medikamente, die Dextropropoxyphen enthalten
- Medikamente, die Natriumoxybat enthalten.
- Chirurgische Eingriffe einschließlich Unterkiefer-Protrusionsschiene und Uvulopalatopharyngoplastik.

Alle pharmakologisch verbotenen Behandlungen mussten bei der Screening-Visite abgebrochen werden. Die Auswaschphase und die Baseline-Phase umfassten 2 Wochen vor dem Einschluss. Die gleichzeitige Einnahme einer anderen Behandlung wurde während des gesamten Studienverlaufs so weit wie möglich vermieden. Dennoch konnten chronische Behandlungen, die für den Patienten als notwendig erachtet wurden, einschließlich eines milden Hypnotikums oder nicht-trizyklischen Antidepressivums, fortgesetzt werden, sofern sie vor V1 mindestes einen Monat lang in einer stabilen Dosis verordnet worden waren. Die Behandlungen mussten während der gesamten Studiendauer unverändert bleiben und sollten die Tagesschläfrigkeit nicht beeinflussen.

Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war eine CPAP-Compliance von mindestens vier Stunden pro Tag. AHI-Werte zu Baseline von 4,08 (SD 3,45) in der Pitolisant-Gruppe und 4,45 (SD 3,07) in der Placebo-Gruppe bestätigen die Effizienz der CPAP als Therapie der OSA zu Studienbeginn. Die CPAP-Compliance wurde während des Studienverlaufes nicht systematisch erfasst. Die Erfassung der Compliance war jedoch Teil der routinemäßigen Nachsorge der Patienten, und die Prüfärzte beobachteten keine unerwartete Abnahme der CPAP-Compliance. Die Mehrzahl der Non-Compliance-Ereignisse tritt in den ersten Monaten nach CPAP-Einführung auf. In einer Population von Patienten mit etablierter Langzeit-CPAP-Compliance beträgt der Prozentsatz der Patienten, die eine Abnahme der CPAP-Adhärenz aufweisen, etwa 5 bis maximal 10% pro Jahr (Jacobsen *et al.* 2017). Da die CPAP-Therapie während der Studie fortgesetzt und in der routinemäßigen Nachsorge erfasst wurde, wird davon ausgegangen, dass der Vergleichsarm (Placebo) die zweckmäßige Vergleichstherapie, eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden obstruktiven Schlafapnoe, adäquat abbildet.

Studienpopulation

Die Studienpopulation umfasste in der ITT-Population im Pitolisant-Arm 183 und im Placebo-Arm 61 Patienten. Das durchschnittliche Alter betrug im Pitolisant-Arm 53,8 Jahre und im Placebo-Arm 51 Jahre. Die Patienten waren in beiden Studienarmen mehrheitlich männlich (81,4 % bzw. 86,9 %). Weitere Baseline-Charakteristika sind in Tabelle 4-3 dargestellt.

Es ergaben sich zwischen den Behandlungsgruppen keine maßgeblichen Abweichungen bezüglich demografischer Charakteristika, abgesehen von Berufstätigkeit (Pitolisant: 63,9 %; Placebo: 82,0 %). Die medizinische Vorgeschichte war insgesamt ebenfalls zwischen beiden Behandlungsgruppen vergleichbar, bis auf die signifikante kardiovaskuläre Vorgeschichte (Pitolisant: 60,7 % Placebo: 44,3 %). Auch bezüglich OSA und EDS, nächtlichem Schlaf und Mini-Mental-Status-Test bestanden keine maßgeblichen Abweichungen zwischen beiden Behandlungsgruppen. Zudem war die Polysomnographie zwischen beiden Behandlungsgruppen vergleichbar, abgesehen von Schlaflatenz (Pitolisant: 59,1 Minuten; Placebo: 67,7 Minuten) und Anzahl des Erwachens (Pitolisant: 20,8; Placebo: 27,6).

Endpunkte

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie war die Veränderung des Epworth Sleepiness Scale Scores (ESS-Score) zwischen Baseline und dem Ende der Behandlung. Sekundäre

Endpunkte der Studie waren Epworth Response, OSleR, Patientenschlaftagebuch (Schläfrigkeit und Schlafepisoden), LSEQ, TMT Teile A und B, CGI-S und CGI-C, EQ-5D, Pichot Fatigue Scale und PGOE.

Die Sicherheit wurde durch die Evaluation von UE, klinischen Laborparametern (Hämatologie, Biochemie und Elektrolyte), Vitalparametern, körperlichen Untersuchungen, Elektrokardiogramm (EKG)-Daten, BDI-13-Items, amphetaminähnlichen Entzugssymptomen nach DSM IV und der Gesamtevaluation der Verträglichkeit durch den Patienten bewertet.

Ausführlichere Angaben zu den Studienendpunkten sind in Anhang 4-E dargestellt.

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der Studie HAROSA I erhoben und werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt:

- Mortalität (Todesfälle wurden im Rahmen der Verträglichkeit erfasst)
- Morbidität:
    - Epworth Sleepiness Scale
    - Oxford Sleep Resistance Test
    - Pichot Fatigue Scale
    - Clinical Global Impression of Change
    - Patient’s Global Opinion of Efficacy
    - EQ-5D VAS
    - Schlaftagebuch
    - Trail Making Test
    - Leeds Sleep Evaluation Questionnaire
    - Beck Depression Inventory
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Keine Daten verfügbar
- Verträglichkeit
    - Überblick (Jegliche UE; schwerwiegende UE; schwere UE; UE, die zum Therapieabbruch führten; UESI)
    - Jegliche UE nach SOC/PT
    - Schwerwiegende UE nach SOC/PT

- Schwere UE nach SOC/PT
- UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC/PT
- UE nach höchstem Schweregrad

Datenschnitte

Der Datenschnitt des doppelblinden Behandlungszeitraums war der 26.03.2015. Die Darstellung sämtlicher Endpunkte basiert auf diesem Datenschnitt.

Der Datenschnitt des Open-Label-Extension-Zeitraums war der 04.04.2016.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie HAROSA I sind aufgrund der Studienpopulation und der Intervention auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. In die Studie wurden Patienten aus 35 Studienzentren in neun europäischen Ländern, darunter auch Deutschland, eingeschlossen. Die wesentlichen demographischen Kriterien des deutschen Versorgungskontextes wurden erfüllt. Die Intervention mit Pitolisant erfolgte gemäß Fachinformationen und entspricht somit der Anwendung von Pitolisant in Deutschland (Bioprojet Pharma 2021).

HAROSA II

Die Studie HAROSA II ist eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie, durchgeführt bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer OSA, die eine CPAP-Therapie verweigern und an EDS leiden.

Nach einem Screening-Zeitraum von zwei Wochen begann der 12-wöchige doppelblinde Behandlungszeitraum, bestehend aus einer Phase der Dosis-Eskalation, gefolgt von der Behandlung mit der gewählten Dosis. Nach diesem Zeitraum konnten die Patienten optional an dem Open-Label-Extension-Zeitraum der Studie teilnehmen, in dem nur die aktive Medikation bis zur Woche 52 nach Behandlungsbeginn (40 Wochen) verabreicht wurde und der aus einer Phase mit eskalierender Dosis desselben Schemas wie im ersten Teil der Studie bestand, gefolgt von einer Phase mit der gewählten Dosis. Für die Nutzenbewertung wird der doppelblinde Behandlungszeitraum ergänzend dargestellt.

Fragestellung

Ziele der Studie HAROSA II waren:

- Der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Pitolisant bei einer Verabreichung von 5, 10 oder 20 mg pro Tag im Vergleich zu Placebo während des 12-wöchigen doppelblinden Behandlungszeitraums zur Behandlung von EDS bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer OSA, die die Anwendung von nCPAP verweigern.

- Die Beurteilung der Langzeitverträglichkeit sowie der Aufrechterhaltung der Wirksamkeit von Pitolisant bei einer Verabreichung von 5, 10 oder 20 mg pro Tag während des 40-wöchigen Open-Label-Extension-Zeitraums.

Randomisierung

Es wurden 298 Patienten für den Einschluss in die Studie HAROSA II gescreent. Von diesen kamen 268 Patienten für den Eintritt in den doppelblinden Behandlungszeitraum der Studie infrage. Diese 268 Patienten wurden im Verhältnis 3:1 mittels eines elektronischen Web-Randomisierungsservers randomisiert und einer von zwei Behandlungsgruppen zugeteilt: Pitolisant (n = 201) oder Placebo (n = 67).

Alle Patienten, die im Anschluss an den doppelblinden Behandlungszeitraum an dem Open-Label-Extension-Zeitraum teilnahmen, erhielten Pitolisant.

Intervention und Vergleichstherapie

Die Behandlung mit der Studienmedikation begann am Tag nach der Einschlussvisite (V2) und wurde während des 12-wöchigen doppelblinden Behandlungszeitraums verabreicht, der sich aus einer 3-wöchigen Phase mit eskalierender Dosis und einer 9-wöchigen Phase mit der gewählten Dosis zusammensetzte. Während des doppelblinden Behandlungszeitraums wurde den Patienten ¼, ½ oder eine 20 mg Tablette von Pitolisant oder Placebo als Kapseln verabreicht. Die Patienten wurden angewiesen, die Studienmedikation täglich morgens nach dem Aufwachen und vor dem Frühstück oral mit einem Glas Wasser einzunehmen. Die therapeutischen Einheiten wurden den Patienten gemäß einem individuellen Titrations-programm und der während der Titrationsphase festgelegten Dosierung verschrieben:

- Von Tag 1 bis Tag 7 war die Dosis von Pitolisant 5 mg/Tag (oder Placebo).
- Von Tag 8 bis Tag 14 (V3) war die Dosis 10 mg/Tag (oder Placebo).
- Zu Tag 15 wurde die Dosis auf 20 mg/Tag Pitolisant (oder Placebo) erhöht, wenn die Verträglichkeit akzeptabel war. Wenn dies nicht der Fall war (d.h. bei Beschwerden der Schlaflosigkeit), setzte der Patient die Einnahme von 10 mg/Tag oder Placebo fort, oder die Dosierung wurde auf 5 mg/Tag oder Placebo reduziert.
- Zu Tag 21 (V4) wurde die Dosis entsprechend der Verträglichkeit beibehalten oder reduziert, aber es wurde keine Dosiserhöhung zugelassen.
- Danach blieb die Dosis über einen Zeitraum von neun Wochen (bis Tag 84, V6) stabil.
- Von Tag 84 bis Tag 91 erhielten Patienten, die nicht an dem optionalen Open-Label-Extension-Zeitraum teilnehmen wollten, ein Auswasch-Placebo.

Ab Tag 84 wurde Patienten, die an dem Open-Label-Extension-Zeitraum teilnahmen, Pitolisant in einem zusätzlichen 40-wöchigen Zeitraum verabreicht, bestehend aus einer ersten 4-wöchigen Phase mit eskalierender Dosis, gefolgt von einer 36-wöchigen Phase mit

ausgewählter Dosis. Bei jeder Visite erhielten die Patienten 30 kreuzweise eingekerbte Tabletten mit Pitolisant 20 mg. Während der Eskalationsphase nahm der Patient für eine Woche ¼ der Kreuztablette mit 20 mg pro Tag und danach eine Woche ½ der Kreuztablette mit 20 mg pro Tag ein. Ab V7 nahm der Patient eine Kreuztablette mit 20 mg pro Tag ein, sofern die Verträglichkeit akzeptabel war. Andernfalls setzte der Patient die Behandlung mit 10 mg/Tag fort oder reduzierte auf 5 mg/Tag. Zu den Visiten V8, V9 und V10 war jeweils in Abhängigkeit von der Verträglichkeit der Erhalt, die Erhöhung oder die Verringerung der vorherigen Dosis für die nächsten drei Monate möglich. Ab dem Ende des Open-Label-Extension-Zeitraums (V11) folgte eine einwöchige Auswaschphase ohne Behandlung mit Pitolisant oder Placebo.

Das Studiendesign für Patienten, die nicht an dem optionalen Open-Label-Extension-Zeitraum teilnehmen wollten, ist in Abbildung 4-4 dargestellt, das Studiendesign für Patienten, die an dem optionalen Open-Label-Extension-Zeitraum teilnahmen, in Abbildung 4-5.

Eine individuelle Titration von Pitolisant wurde auf der Grundlage der individuellen Verträglichkeit durchgeführt, um das Risiko eines vorzeitigen Studienabbruchs zu minimieren. Die Anpassung der Dosierung erfolgte auf der Grundlage der klinischen Verträglichkeit, die vom Patienten und vom Prüfarzt nach zwei und drei Wochen der Behandlung eingeschätzt wurde.

Die mittlere Gesamt-Compliance während des doppelblinden Behandlungszeitraums betrug 99,69 % im Pitolisant-Arm und 100,11 % im Placebo-Arm.

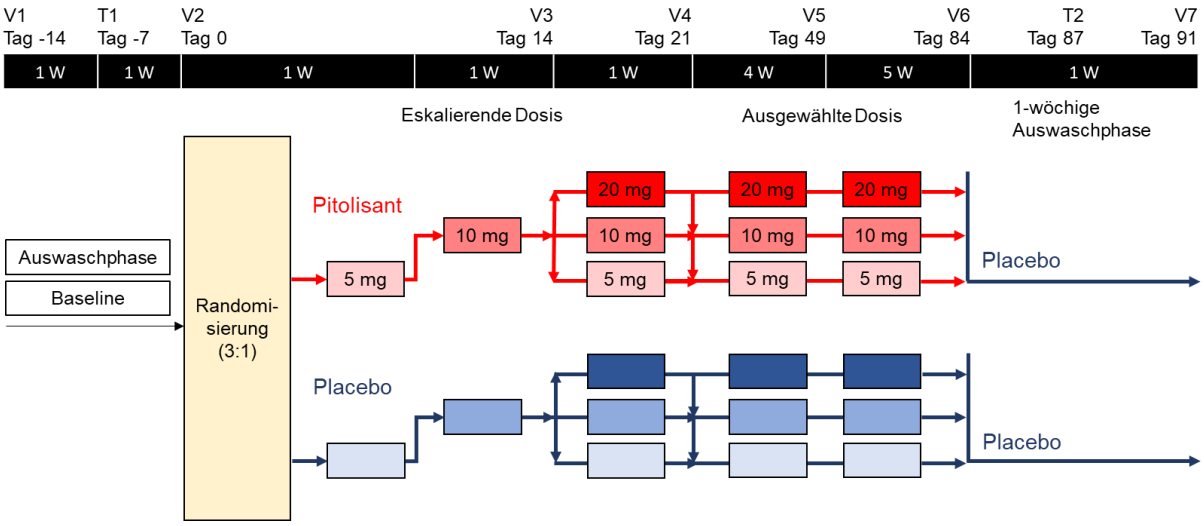


Abbildung 4-4: Design der Studie HAROSA II – Patienten, die nicht an dem Open-Label-Extension-Zeitraum teilnahmen
T, Telefonat; W, Woche; V, Visite

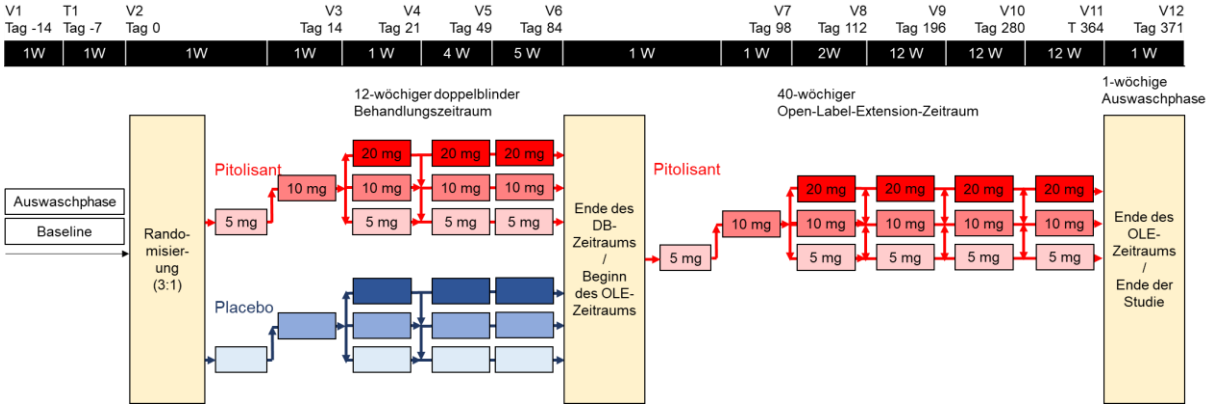


Abbildung 4-5: Design der Studie HAROSA II – Patienten, die an dem Open-Label-Extension-Zeitraum teilnahmen
T, Telefonat; W, Woche; V, Visite

Vorherige und begleitende Therapie

Die folgenden Behandlungen waren während der Studie verboten:

- Alle Medikamente, die für Somnolenz indiziert sind.
- Alle Hypnotika nach dem Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Klassifikationssystem.
- Trizyklische Antidepressiva wie Clomipramin, Imipramin, Desmethylimipramin und Protiptylin mit Histamin-H1-Rezeptor-Antagonist-Aktivität.
- Zentrale Antihypertensiva (Clonidin...).
- Jede Rezeptur, die Codein enthält.
- Psychostimulanzien (Amphetamin und amphetaminähnliche Stimulanzien des zentralen Nervensystems, Methylphenidat, Modafinil und andere).
- H1-Antihistaminika, (insbesondere solche mit Wirkung auf das zentrale Nervensystem wie z.B. Phenyraminmaleat, Chlorpheniramin, Diphenydramin, Promethazin, Mepyramin usw.).
- Medikamente, die Dextropropoxyphen enthalten.
- Medikamente, die Natriumoxybat enthalten.
- Chirurgische Eingriffe einschließlich Unterkiefer-Protrusionsschiene und Uvulopalatopharyngoplastik.

Alle pharmakologisch verbotenen Behandlungen mussten bei der Screening-Visite abgebrochen werden. Die Auswaschphase und die Baseline-Phase umfassten 2 Wochen vor

dem Einschluss. Die gleichzeitige Einnahme einer anderen Behandlung wurde während des gesamten Studienverlaufs so weit wie möglich vermieden. Dennoch konnten chronische Behandlungen, die für den Patienten als notwendig erachtet wurden, einschließlich eines milden Hypnotikums oder nicht-trizyklischen Antidepressivums, fortgesetzt werden, sofern sie vor V1 mindestes einen Monat lang in einer stabilen Dosis verordnet worden waren. Die Behandlungen mussten während der gesamten Studiendauer unverändert bleiben und sollten die Tagesschläfrigkeit nicht beeinflussen.

Die Gründe dafür, dass Patienten die CPAP-Therapie nicht tolerieren, wurden in der Studie HAROSA II nicht erfasst, da sie bereits gut bekannt und in der Literatur beschrieben sind. Sie umfassen Unbehagen, Bequemlichkeit, Klaustrophobie, Kosten, Angst, mangelnder Nutzen, Lärm, Einschlafschwierigkeiten, häufiges nächtliches Erwachen und Beschwerden des Partners (Pepin *et al.* 1995; Sin *et al.* 2002; Rotenberg *et al.* 2016). Bei Einschluss in die Studie lag die OSA-Diagnose im Mittel 11,9 Monate zurück. Es ist davon auszugehen, dass während dieses Zeitraums Versuche unternommen worden sind, die CPAP-Compliance zu optimieren, und alternative Behandlungsoptionen in Erwägung gezogen worden sind, bevor den Patienten die Teilnahme an der Studie HAROSA II angeboten wurde. Die Patienten wurden während der Studie zu den Visiten unter Berücksichtigung ihres kardiovaskulären Profils gefragt, ob sie ihre Meinung zu Anwendung der CPAP-Therapie überdenken wollen. Wenn sie der Anwendung der CPAP-Therapie einwilligten, bekamen sie die Möglichkeit, die Studie abzubrechen. Deshalb wird davon ausgegangen, dass der Vergleichsarm (Placebo) die zweckmäßige Vergleichstherapie, eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden obstruktiven Schlafapnoe, adäquat abbildet.

Studienpopulation

Die Studienpopulation umfasste in der ITT-Population im Pitolisant-Arm 201 und im Placebo-Arm 67 Patienten. Das durchschnittliche Alter betrug im Pitolisant-Arm 51,9 Jahre und im Placebo-Arm 52,1 Jahre. Die Patienten waren in beiden Studienarmen mehrheitlich männlich (75,1 % bzw. 76,1 %). Weitere Baseline-Charakteristika sind in Tabelle 4-11 dargestellt.

Es ergaben sich zwischen den Behandlungsgruppen keine maßgeblichen Abweichungen bezüglich demografischer Charakteristika. Die medizinische Vorgeschichte war insgesamt ebenfalls zwischen beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Auch bezüglich OSA und EDS, nächtlichem Schlaf und Mini-Mental-Status-Test bestanden keine maßgeblichen Abweichungen zwischen beiden Behandlungsgruppen. Bezüglich der Polysomnographie wurden maßgebliche Abweichungen zwischen den Behandlungsgruppen bei der Schlaflatenz (Pitolisant: 49,7 Minuten; Placebo: 21,2 Minuten) und bei dem Index der periodischen Gliedmaßenbewegung (Pitolisant: 4,6; Placebo: 2,8) beobachtet.

Endpunkte

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie war die Veränderung des ESS-Scores zwischen Baseline und dem Ende der Behandlung. Sekundäre Endpunkte der Studie waren Epworth Response, OSleR, Patientenschlaftagebuch (Schläfrigkeit und Schlafepisoden), LSEQ, TMT Teile A und B, CGI-S und CGI-C, EQ-5D, Pichot Fatigue Scale und PGOE.

Die Sicherheit wurde durch die Evaluation von UE, klinischen Laborparametern (Hämatologie, Biochemie und Elektrolyte), Vitalparametern, körperlichen Untersuchungen, EKG-Daten, BDI-13-Items, amphetaminähnlichen Entzugssymptomen nach DSM IV und der Gesamtevaluation der Verträglichkeit durch den Patienten bewertet.

Ausführlichere Angaben zu den Studienendpunkten sind in Anhang 4-E dargestellt.

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der Studie HAROSA II erhoben und werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt:

- Mortalität (Todesfälle wurden im Rahmen der Verträglichkeit erfasst)
- Morbidität:
    - Epworth Sleepiness Scale
    - Oxford Sleep Resistance Test
    - Pichot Fatigue Scale
    - Clinical Global Impression of Change
    - Patient’s Global Opinion of Efficacy
    - EQ-5D VAS
    - Schlaftagebuch
    - Trail Making Test
    - Leeds Sleep Evaluation Questionnaire
    - Beck Depression Inventory
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Keine Daten verfügbar
- Verträglichkeit
    - Überblick (Jegliche UE; schwerwiegende UE; schwere UE; UE, die zum Therapieabbruch führten; UESI)
    - Jegliche UE nach SOC/PT
    - Schwerwiegende UE nach SOC/PT
    - Schwere UE nach SOC/PT
    - UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC/PT

- UE nach höchstem Schweregrad

Datenschnitte

Der Datenschnitt des doppelblinden Behandlungszeitraums war der 18.04.2015. Die Darstellung sämtlicher Endpunkte basiert auf diesem Datenschnitt.

Der Datenschnitt des Open-Label-Extension-Zeitraums war der 04.04.2016.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie HAROSA II sind aufgrund der Studienpopulation und der Intervention auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. In die Studie wurden Patienten aus 28 Studienzentren in zehn europäischen Ländern, darunter auch Deutschland, eingeschlossen. Die wesentlichen demographischen Kriterien des deutschen Versorgungskontextes wurden erfüllt. Die Intervention mit Pitolisant erfolgte gemäß Fachinformationen und entspricht somit der Anwendung von Pitolisant in Deutschland (Bioprojet Pharma 2021).

Ähnlichkeit der Studien HAROSA I und HAROSA II

Fragestellung und Endpunkte

Bei beiden Studien handelt es sich um doppelblinde, randomisierte kontrollierte multizentrische Phase-III-Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Pitolisant im Vergleich zu Placebo zur Behandlung von EDS in Patienten mit mittelschwerer bis schwerer OSA. Dabei werden in HAROSA I Patienten mit schwerer bis mittelschwerer OSA und EDS eingeschlossen, die regelmäßig CPAP anwenden, während in HAROSA II Patienten mit mittelschwerer bis schwerer OSA und EDS eingeschlossen werden, die eine CPAP-Therapie verweigern oder nicht vertragen. Beide Studienpopulationen sind Teil des relevanten Anwendungsgebietes.

Die Endpunkte sind in beiden Studien auf die gleiche Weise zu den gleichen Zeitpunkten erhoben und damit vergleichbar.

Studienpopulation

Die Ein- und Ausschlusskriterien beider Studien sind vergleichbar, mit der Ausnahme, dass HAROSA I Patienten einschloss, die mindestens 3 Monate lang eine CPAP-Therapie anwendeten sowie eine CPAP-Compliance von mindestens 4 Stunden am Tag aufwiesen, während HAROSA II Patienten einschloss, die eine Behandlung mit der CPAP-Therapie verweigerten.

In beiden Studien waren die Patienten mehrheitlich männlich und hatten ein ähnliches durchschnittliches Alter (HAROSA I: 52,0 Jahre; HAROSA II: 53,1 Jahre). Beide Studien wurden in Europa durchgeführt. Der Anteil der Patienten mit einer signifikanten medizinischen Vorgeschichte war in der Studie HAROSA I mit 81,1 % leicht höher als in HAROSA II mit 70,5 %. Die Zeit seit OSA-Diagnose betrug in HAROSA I durchschnittlich 45,9 Monate und in HAROSA II 11,9 Monate. Bezüglich des nächtlichen Schlafs und des Mini-Mental-Status-

Tests waren beide Studienpopulationen vergleichbar. Bedingt dadurch, dass nur die Patientenpopulation der HAROSA I eine CPAP-Therapie anwendete, unterscheiden sich beide Studien hinsichtlich Baseline-Charakteristika der Polysomnographie.

Intervention und Vergleichstherapie

Intervention und Vergleichstherapie sind in beiden Studien vergleichbar.

Vorherige und begleitende Therapie

Beide Studien sind bezüglich der während der Studien nicht gestatteten Behandlungen vergleichbar.

HAROSA I und HAROSA II unterscheiden sich hinsichtlich der Anwendung der CPAP-Therapie zur Behandlung der zugrundeliegenden OSA. In HAROSA I war eine CPAP-Compliance von mindestens vier Stunden pro Tag Voraussetzung für den Einschluss und die CPAP-Therapie wurde während der Studie fortgesetzt. In HAROSA II wurde den Patienten während der Studie zu den Visiten die Möglichkeit gegeben, der angebotenen Anwendung der CPAP-Therapie zuzustimmen und die Studie abzubrechen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der beiden Studien HAROSA I und HAROSA II sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Beschreibung der Einzelstudien).

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 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
HAROSA I (ergänzend dargestellt)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
HAROSA II (ergänzend dargestellt)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II sind doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studien. Für die Nutzenbewertung ist jeweils der doppelblinde Behandlungszeitraum relevant. Die Randomisierung wurde mittels eines elektronischen Web-Randomisierungsservers und somit adäquat durchgeführt. Die verdeckte Gruppenzuteilung war gewährleistet. Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren verblindet; die Verblindung durfte nur im Notfall aufgehoben werden. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für beide Studien als niedrig eingestuft.

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 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktkategorie	**Bezeichnung des Endpunktes**	**HAROSA I (ergänzend dargestellt)**	**HAROSA II (ergänzend dargestellt)**
Mortalität	Todesfälle	ja[a]	ja[a]
Morbidität	Epworth Sleepiness Scale (ESS)	ja	ja
	Oxford Sleep Resistance Test (OSleR)	ja	ja
	Pichot Fatigue Scale	ja	ja
	Clinical Global Impression of Change (CGI-C)	ja	ja
	Patient's Global Opinion of Efficacy (PGOE)	ja	ja
	EQ-5D VAS	ja	ja
	Schlaftagebuch	ja	ja
	Trail Making Test (TMT)	ja	ja
	Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ)	ja	ja
	Beck Depression Inventory (BDI)	ja	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt wurde nicht erhoben.		
Verträglichkeit	Überblick (Jegliche unerwünschte Ereignisse [UE]; schwerwiegende UE; schwere UE; UE, die zum Therapieabbruch führten; UE von speziellem Interesse [UESI])	ja	ja
	Jegliches UE nach SOC/PT	ja	ja
	UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC/PT	ja	ja
	UE nach höchstem Schweregrad	ja	ja

[a]Todesfälle wurden in den Studien HAROSA I und HAROSA II unter während der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignissen (treatment-emergent adverse events, TEAE) erfasst.

BDI, Beck Depression Inventory; CGI-C, Clinical Global Impression of Change; EQ-5D VAS, EuroQol-5 Dimensions mit visueller Analogskala; ESS, Epworth Sleepiness Scale; LSEQ, Leeds Sleep Evaluation Questionnaire; OSleR, Oxford Sleep Resistance Test; PGOE, Patient's Global Opinion of Efficacy; PT, Bevorzugter Begriff (preferred term), SOC, Systemorganklasse (system organ class); TEAE, während der Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (treatment-emergent adverse events); TMT, Trail Making Test; UE, unerwünschtes Ereignis; UESI, UE von speziellem Interesse

4.3.1.3.1 Darstellung der 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.

4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität: Todesfälle – RCT

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

Tabelle 4-14: Operationalisierung von „Todesfälle“

Studie	Operationalisierung
HAROSA I (ergänzend dargestellt)	Der Endpunkt „Mortalität“ wurde für den doppelblinden Behandlungszeitraum im Rahmen der unerwünschten Ereignisse (UE) als UE mit Todesfolge erhoben. Zur Erhebung der UE siehe Tabelle 4-76. Es wird jeweils Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis dargestellt. Datenbasis: Sicherheitspopulation.
HAROSA II (ergänzend dargestellt)	Die Operationalisierung entsprach der Operationalisierung für HAROSA I.

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 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Todesfälle“ 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
HAROSA I (ergänzend dargestelt)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
HAROSA II (ergänzend dargestellt)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. In die Analyse wurden alle Patienten der Sicherheitspopulation eingeschlossen, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Es lagen ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial daher für beide Studien auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

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

HAROSA I

Tabelle 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt „Todesfälle“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: HAROSA I	Pitolisant		Placebo	
Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Todesfälle	183	0 (0,00 %)	61	0 (0,00 %)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation.				

In der Sicherheitspopulation der ergänzend dargestellten Studie HAROSA I traten im doppelblinden Behandlungszeitraum keine Todesfälle auf.

HAROSA II

Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt „Todesfälle“ aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: HAROSA II	Pitolisant		Placebo	
Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Todesfälle	200	1 (0,50 %)	67	0 (0,00 %)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation.				

In der Sicherheitspopulation der ergänzend dargestellten Studie HAROSA II trat ein Todesfall im doppelblinden Behandlungszeitraum auf (0,50 % der Pitolisant-Gruppe).

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt. Die ergänzenden Studien HAROSA I und HAROSA II werden im Dossier qualitativ nebeneinandergestellt. Zur Herleitung des Zusatznutzens werden diese ergänzenden Betrachtungen nicht herangezogen

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.2 Endpunkt Morbidität: Epworth Sleepiness Scale – RCT

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von „Epworth Sleepiness Scale“

Studie	Operationalisierung
HAROSA I (ergänzend dargestellt)	Die Epworth Sleepiness Scale (ESS) ist eine simple und zuverlässige Methode zur Messung von anhaltender Tagesschläfrigkeit oder Schlafneigung bei Erwachsenen. Der ESS-Fragebogen wurde von den Patienten ausgefüllt und beinhaltet 8 Items. Die Patienten wurden gebeten, auf einer Skala von 0 bis 3 die Wahrscheinlichkeit einzuschätzen,

	in acht spezifischen alltäglichen Situationen einzunicken: 1) im Sitzen lesend, 2) beim Fernsehen, 3) passiv in der Öffentlichkeit sitzend, 4) als Beifahrer im Auto während einer mindestens einstündigen Fahrt, 5) beim Hinlegen nachmittags, 6) im Sitzen während einer Unterhaltung, 7) beim ruhigen Sitzen nach dem Mittagessen (ohne Alkohol), 8) als Fahrer eines Autos, welches verkehrsbedingt ein paar Minuten hält. Die Bewertungen der Wahrscheinlichkeit des Einnickens sind „Einnicken ausgeschlossen" (0 Punkte), „geringe Wahrscheinlichkeit einzunicken (1 Punkt), „mittlere Wahrscheinlichkeit einzunicken" (2 Punkte) und „hohe Wahrscheinlichkeit einzunicken (3 Punkte). Der ESS-Score wird aus der Summe der acht Sub-Scores gebildet und kann von 0 bis 24 reichen, wobei höhere Scores eine stärkere Schläfrigkeit anzeigen. Der ESS wurde in den Studien HAROSA I und HAROSA II während des doppelblinden Behandlungszeitraums zu den Visiten in Woche 2 (V3), Woche 3 (V4), Woche 7 (V5) und Woche 12 (V6) vom Patienten ausgefüllt und durch den Prüfarzt bewertet. Die Baseline für den doppelblinden Behandlungszeitraum wurde definiert als ESS-Score zur Visite am Tag 0 (V2). Die Hauptanalyse ist die Analyse des ESS-Ansprechens, wobei zwei Definitionen des Ansprechens berücksichtigt werden: das Erreichen eines absoluten ESS-Scores ≤ 10 sowie entweder das Erreichen eines absoluten ESS-Scores ≤ 10 oder eine Verbesserung gegenüber Baseline um mindestens 3 Punkte. Für beide Definitionen wird jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten, die bei Betrachtung des Mittelwerts aus Woche 7 und Woche 12 ein Ansprechen erreichten, nach Behandlungsgruppe zusammengefasst. Fehlende Werte wurden mittels LOCF-Methode (letzter verfügbarer Wert bei V2 bis V4) imputiert. Angegeben werden relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Risikodifferenz (RD), jeweils mit 95-%-KI. Als Sensitivitätsanalysen wurden für beide Definitionen des Ansprechens zusätzlich Analysen für die Zeitpunkte Woche 2, Woche 3, Woche 7 und Woche 12 durchgeführt, wobei fehlende Werte mittels NRI-Methode imputiert wurden. Abgesehen von genannten Änderungen erfolgten die Sensitivitätsanalysen und die Darstellung wie für die Hauptanalyse beschrieben. Als ergänzende Analyse wird die Veränderung des ESS-Gesamtscores gegenüber Baseline dargestellt. Die Auswertung des Mittelwerts aus Woche 7 und Woche 12 erfolgte mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Body-Mass-Index bei Baseline und ESS-Score bei Baseline als festen Effekten und Studienzentrum als Zufallseffekt. Fehlende Werte wurden mittels LOCF-Methode (letzter verfügbarer Wert bei V2 bis V4) imputiert. Zudem erfolgt die Auswertung des Mittelwerts über den Zeitverlauf mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) mit Behandlung, Visite, Body-Mass-Index bei Baseline, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und ESS bei Baseline als festen Effekten und Patient und Studienzentrum als Zufallseffekten. Für beide Behandlungsgruppen werden der Mittelwert zur Baseline und der Kleinste-Quadrate-Mittelwert (LS-MW) der Veränderung zum Auswertungszeitpunkt gegenüber Baseline angegeben. Die Bewertung erfolgte anhand der LS-MWD und über die SMD (Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g), jeweils mit 95-%-KI. Als Sensitivitätsanalysen der ANCOVA werden die Analyse des Mittelwertes von Woche 7 und Woche 12 dargestellt, wobei fehlende Werte mittels BOCF-Methode imputiert wurden, sowie die Analyse beobachteter Fälle (Observed Cases) ohne Imputation fehlender Werte für die Zeitpunkte Woche 2, Woche 3, Woche 7 und Woche 12. Abgesehen von genannten Änderungen erfolgten die Sensitivitätsanalysen und die Darstellung wie für die ergänzende Analyse beschrieben. Datenbasis: ITT-Population.
HAROSA II (ergänzend dargestellt)	Die Operationalisierung entsprach der Operationalisierung für HAROSA I.

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 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Epworth Sleepiness Scale“ 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
HAROSA I (ergänzend dargestellt)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
HAROSA II (ergänzend dargestellt)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in den ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren jeweils verblindet. In die Analyse wurden jeweils über 95 % der Patienten der ITT-Population eingeschlossen, das ITT-Prinzip ist somit in beiden Studien adäquat umgesetzt. Es lagen jeweils ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird daher für beide Studien als niedrig eingestuft.

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

HAROSA I (ergänzend dargestellt)

Morbidität: Epworth Sleepiness Scale – ESS-Ansprechen

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Epworth Sleepiness Scale – ESS-Ansprechen“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: HAROSA I	Pitolisant		Placebo		Pitolisant vs. Placebo			
Zeitpunkt	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Imp. n (%)**	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Imp. n (%)**	**RR [95-%-KI]**	**OR [95-%-KI]**	**RD [95-%-KI]**	**p-Wert[1]**
ESS ≤ 10 oder Verbesserung im ESS ≥ 3 (NRI)								
Woche 2	97/183 (53,01)	3 (1,64)	29/61 (47,54)	0 (0,00)	1,12 [0,83; 1,51]	1,34 [0,72; 2,52]	5,68 [-8,88; 20,25]	0,3526
Woche 3	121/183 (66,12)	5 (2,73)	32/61 (52,46)	2 (3,28)	1,27 [0,97; 1,65]	2,00 [1,04; 3,83]	13,80 [-0,56; 28,17]	0,0372
Woche 7	128/183 (69,95)	7 (3,83)	32/61 (52,46)	2 (3,28)	1,33 [1,03; 1,73]	2,23 [1,19; 4,17]	17,36 [3,04; 31,69]	0,0120
Woche 12	133/183 (72,68)	9 (4,92)	32/61 (52,46)	3 (4,92)	1,38 [1,07; 1,79]	2,59 [1,37; 4,88]	20,07 [5,86; 34,29]	0,0035
ESS ≤ 10 oder Verbesserung im ESS ≥ 3 (LOCF)								
Mittelwert Woche 7 und Woche 12	130/183 (71,04)	7 (3,83)	33/61 (54,10)	2 (3,28)	1,31 [1,02; 1,68]	2,26 [1,19; 4,29]	16,68 [2,39; 30,98]	0,0127
ESS ≤ 10 (NRI)								
Woche 2	68/183 (37,16)	3 (1,64)	21/61 (34,43)	0 (0,00)	1,15 [0,79; 1,68]	1,28 [0,65; 2,52]	3,32 [-9,21; 15,85]	0,4691
Woche 3	87/183 (47,54)	5 (2,73)	24/61 (39,34)	2 (3,28)	1,34 [0,97; 1,87]	1,83 [0,90; 3,72]	6,99 [-5,36; 19,34]	0,0933
Woche 7	98/183 (53,55)	7 (3,83)	25/61 (40,98)	2 (3,28)	1,38 [1,00; 1,90]	2,04 [1,05; 3,95]	13,90 [0,38; 27,41]	0,0352
Woche 12	113/183 (61,75)	9 (4,92)	27/61 (44,26)	3 (4,92)	1,42 [1,05; 1,92]	2,36 [1,25; 4,45]	18,06 [4,07; 32,05]	0,0083
ESS ≤ 10 (LOCF)								
Mittelwert Woche 7 und Woche 12	103/183 (56,28)	7 (3,83)	26/61 (42,62)	2 (3,28)	1,39 [1,02; 1,90]	2,07 [1,08; 3,98]	14,45 [0,82; 28,08]	0,0280

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
[1] p-Wert aus dem logistischen Regressionsmodell zur Berechnung der Odds Ratio.

ESS: Epworth Sleepiness Scale; Imp.: Imputation; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; NRI: Non-Responder Imputation; OC: Beobachtete Fälle (Observed Cases); OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko

In der Hauptanalyse des ESS-Ansprechens in der ergänzend dargestellten Studie HAROSA I ergab sich bei Definition des Ansprechens als ESS ≤ 10 oder Verbesserung im ESS ≥ 3 und Anwendung der LOCF-Methode für die Imputation fehlender Werte ein Vorteil zugunsten Pitolisant: Mit 71,04 % erreichte ein signifikant größerer Anteil der Patienten unter Pitolisant

ein ESS-Ansprechen bei Betrachtung des Mittelwerts des ESS-Scores von Woche 7 und Woche 12 als mit Placebo (54,10 %; RR: 1,31; 95-%-KI: [1,02; 1,68]; p = 0,0127).

Die Sensitivitätsanalyse unter Anwendung der Non-Responder-Imputation bestätigt die Robustheit der Ergebnisse. Sie ergab einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten Pitolisant gegenüber Placebo zu Woche 7: In der Pitolisant-Gruppe zeigte ein signifikant größerer Anteil der Patienten einen ESS-Gesamtscore von ≤ 10 oder eine Verbesserung um mindestens 3 Punkte im Vergleich zur Placebo-Gruppe (RR: 1,33; 95-%-KI: [1,03; 1,73]; p = 0,0120). Dieser Vorteil blieb auch zum Ende des ausgewerteten doppelblinden Behandlungszeitraums zu Woche 12 bestehen (RR: 1,38; 95-%-KI: [1,07; 1,79]; p = 0,0035).

Auch in der konservativeren Hauptanalyse (LOCF), welche nur diejenigen Patienten als Responder berücksichtigte, die zum Auswertungszeitpunkt einen ESS-Score von maximal 10 aufwiesen, wurde ebenfalls ein Vorteil zugunsten Pitolisant deutlich. Bei Betrachtung des Mittelwertes der ESS-Scores der Wochen 7 und 12 hatte mit 56,28 % ein signifikant größerer Anteil der Patienten unter Pitolisant einen ESS-Score von ≤ 10 im Vergleich zu 42,62 % mit Placebo (RR: 1,39; 95-%-KI: [1,02; 1,90]; p = 0,0280).

Bei der Sensitivitätsanalyse basierend auf der Non-Responder Imputation ergab sich zu Woche 7 und Woche 12 jeweils ein signifikanter Vorteil zugunsten Pitolisant: Zu Woche 7 wiesen 53,55 % der Patienten unter Pitolisant und 40,98 % der Patienten der Placebo-Gruppe einen ESS von ≤ 10 auf (RR: 1,38; 95-%-KI: [1,00; 1,90]; p = 0,0352), zu Woche 12 waren es 61,75 % der Patienten unter Pitolisant und 44,26 % der Placebo-Gruppe (RR: 1,42; 95-%-KI: [1,05; 1,92]; p = 0,0083). Sie bestätigt somit die Robustheit der Ergebnisse.

Morbidität: Epworth Sleepiness Scale – Veränderung im ESS-Gesamtscore gegenüber Baseline

Tabelle 4-21: Ergebnisse der ANCOVA-Analysen für den Endpunkt „Epworth Sleepiness Scale – Veränderung im ESS-Gesamtscore gegenüber Baseline“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: HAROSA I	**Pitolisant**				**Placebo**				**Pitolisant vs. Placebo**	
Zeitpunkt	**N**	**Pat. mit Imp.**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**N**	**Pat. mit Imp.**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**LS-MWD [95-%-KI] p-Wert[1]**	**SMD [95-%-KI]**
Veränderung im ESS-Gesamtscore gegenüber Baseline										
Woche 2 (OC)	180	0 (0,00)	14,93 (2,72)	-3,20 (0,41)	61	0 (0,00)	14,62 (2,77)	-2,83 (0,54)	-0,37 [-1,36; 0,62] 0,4593	-0,07 [-0,36; 0,22]
Woche 3 (OC)	178	0 (0,00)	14,91 (2,71)	-4,10 (0,50)	59	0 (0,00)	14,66 (2,81)	-3,32 (0,65)	-0,79 [-1,88; 0,31] 0,1576	-0,12 [-0,42; 0,17]
Woche 7 (OC)	176	0 (0,00)	14,93 (2,71)	-4,99 (0,51)	59	0 (0,00)	14,66 (2,81)	-2,60 (0,70)	-2,39 [-3,69; -1,10] 0,0003	-0,37 [-0,67; -0,08]
Woche 12 (OC)	174	0 (0,00)	14,95 (2,66)	-5,60 (0,49)	58	0 (0,00)	14,69 (2,82)	-2,28 (0,71)	-3,32 [-4,73; -1,90] <0,0001	-0,53 [-0,83; -0,23]
Mittelwert Woche 7 und Woche 12 (LOCF)	183	7 (3,83)	14,94 (2,72)	-5,18 (0,46)	61	2 (3,28)	14,62 (2,77)	-2,55 (0,66)	-2,63 [-3,91; -1,35] <0,0001	-0,44 [-0,73; -0,15]
Mittelwert Woche 7 und Woche 12 (BOCF)	183	7 (3,83)	14,94 (2,72)	-5,00 (0,47)	61	2 (3,28)	14,62 (2,77)	-2,35 (0,66)	-2,65 [-3,94; -1,37] <0,0001	-0,44 [-0,73; -0,15]

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
[1] p-Wert aus dem ANCOVA-Modell mit Behandlung, BMI bei Baseline und ESS bei Baseline als festen Effekten und Studienzentrum als Zufallseffekt.

BMI: Body-Mass-Index; BOCF: Baseline Observation Carried Forward; ESS: Epworth Sleepiness Scale; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS-MW: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; OC: Beobachtete Fälle (Observed Cases); SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges’ g

Die Hauptanalyse der Veränderung des ESS-Gesamtscores betrachtete den Mittelwert der Wochen 7 und 12 mittels ANCOVA unter Anwendung der LOCF-Methode. Hierbei ergab sich in der ergänzend dargestellten Studie HAROSA I ein Unterschied zwischen Pitolisant (LS-

MW: –5,18) und Placebo (LS-MW: –2,55), der gemäß der LS-MWD (–2,63; 95-%-KI: [–3,91; –1,35]; p < 0,0001) statistisch signifikant ist, aber nicht als relevant betrachtet wird, da das Konfidenzintervall der SMD nach Hedges' g die Irrelevanzschwelle von –0,2 überschreitet (–0,44; 95-%-KI: [–0,73; –0,15]).

Die Anwendung der BOCF-Methode in der Sensitivitätsanalyse zeigte ein vergleichbares Bild (LS-MWD: –2,65; 95-%-KI: [–3,94; –1,37]; p < 0,0001; SMD: –0,44; 95-%-KI: [–0,73; –0,15]). Die auf beobachteten Fällen basierende ANCOVA ergab einen Vorteil zugunsten Pitolisant zu Woche 12: Mit einer Verringerung um 5,60 Punkte (LS-MW) war die Reduktion im ESS-Gesamtscore gegenüber Baseline unter Pitolisant signifikant größer als unter Placebo mit einer Reduktion um 2,28 Punkte (LS-MWD: –3,32; 95-%-KI: [–4,73; –1,90]; p < 0,0001; SMD: –0,53; 95-%-KI: [–0,83; –0,23]). Zu den Wochen 2, 3 und 7 zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, da das Konfidenzintervall der SMD nach Hedges' g jeweils die Irrelevanzschwelle überschreitet.

Der zeitliche Verlauf der Veränderung des ESS-Gesamtscores gegenüber Baseline ist in Abbildung 4-6 dargestellt.

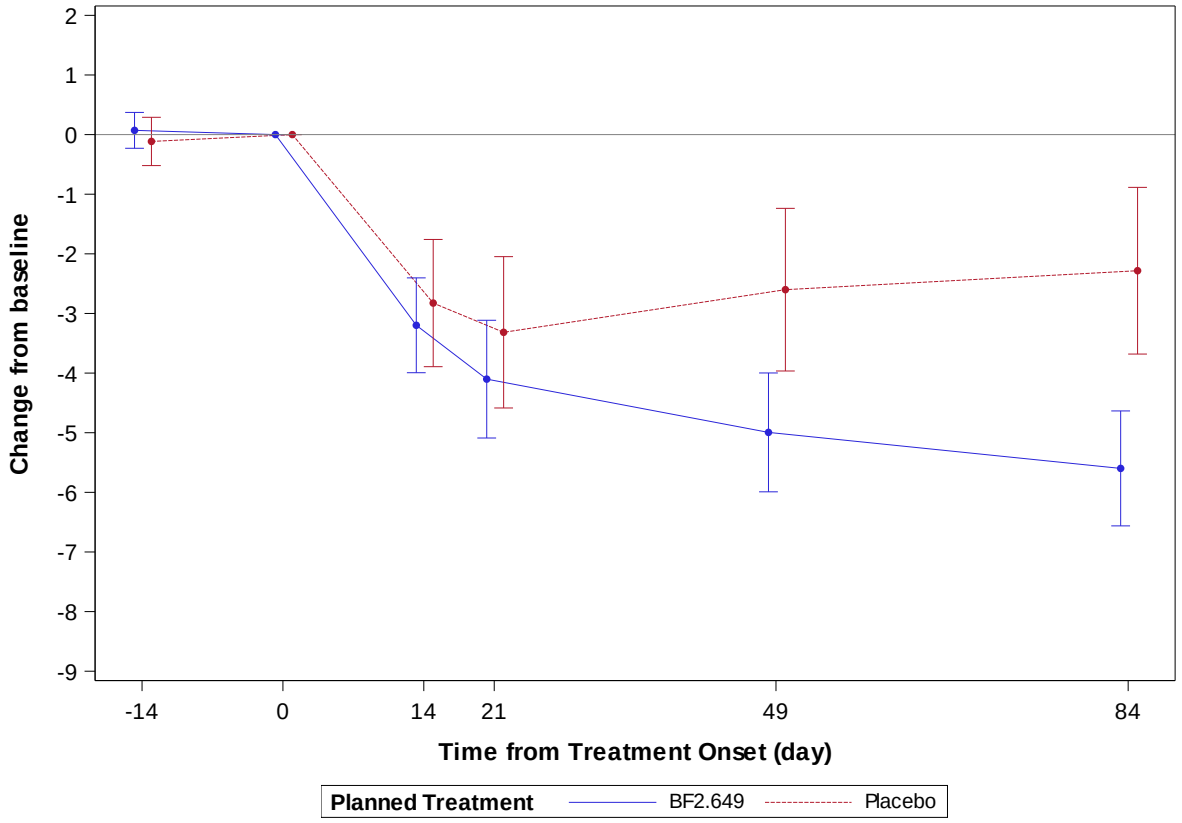


Abbildung 4-6: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für "Epworth Sleepiness Scale – Veränderung des ESS-Gesamtscores gegenüber Baseline" aus der Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. BF2.649: Pitolisant.

Tabelle 4-22: Ergebnisse der MMRM-Analysen für den Endpunkt „Epworth Sleepiness Scale – Veränderung im ESS-Gesamtscore gegenüber Baseline“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: HAROSA I	**Pitolisant**			**Placebo**			**Pitolisant vs. Placebo**	
Zeitpunkt	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**LS-MWD [95-%-KI] p-Wert[1]**	**SMD [95-%-KI]**
Veränderung im ESS Gesamtscore gegenüber Baseline								
Mittelwert über Zeitverlauf	180	14,94 (2,72)	-4,60 (0,43)	61	14,62 (2,77)	-2,89 (0,58)	-1,71 [-2,77; -0,66] 0,0015	-0,31 [-0,60; -0,02]

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
[1] p-Wert aus dem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) mit Behandlung, Visite, BMI bei Baseline, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und ESS bei Baseline als festen Effekten und Patient und Studienzentrum als Zufallseffekten.

BMI: Body-Mass-Index; ESS: Epworth Sleepiness Scale; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges’ g

Die Auswertung der Veränderung des Mittelwertes des ESS-Gesamtscores über den Zeitverlauf gegenüber Baseline mittels gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) ergab in der ergänzend dargestellten Studie HAROSA I keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, da das Konfidenzintervall der SMD nach Hedges’ g die Irrelevanzschwelle von –0,2 überschreitet. Die LS-MWD zwischen den beiden Gruppen beträgt –1,71 (95-%-KI: [–2,77; –0,66]; p = 0,0015), die SMD nach Hedges’ g beträgt –0,31 (95-%-KI: [–0,60; –0,02]).

HAROSA II (ergänzend dargestellt)

Morbidität: Epworth Sleepiness Scale – ESS-Ansprechen

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt „Epworth Sleepiness Scale – ESS-Ansprechen“ aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: HAROSA II	Pitolisant		Placebo		Pitolisant vs. Placebo			
Zeitpunkt	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Imp. n (%)**	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Imp. n (%)**	**RR [95-%-KI]**	**OR [95-%-KI]**	**RD [95-%-KI]**	**p-Wert[1]**
ESS ≤ 10 oder Verbesserung im ESS ≥ 3 (NRI)								
Woche 2	111/201 (55,22)	3 (1,49)	31/67 (46,27)	1 (1,49)	1,19 [0,89; 1,59]	1,55 [0,85; 2,82]	8,87 [-4,94; 22,68]	0,1513
Woche 3	141/201 (70,15)	5 (2,49)	40/67 (59,70)	1 (1,49)	1,18 [0,95; 1,46]	1,75 [0,94; 3,26]	10,44 [-2,98; 23,85]	0,0756
Woche 7	154/201 (76,62)	7 (3,48)	36/67 (53,73)	1 (1,49)	1,43 [1,13; 1,81]	3,09 [1,67; 5,73]	23,06 [9,89; 36,23]	0,0004
Woche 12	153/201 (76,12)	11 (5,47)	36/67 (53,73)	3 (4,48)	1,42 [1,12; 1,79]	2,99 [1,62; 5,52]	22,39 [9,01; 35,77]	0,0005
ESS ≤ 10 oder Verbesserung im ESS ≥ 3 (LOCF)								
Mittelwert Woche 7 und Woche 12	162/201 (80,60)	7 (3,48)	36/67 (53,73)	1 (1,49)	1,49 [1,18; 1,89]	4,20 [2,18; 8,08]	26,82 [13,61; 40,02]	<0,0001
ESS ≤ 10 (NRI)								
Woche 2	69/201 (34,33)	3 (1,49)	22/67 (32,84)	1 (1,49)	1,06 [0,72; 1,56]	1,11 [0,58; 2,14]	-0,19 [-12,53; 12,16]	0,7530
Woche 3	104/201 (51,74)	5 (2,49)	27/67 (40,30)	1 (1,49)	1,34 [0,99; 1,82]	1,81 [0,97; 3,38]	8,77 [-3,54; 21,08]	0,0618
Woche 7	132/201 (65,67)	7 (3,48)	30/67 (44,78)	1 (1,49)	1,47 [1,12; 1,94]	2,83 [1,51; 5,31]	19,42 [7,01; 31,82]	0,0013
Woche 12	128/201 (63,68)	11 (5,47)	29/67 (43,28)	3 (4,48)	1,44 [1,08; 1,92]	2,58 [1,40; 4,73]	19,85 [6,55; 33,14]	0,0024
ESS ≤ 10 (LOCF)								
Mittelwert Woche 7 und Woche 12	135/201 (67,16)	7 (3,48)	30/67 (44,78)	1 (1,49)	1,49 [1,14; 1,96]	3,13 [1,65; 5,95]	21,72 [8,96; 34,48]	0,0005

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
[1] p-Wert aus dem logistischen Regressionsmodell zur Berechnung der Odds Ratio.

ESS: Epworth Sleepiness Scale; Imp.: Imputation; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; NRI: Non-Responder Imputation; OC: Beobachtete Fälle (Observed Cases); OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko

In der Hauptanalyse des ESS-Ansprechens in der ergänzend dargestellten Studie HAROSA II ergab sich bei Definition des Ansprechens als ESS ≤ 10 oder Verbesserung im ESS ≥ 3 und Anwendung der LOCF-Methode für die Imputation fehlender Werte ein Vorteil zugunsten Pitolisant: Mit 80,60 % erreichte ein signifikant größerer Anteil der Patienten unter Pitolisant

ein ESS-Ansprechen bei Betrachtung des Mittelwerts des ESS-Scores von Woche 7 und Woche 12 als mit Placebo (53,73 %; RR: 1,49; 95-%-KI: [1,18; 1,89]; p < 0,0001).

Die Sensitivitätsanalyse unter Anwendung der Non-Responder-Imputation bestätigt die Robustheit der Ergebnisse. Sie ergab einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten Pitolisant gegenüber Placebo zu Woche 7: In der Pitolisant-Gruppe zeigte ein signifikant größerer Anteil der Patienten einen ESS-Gesamtscore von ≤ 10 oder eine Verbesserung um mindestens 3 Punkte im Vergleich zur Placebo-Gruppe mit (RR: 1,43; 95-%-KI: [1,13; 1,81]; p = 0,0004). Dieser Vorteil blieb auch zum Ende des ausgewerteten doppelblinden Behandlungszeitraums zu Woche 12 bestehen (RR: 1,42; 95-%-KI: [1,12; 1,79]; p = 0,0005).

Auch in der konservativeren Hauptanalyse (LOCF), welche nur diejenigen Patienten als Responder berücksichtigte, die zum Auswertungszeitpunkt einen ESS-Score von maximal 10 aufwiesen, wurde ein Vorteil zugunsten Pitolisant deutlich. Bei Betrachtung des Mittelwertes der ESS-Scores der Wochen 7 und 12 hatte mit 67,16 % ein signifikant größerer Anteil der Patienten unter Pitolisant einen ESS-Score von ≤ 10 im Vergleich zu 44,78 % mit Placebo (RR: 1,49; 95-%-KI: [1,14; 1,96]; p = 0,0005).

Auch bei der Sensitivitätsanalyse basierend auf der Non-Responder Imputation ergab sich zu Woche 7 ein signifikanter Vorteil zugunsten Pitolisant. 65,67 % der Patienten unter Pitolisant wiesen einen ESS von ≤ 10 auf, im Vergleich zur Placebo-Gruppe mit 44,78 % (RR: 1,47; 95-%-KI: [1,12; 1,94]; p = 0,0013). Dieser Vorteil blieb auch zum Ende des ausgewerteten doppelblinden Behandlungszeitraums zu Woche 12 bestehen (RR: 1,44; 95-%-KI: [1,08; 1,92]; p = 0,0024). Sie bestätigt somit die Robustheit der Ergebnisse.

Morbidität: Epworth Sleepiness Scale – Veränderung im ESS-Gesamtscore gegenüber Baseline

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Epworth Sleepiness Scale – Veränderung im ESS-Gesamtscore gegenüber Baseline“ aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: HAROSA II	Pitolisant				Placebo				Pitolisant vs. Placebo	
Zeitpunkt	N	Pat. mit Imp.	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	Pat. mit Imp.	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95-%-KI] p-Wert[1]	SMD [95-%-KI]
Veränderung im ESS Gesamtscore gegenüber Baseline										
Woche 2 (OC)	198	0 (0,00)	15,72 (3,14)	-2,98 (0,53)	66	0 (0,00)	15,58 (3,52)	-2,33 (0,65)	-0,65 [-1,70; 0,39] 0,2201	-0,09 [-0,37; 0,18]
Woche 3 (OC)	196	0 (0,00)	15,70 (3,14)	-4,29 (0,58)	66	0 (0,00)	15,58 (3,52)	-3,11 (0,70)	-1,18 [-2,32; -0,03] 0,0440	-0,16 [-0,44; 0,12]
Woche 7 (OC)	194	0 (0,00)	15,71 (3,15)	-5,87 (0,56)	66	0 (0,00)	15,58 (3,52)	-3,27 (0,72)	-2,61 [-3,91; -1,31] 0,0001	-0,35 [-0,64; -0,07]
Woche 12 (OC)	190	0 (0,00)	15,68 (3,14)	-6,38 (0,49)	64	0 (0,00)	15,61 (3,57)	-3,17 (0,68)	-3,21 [-4,53; -1,89] <0,0001	-0,50 [-0,78; -0,21]
Mittelwert Woche 7 und Woche 12 (LOCF)	201	7 (3,48)	15,71 (3,12)	-5,96 (0,47)	67	1 (1,49)	15,66 (3,55)	-3,21 (0,65)	-2,75 [-3,99; -1,52] <0,0001	-0,43 [-0,71; -0,15]
Mittelwert Woche 7 und Woche 12 (BOCF)	201	7 (3,48)	15,71 (3,12)	-5,94 (0,47)	67	1 (1,49)	15,66 (3,55)	-3,22 (0,65)	-2,72 [-3,96; -1,48] <0,0001	-0,43 [-0,71; -0,15]

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
[1] p-Wert aus dem ANCOVA-Modell mit Behandlung, BMI bei Baseline und ESS bei Baseline als festen Effekten und Studienzentrum als Zufallseffekt.

BMI: Body-Mass-Index; BOCF: Baseline Observation Carried Forward; ESS: Epworth Sleepiness Scale; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS-MW: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; OC: Beobachtete Fälle (Observed Cases); SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges’ g

Die Hauptanalyse der Veränderung im ESS-Gesamtscore betrachtete den Mittelwert der ESS-Scores der Wochen 7 und 12 mittels ANCOVA unter Anwendung der LOCF-Methode. Hierbei ergab sich in der ergänzend dargestellten Studie HAROSA II ein Unterschied zwischen

Pitolisant (LS-MW: –5,96) und Placebo (LS-MW: –3,21), der gemäß LS-MWD (–2,75; 95-%-KI: [–3,99; –1,52]; p < 0,0001) statistisch signifikant ist, aber nicht als relevant betrachtet wird, da das Konfidenzintervall der SMD nach Hedges' g die Irrelevanzschwelle von –0,2 überschreitet (–0,43; 95-%-KI: [–0,71; –0,15]).

Die Anwendung der BOCF-Methode in der Sensitivitätsanalyse zeigte ein vergleichbares Bild (LS-MWD: –2,72; 95-%-KI: [–3,96; –1,48]; p < 0,0001; SMD: –0,43; 95-%-KI: [–0,71; –0,15]). Die auf beobachteten Fällen basierende ANCOVA ergab einen Vorteil zugunsten Pitolisant zu Woche 12: Mit einer Verringerung um 6,38 Punkte (LS-MW) war die Reduktion im ESS-Gesamtscore gegenüber Baseline unter Pitolisant signifikant größer als unter Placebo mit einer Reduktion um 3,17 Punkte (LS-MWD: –3,21; 95-%-KI: [–4,53; –1,89]; p < 0,0001; SMD: –0,50; 95-%-KI: [–0,78; –0,21]). Zu den Wochen 2, 3 und 7 zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen, da das Konfidenzintervall der SMD nach Hedges' g jeweils die Irrelevanzschwelle überschreitet.

Der zeitliche Verlauf der Veränderung des ESS-Gesamtscores gegenüber Baseline ist in Abbildung 4-7 dargestellt.

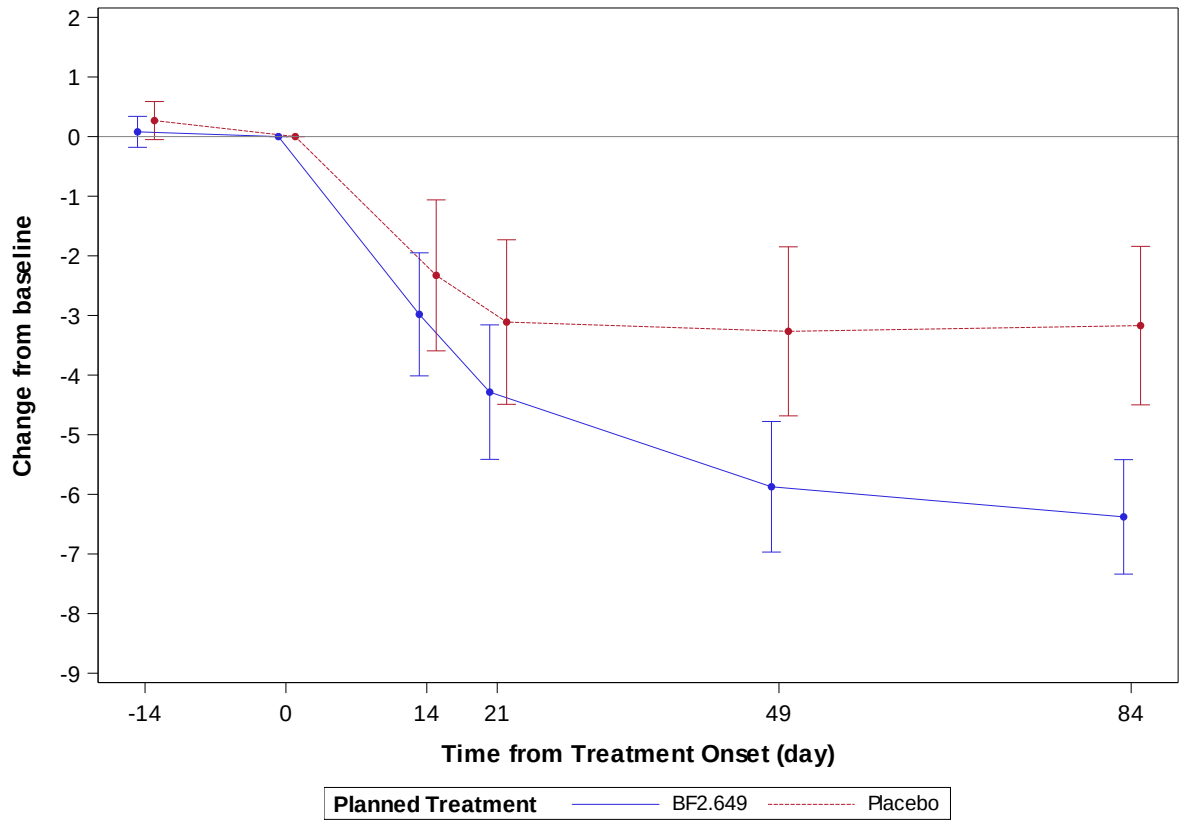


Abbildung 4-7: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für "Epworth Sleepiness Scale – Veränderung des ESS-Gesamtscores gegenüber Baseline" aus der Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. BF2.649: Pitolisant.

Tabelle 4-25: Ergebnisse der MMRM-Analysen für den Endpunkt „Epworth Sleepiness Scale – Veränderung im ESS-Gesamtscore gegenüber Baseline“ aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: HAROSA II	**Pitolisant**			**Placebo**			**Pitolisant vs. Placebo**	
Zeitpunkt	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**LS-MWD [95-%-KI] p-Wert[1]**	**SMD [95-%-KI]**
Veränderung im ESS Gesamtscore gegenüber Baseline								
Mittelwert über Zeitverlauf	199	15,71 (3,12)	-4,77 (0,48)	66	15,66 (3,55)	-2,90 (0,61)	-1,87 [-2,92; -0,83] 0,0005	-0,29 [-0,57; -0,01]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. [1] p-Wert aus dem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) mit Behandlung, Visite, BMI bei Baseline, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und ESS bei Baseline als festen Effekten und Patient und Studienzentrum als Zufallseffekten.								
BMI: Body-Mass-Index; ESS: Epworth Sleepiness Scale; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges’ g								

Die Auswertung der Veränderung des Mittelwertes des ESS-Gesamtscores über den Zeitverlauf gegenüber Baseline mittels MMRM ergab in der ergänzend dargestellten Studie HAROSA II keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, da das Konfidenzintervall der SMD nach Hedges’ g die Irrelevanzschwelle von –0,2 überschreitet. Die LS-MWD zwischen den beiden Gruppen beträgt –1,87 (95-%-KI: [–2,92; –0,83]; p = 0,0005), die SMD nach Hedges’ g beträgt –0,29 (95-%-KI: [–0,57; –0,01]).

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt. Die ergänzenden Studien HAROSA I und HAROSA II werden im Dossier qualitativ nebeneinandergestellt. Zur Herleitung des Zusatznutzens werden diese ergänzenden Betrachtungen nicht herangezogen

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.3 Endpunkt Morbidität: Oxford Sleep Resistance Test – RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von „Oxford Sleep Resistance Test“

Studie	Operationalisierung
HAROSA I (ergänzend dargestellt)	Der OSleR-Test ist ein vereinfachter multipler Wachbleibetest (MWT), der die Fähigkeit, die Wachheit aufrechtzuerhalten, objektiv misst. In den Studien HAROSA I und HAROSA II wurde der OSleR-Test zur Visite am Tag 0 (V2; Baseline) und während des doppelblinden Behandlungszeitraums zur Visite in Woche 12 (V6) angewendet. Der OSleR-Test bestand aus drei Sitzungen mit 40-minütigen Schlaf-Widerstands-Aufgaben, die um ca. 9:00 Uhr, 11:00 Uhr und 13:00 Uhr durchgeführt wurden, um eine Beurteilung der Vigilanz zu verschiedenen Tageszeiten zu ermöglichen. Die Patienten wurden gebeten, einen Knopf zu berühren, sobald ein schwaches Licht aufblinkte. Die LED blinkte regelmäßig alle 3 Sekunden für jeweils 1 Sekunde auf. Der Test wurde nach siebenmaligem, konsekutivem Blinken ohne Reaktion beendet, wobei angenommen wurde, dass der Patient 21 Sekunden geschlafen hatte. Jede Sitzung dauerte bis 40 Minuten oder weniger, je nachdem, ob das OSleR-Testabbruchkriterium erfüllt war oder nicht. Zwischen den Sitzungen waren weder Alkohol noch Medikamente, die die Vigilanz beeinflussen könnten, erlaubt. Patienten durften lesen, Musik hören oder fernsehen, aber keine anstrengenden körperlichen Aktivitäten ausführen. Sie durften sich zwischen den Tests weder hinlegen noch schlafen. Die Schlaflatenz wird als Zeit von Beginn des Tests bis Schlafbeginn (Testabbruch) oder bis zum Ende des Tests (40 Minuten) berechnet. Für die Analyse wurde der OSleR-Score, definiert als die mittlere Schlaflatenz (Mittelwert der drei Sitzungen einer Visite) herangezogen. Höhere Werte bedeuten eine bessere Leistung. Um geometrische Mittelwerte berechnen zu können, wurden Werte von 0 durch 1 ersetzt. Außerdem wurde für jede Sitzung die Anzahl aufeinanderfolgender Fehler (keine Reaktion auf den Stimulus) bestimmt. Die Hauptanalyse ist die Analyse des OSleR-Erfolgs, definiert als nicht mehr als zwei aufeinanderfolgende Fehler in allen drei Sitzungen. Für die Hauptanalyse wird der Anteil der Patienten mit einem OSleR-Erfolg mittels Non-Responder Imputation (NRI) bzw. in der Sensitivitätsanalyse basierend auf beobachteten Fällen (observed cases; OC) ausgewertet. Angegeben werden relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Risikodifferenz (RD), jeweils mit 95-%-KI. Ergänzend wird die Veränderung der mittleren Schlaflatenz gegenüber Baseline dargestellt. Die Auswertung des Mittelwerts zu Woche 12 erfolgte mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung als festem Effekt. Wegen der Verteilungseigenschaften des OSleR-Scores wurde das Modell auf Basis der log-transformierten Werte berechnet. Effektschätzer (bis auf den Standardfehler) wurden re-transformiert. Zudem erfolgt die Auswertung des Mittelwerts über den Zeitverlauf mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) mit Behandlung, Visite und Interaktion zwischen Behandlung und Visite als festen Effekten und Patient und Studienzentrum als Zufallseffekten. Wegen der Verteilungseigenschaften des OSleR-Scores wurde das Modell auf Basis der log-transformierten Werte berechnet. Effektschätzer (bis auf den Standardfehler) wurden re-transformiert. Für beide Behandlungsgruppen werden der Geometrische Mittelwert zur Baseline und der Kleinste-

	Quadrate Geometrische Mittelwert (LS-GMW) der Veränderung zum Auswertungszeitpunkt gegenüber Baseline angegeben. Die Bewertung erfolgte anhand des Kleinste-Quadrate Geometrischen Verhältnis (LS-GR) und über das Standardisierte Geometrische Verhältnis nach Hedges' g (SGR), jeweils mit 95-%-KI. Datenbasis: ITT-Population.
HAROSA II (ergänzend dargestellt)	Die Operationalisierung entsprach der Operationalisierung für HAROSA I.

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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Oxford Sleep Resistance Test" 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
HAROSA I (ergänzend dargestellt)	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
HAROSA II (ergänzend dargestellt)	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in den ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren jeweils verblindet. Die Analyse jeweils erfolgte auf Grundlage der ITT-Population; der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt jedoch in beiden Studien unter 95 %. Es lag jeweils ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für beide Studien als hoch eingestuft.

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

HAROSA I (ergänzend dargestellt)

Morbidität: Oxford Sleep Resistance Test – OSleR-Erfolg

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Oxford Sleep Resistance Test – OSleR-Erfolg" aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: HAROSA I	Pitolisant		Placebo		Pitolisant vs. Placebo			
Zeitpunkt	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Imp. n (%)**	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Imp. n (%)**	**RR [95-%-KI]**	**OR [95-%-KI]**	**RD [95-%-KI]**	**p-Wert[1]**
OSleR-Erfolg (OC)								
Woche 12	26/167 (15,57)	0 (0,00)	8/55 (14,55)	0 (0,00)	1,22 [0,60; 2,46]	1,21 [0,46; 3,19]	2,66 [-9,53; 14,84]	0,6911
OSleR-Erfolg (NRI)								
Woche 12	26/183 (14,21)	16 (8,74)	8/61 (13,11)	6 (9,84)	1,31 [0,64; 2,69]	1,38 [0,54; 3,51]	2,84 [-8,25; 13,93]	0,5007

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
[1] p-Wert aus dem logistischen Regressionsmodell zur Berechnung der Odds Ratio.

Imp.: Imputation; KI: Konfidenzintervall; NRI: Non-Responder Imputation; OC: Beobachtete Fälle (Observed Cases); OR: Odds Ratio; OSleR: Oxford Sleep Resistance Test; Pat.: Patienten; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko

In der Hauptanalyse unter Anwendung der Non-Responder-Imputation für fehlende Werte zeigten sich in der ergänzend dargestellten Studie HAROSA I keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen: 14,21 % der Pitolisant-Patienten hatten zu Woche 12 nicht mehr als zwei aufeinanderfolgende Fehler in allen drei Sitzungen des Tests, in der Placebo-Gruppe waren es 13,11 % (RR: 1,31; 95-%-KI: [0,64; 2,69]; p = 0,5007). Die Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der beobachteten Fälle ergab ein vergleichbares Ergebnis (RR: 1,22; 95-%-KI: [0,60; 2,46]; p = 0,6911).

Morbidität: Oxford Sleep Resistance Test – Veränderung im OSleR-Score gegenüber Baseline

Tabelle 4-29: Ergebnisse der ANCOVA-Analysen für den Endpunkt „Oxford Sleep Resistance Test – Veränderung im OSleR-Score gegenüber Baseline“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: HAROSA I	**Pitolisant**			**Placebo**			**Pitolisant vs. Placebo**	
Zeitpunkt	**N**	**GMW (GSD) zu Baseline**	**LS-GMW (SE[1]) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**N**	**GMW (GSD) zu Baseline**	**LS-GMW (SE[1]) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**LS-GR [95-%-KI] p-Wert[2]**	**SGR [95-%-KI]**
Veränderung im OSleR-Score gegenüber Baseline								
Woche 12	167	15,49 (2,34)	1,45 (0,05)	56	18,92 (2,16)	1,22 (0,08)	1,18 [0,98; 1,42] 0,0753	0,28 [-0,03; 0,58]

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
Wegen der Verteilungseigenschaften des OSleR-Scores wurde das Modell auf Basis der log-transformierten Werte berechnet. Effektschätzer (bis auf den Standardfehler) wurden re-transformiert.
[1] Standardfehler aus dem Modell mit log-transformierte Zielgröße (nicht re-transformiert).
[2] p-Wert aus dem ANCOVA-Modell mit Behandlung als festem Effekt.

GMW: Geometrischer Mittelwert; GSD: Geometrische Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall; LS-GMW: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Geometrischer Mittelwert; LS-GR: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Geometrisches Verhältnis; OSleR: Oxford Sleep Resistance Test; SE: Standardfehler; SGR: Standardisiertes Geometrisches Verhältnis nach Hedges’ g

Die ANCOVA der Veränderung der OSleR-Scores zu Woche 12 gegenüber Baseline auf Basis der ITT-Population zeigte in der ergänzend dargestellten Studie HAROSA I keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, da das Konfidenzintervall des standardisierten geometrischen Verhältnisses nach Hedges’ g (SGR) die Irrelevanzschwelle von 0,2 unterschreitet (SGR: 0,28; 95-%-KI: [–0,03; 0,58]).

Tabelle 4-30: Ergebnisse der MMRM-Analysen für den Endpunkt „Oxford Sleep Resistance Test – Veränderung im OSleR-Score gegenüber Baseline“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: HAROSA I	**Pitolisant**			**Placebo**			**Pitolisant vs. Placebo**	
Zeitpunkt	**N**	**GMW (GSD) zu Baseline**	**LS-GMW (SE[1]) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**N**	**GMW (GSD) zu Baseline**	**LS-GMW (SE[1]) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**LS-GR [95-%-KI] p-Wert[2]**	**SGR [95-%-KI]**
OSleR-Score, MMRM								
Mittelwert über Zeitverlauf	167	15,49 (2,34)	1,45 (0,05)	56	18,92 (2,16)	1,20 (0,08)	1,20 [1,00; 1,44] 0,0499	0,30 [0,00; 0,61]

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
Wegen der Verteilungseigenschaften des OSleR-Scores wurde das Modell auf Basis der log-transformierten Werte berechnet. Effektschätzer (bis auf den Standardfehler) wurden re-transformiert.
[1] Standardfehler aus dem Modell mit log-transformierte Zielgröße (nicht re-transformiert).
[2] p-Wert aus dem Modell mit gemischten Effekten (MMRM) mit Behandlung, Visite und Interaktion zwischen Behandlung und Visite als festen Effekten und Patient und Studienzentrum als Zufallseffekten.

GMW: Geometrischer Mittelwert; GSD: Geometrische Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall; LS-GMW: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Geometrischer Mittelwert; LS-GR: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Geometrisches Verhältnis; OSleR: Oxford Sleep Resistance Test; SE: Standardfehler; SGR: Standardisiertes Geometrisches Verhältnis nach Hedges’ g

Die Auswertung der Veränderung des Mittelwertes des OSleR-Scores über den Zeitverlauf gegenüber Baseline auf Basis der ITT-Population mittels gemischten Modells mit Messwiederholungen zeigte in der ergänzend dargestellten Studie HAROSA I keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, da das Konfidenzintervall des SGR nach Hedges’ g die Irrelevanzschwelle von 0,2 unterschreitet (SGR: 0,30; 95-%-KI: [0,00; 0,61]).

HAROSA II (ergänzend dargestellt)

Morbidität: Oxford Sleep Resistance Test – OSleR-Erfolg

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Oxford Sleep Resistance Test – OSleR-Erfolg“ aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: HAROSA II	Pitolisant		Placebo		Pitolisant vs. Placebo			
Zeitpunkt	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Imp. n (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Imp. n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert[1]
OSleR-Erfolg (OC)								
Woche 12	16/188 (8,51)	0 (0,00)	4/64 (6,25)	0 (0,00)	1,58 [0,57; 4,37]	1,54 [0,46; 5,19]	2,05 [-7,37; 11,47]	0,4873
OSleR-Erfolg (NRI)								
Woche 12	16/201 (7,96)	13 (6,47)	4/67 (5,97)	3 (4,48)	1,52 [0,54; 4,25]	1,49 [0,44; 5,06]	1,82 [-6,94; 10,57]	0,5164

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
[1] p-Wert aus dem logistischen Regressionsmodell zur Berechnung der Odds Ratio.

Imp.: Imputation; KI: Konfidenzintervall; NRI: Non-Responder Imputation; OC: Beobachtete Fälle (Observed Cases); OR: Odds Ratio; OSleR: Oxford Sleep Resistance Test; Pat.: Patienten; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko

In der Hauptanalyse unter Verwendung der Non-Responder Imputation für fehlende Werte zeigten sich in der ergänzend dargestellten Studie HAROSA II keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen: 7,96 % der Pitolisant-Patienten hatten zu Woche 12 nicht mehr als zwei aufeinanderfolgende Fehler in allen drei Sitzungen des Tests, in der Placebo-Gruppe waren es 5,97 % (RR: 1,52; 95-%-KI: [0,54; 4,25]; p = 0,5164). Die Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der beobachteten Fälle ergab ein vergleichbares Ergebnis (RR: 1,58; 95-%-KI: [0,57; 4,37]; p = 0,4873).

Morbidität: Oxford Sleep Resistance Test – Veränderung im OSleR-Score gegenüber Baseline

Tabelle 4-32: Ergebnisse der ANCOVA-Analysen für den Endpunkt „Oxford Sleep Resistance Test – Veränderung im OSleR-Score gegenüber Baseline“ aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: HAROSA II	**Pitolisant**			**Placebo**			**Pitolisant vs. Placebo**	
Zeitpunkt	**N**	**GMW (GSD) zu Baseline**	**LS-GMW (SE[1]) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**N**	**GMW (GSD) zu Baseline**	**LS-GMW (SE[1]) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**LS-GR [95-%-KI] p-Wert[2]**	**SGR [95-%-KI]**
Veränderung im OSleR-Score gegenüber Baseline								
Woche 12	188	9,97 (2,86)	1,65 (0,06)	64	10,91 (2,97)	1,39 (0,11)	1,19 [0,93; 1,52] 0,1669	0,20 [-0,08; 0,48]

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
Wegen der Verteilungseigenschaften des OSleR-Scores wurde das Modell auf Basis der log-transformierten Werte berechnet. Effektschätzer (bis auf den Standardfehler) wurden re-transformiert.
[1] Standardfehler aus dem Modell mit log-transformierte Zielgröße (nicht re-transformiert).
[2] p-Wert aus dem ANCOVA-Modell mit Behandlung als festem Effekt.

GMW: Geometrischer Mittelwert; GSD: Geometrische Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall; LS-GMW: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Geometrischer Mittelwert; LS-GR: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Geometrisches Verhältnis; OSleR: Oxford Sleep Resistance Test; SE: Standardfehler; SGR: Standardisiertes Geometrisches Verhältnis nach Hedges’ g

Die ANCOVA der Veränderung im OSleR-Score zu Woche 12 gegenüber Baseline auf Basis der ITT-Population zeigte in der ergänzend dargestellten Studie HAROSA II keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, da das Konfidenzintervall des SGR nach Hedges’ g die Irrelevanzschwelle von 0,2 unterschreitet (SGR: 0,20; 95-%-KI: [–0,08; 0,48]).

Tabelle 4-33: Ergebnisse der MMRM-Analysen für den Endpunkt „Oxford Sleep Resistance Test – Veränderung im OSleR-Score gegenüber Baseline“ aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: HAROSA II	**Pitolisant**			**Placebo**			**Pitolisant vs. Placebo**	
Zeitpunkt	**N**	**GMW (GSD) zu Baseline**	**LS-GMW (SE[1]) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**N**	**GMW (GSD) zu Baseline**	**LS-GMW (SE[1]) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**LS-GR [95-%-KI] p-Wert[2]**	**SGR [95-%-KI]**
OSleR-Score, MMRM								
Mittelwert über Zeitverlauf	188	9,97 (2,86)	1,65 (0,06)	64	10,91 (2,97)	1,36 (0,11)	1,22 [0,96; 1,55] 0,1085	0,23 [-0,05; 0,52]

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
Wegen der Verteilungseigenschaften des OSleR-Scores wurde das Modell auf Basis der log-transformierten Werte berechnet. Effektschätzer (bis auf den Standardfehler) wurden re-transformiert.
[1] Standardfehler aus dem Modell mit log-transformierte Zielgröße (nicht re-transformiert).
[2] p-Wert aus dem Modell mit gemischten Effekten (MMRM) mit Behandlung, Visite und Interaktion zwischen Behandlung und Visite als festen Effekten und Patient und Studienzentrum als Zufallseffekten.

GMW: Geometrischer Mittelwert; GSD: Geometrische Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall; LS-GMW: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Geometrischer Mittelwert; LS-GR: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Geometrisches Verhältnis; OSleR: Oxford Sleep Resistance Test; SE: Standardfehler; SGR: Standardisiertes Geometrisches Verhältnis nach Hedges’ g

Die Auswertung der Veränderung des Mittelwertes des OSleR-Scores über den Zeitverlauf gegenüber Baseline auf Basis der ITT-Population mittels gemischten Modells mit Messwiederholungen zeigte in der ergänzend dargestellten Studie HAROSA II keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, da das Konfidenzintervall des SGR nach Hedges’ g die Irrelevanzschwelle von 0,2 unterschreitet (SGR: 0,23; 95-%-KI: [–0,05; 0,52]).

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt. Die ergänzenden Studien HAROSA I und HAROSA II werden im Dossier qualitativ nebeneinandergestellt. Zur Herleitung des Zusatznutzens werden diese ergänzenden Betrachtungen nicht herangezogen

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.4 Endpunkt Morbidität: Pichot Fatigue Scale – RCT

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von „Pichot Fatigue Scale“

Studie	Operationalisierung
HAROSA I (ergänzend dargestellt)	Der Fragebogen Pichot Fatigue Scale ist ein Selbsteinstufungsbogen mit insgesamt 24 Items auf drei Subskalen zu jeweils 8 Items, welche die depressive Stimmung, Asthenie-Fatigue und Angstparameter messen. Die Asthenie-Fatigue-Skala, die in den Studien HAROSA I und HAROSA II verwendet wurde, bestand aus 8 Items, für die jeweils auf einer Skala von „0“ (überhaupt nicht) bis „4“ (extrem) bewertet wurde, wie sehr sie auf den Patienten zutreffen. Folgenden Situationen wurden bewertet: 1) Ich fühle einen Mangel an Ausdauer. 2) Alles, was ich tue, erfordert eine große Anstrengung. 3) Ich habe ein Gefühl der Schwäche in bestimmten Teilen meines Körpers. 4) Meine Arme oder Beine sind schwer. 5) Ich fühle mich ohne Grund müde. 6) Ich fühle mich danach, mich hinzulegen oder mich auszuruhen. 7) Ich habe Schwierigkeiten, mich zu konzentrieren. 8) Ich fühle mich entmutigt, meine Arme und Beine schmerzen und sind schwer. Höhere Scores deuten auf eine höhere Fatigue hin; Werte von > 22 indizieren übermäßige Fatigue. In den Studien HAROSA I und HAROSA II wurde die Asthenie-Fatigue-Skala der Pichot Fatigue Scale zur Visite am Tag 0 (V2; Baseline) und während des doppelblinden Behandlungszeitraums zur Visite in Woche 12 (V6) angewendet. Für die Hauptanalyse, die den Anteil der Patienten mit einem Pichot Fatigue Scale Score über 22 betrachtet, wurde die Non-Responder Imputation (NRI) für fehlende Werte verwendet. Die dazugehörige Sensitivitätsanalyse basiert auf den beobachteten Fällen (observed cases; OC). Angegeben werden relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Risikodifferenz (RD), jeweils mit 95-%-KI. Ergänzend wird die Veränderung des Pichot Fatigue Scale Scores zu Woche 12 gegenüber Baseline dargestellt. Die Auswertung erfolgte mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung und Pichot Fatigue Scale Score bei Baseline als festen Effekten und Studienzentrum als Zufallseffekt. Für beide Behandlungsgruppen werden der Mittelwert zu Baseline und der Kleinste-Quadrate-Mittelwert (LS-MW) der Veränderung zum Auswertungszeitpunkt gegenüber Baseline angegeben. Die Bewertung erfolgte anhand der LS-MWD und über die SMD (Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges’ g), jeweils mit 95-%-KI. Datenbasis: ITT-Population.

HAROSA II (ergänzend dargestellt)	Die Operationalisierung entsprach der Operationalisierung für HAROSA I.

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 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Pichot Fatigue Scale“ 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
HAROSA I (ergänzend dargestellt)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
HAROSA II (ergänzend dargestellt)	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in der ergänzend dargestellten Studie HAROSA I als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. In die Analyse wurden über 95 % der Patienten der ITT-Population eingeschlossen, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Es lagen ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird daher für die ergänzend dargestellte Studie HAROSA I als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in der ergänzend dargestellten Studie HAROSA II als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population, der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt jedoch unter 95 %. Es lagen ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für die ergänzend dargestellte Studie HAROSA II als hoch eingestuft.

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

HAROSA I (ergänzend dargestellt)

Morbidität: Pichot Fatigue Scale Score – Pichot Fatigue Scale Score > 22

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Pichot Fatigue Scale Score – Pichot Fatigue Scale Score > 22“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: HAROSA I	Pitolisant		Placebo		Pitolisant vs. Placebo			
Zeitpunkt	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Imp. n (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Imp. n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert[1]
Pichot FSS > 22 (OC)								
Woche 12	8/174 (4,60)	0 (0,00)	1/58 (1,72)	0 (0,00)	2,67 [0,34; 21,10]	2,75 [0,33; 22,69]	2,87 [-1,72; 7,47]	0,3467
Pichot FSS > 22 (NRI)								
Woche 12	8/183 (4,37)	9 (4,92)	1/61 (1,64)	3 (4,92)	2,67 [0,34; 21,11]	2,74 [0,33; 22,62]	2,73 [-1,64; 7,10]	0,3471

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
[1] p-Wert aus dem logistischen Regressionsmodell zur Berechnung der Odds Ratio.

FSS: Fatigue Scale Score; Imp.: Imputation; KI: Konfidenzintervall; NRI: Non-Responder Imputation; OC: Beobachtete Fälle (Observed Cases); OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko

Die Hauptanalyse der ergänzend dargestellten Studie HAROSA I betrachtete den Anteil der Patienten mit einem Pichot Fatigue Scale Score von > 22 unter Anwendung der Non-Responder Imputation für fehlende Werte. Während 4,37 % der Patienten in der Pitolisant-Gruppe einen Pichot Fatigue Scale Score von > 22 aufwiesen, waren es in der Placebo-Gruppe 1,64 %. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist statistisch nicht signifikant (RR: 2,67; 95-%-KI: [0,34; 21,11]; p = 0,3471). Die Sensitivitätsanalyse, basierend auf den beobachteten Fällen, ergab ein vergleichbares Ergebnis (RR: 2,67; 95-%-KI: [0,34; 21,10]; p = 0,3467).

Morbidität: Pichot Fatigue Scale Score – Veränderung im Pichot Fatigue Scale Score gegenüber Baseline

Tabelle 4-37: Ergebnisse der ANCOVA-Analysen für den Endpunkt „Pichot Fatigue Scale Score – Veränderung im Pichot Fatigue Scale Score gegenüber Baseline“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: HAROSA I	**Pitolisant**			**Placebo**			**Pitolisant vs. Placebo**	
Zeitpunkt	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**LS-MWD [95-%-KI] p-Wert[1]**	**SMD [95-%-KI]**
Veränderung in der Pichot FSS gegenüber Baseline								
Woche 12	174	13,15 (7,20)	-3,64 (0,38)	58	11,53 (7,31)	-3,36 (0,65)	-0,28 [-1,77; 1,20] 0,7075	-0,06 [-0,35; 0,24]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. [1] p-Wert aus dem ANCOVA-Modell mit Behandlung und Pichot Fatigue Skala bei Baseline als festen Effekten und Studienzentrum als Zufallseffekt.								
FSS: Fatigue Scale Score; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges’ g								

Die ergänzende ANCOVA der ITT-Population der ergänzend dargestellten Studie HAROSA I ergab mit einer Reduktion um 3,64 Punkte in der Pitolisant-Gruppe und 3,36 Punkte in der Placebo-Gruppe keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen (LS-MWD: –0,28; 95-%-KI: [–1,77; 1,20]; p = 0,7075; SMD: –0,06; 95-%-KI: [–0,35; 0,24]).

HAROSA II (ergänzend dargestellt)

Morbidität: Pichot Fatigue Scale Score – Pichot Fatigue Scale Score > 22

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Pichot Fatigue Scale Score – Pichot Fatigue Scale Score > 22“ aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: HAROSA II	Pitolisant		Placebo		Pitolisant vs. Placebo			
Zeitpunkt	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Imp. n (%)**	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Imp. n (%)**	**RR [95-%-KI]**	**OR [95-%-KI]**	**RD [95-%-KI]**	**p-Wert[1]**
Pichot FSS > 22 (OC)								
Woche 12	6/190 (3,16)	0 (0,00)	0/64 (0,00)	0 (0,00)	4,42 [0,25; 77,46]	4,54 [0,25; 81,81]	-3,16 [-5,64; -0,67]	0,3046
Pichot FSS > 22 (NRI)								
Woche 12	6/201 (2,99)	11 (5,47)	0/67 (0,00)	3 (4,48)	4,38 [0,25; 76,67]	4,49 [0,25; 80,74]	-2,99 [-5,34; -0,63]	0,3085

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
[1] p-Wert aus dem logistischen Regressionsmodell zur Berechnung der Odds Ratio.

FSS: Fatigue Scale Score; Imp.: Imputation; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; NRI: Non-Responder Imputation; OC: Beobachtete Fälle (Observed Cases); OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko

Die Hauptanalyse der ergänzend dargestellten Studie HAROSA II betrachtete den Anteil der Patienten mit einem Pichot Fatigue Scale Score von > 22 unter Anwendung der Non-Responder Imputation für fehlende Werte. Während 2,99 % der Patienten in der Pitolisant-Gruppe einen Pichot Fatigue Scale Score von > 22 aufwiesen, waren es in der Placebo-Gruppe 4,48 %. Die beiden Gruppen unterscheiden sich statistisch nicht signifikant voneinander (RR: 4,38; 95-%-KI: [0,25; 76,67]; p = 0,3085). Die Sensitivitätsanalyse, basierend auf den beobachteten Fällen, ergab ein vergleichbares Ergebnis (RR: 4,42; 95-%-KI: [0,25; 77,46]; p = 0,3046).

Morbidität: Pichot Fatigue Scale Score – Veränderung im Pichot Fatigue Scale Score gegenüber Baseline

Tabelle 4-39: Ergebnisse der ANCOVA-Analysen für den Endpunkt „Pichot Fatigue Scale Score – Veränderung im Pichot Fatigue Scale Score gegenüber Baseline“ aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: HAROSA II	**Pitolisant**			**Placebo**			**Pitolisant vs. Placebo**	
Zeitpunkt	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**LS-MWD [95-%-KI] p-Wert[1]**	**SMD [95-%-KI]**
Veränderung in der Pichot FSS gegenüber Baseline								
Woche 12	190	12,81 (6,46)	-3,28 (0,50)	64	11,48 (5,73)	-1,18 (0,73)	-2,09 [-3,56; -0,63] 0,0052	-0,31 [-0,60; -0,03]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. [1] p-Wert aus dem ANCOVA-Modell mit Behandlung und Pichot Fatigue Skala bei Baseline als festen Effekten und Studienzentrum als Zufallseffekt.								
FSS: Fatigue Scale Score; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges’ g								

Die ANCOVA der ITT-Population der ergänzend dargestellten Studie HAROSA II ergab eine Reduktion des Pichot Fatigue Scale Scores um 3,28 Punkte mit Pitolisant und eine Reduktion um 1,18 Punkte mit Placebo. Der Unterschied ist nicht relevant, da die SMD nach Hedges’ g die Irrelevanzschwelle von –0,2 überschritt (LS-MWD: –2,09; 95-%-KI: [–3,56; –0,63]; p = 0,0052; SMD: –0,31; 95-%-KI: [–0,60; –0,03]).

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt. Die ergänzenden Studien HAROSA I und HAROSA II werden im Dossier qualitativ nebeneinandergestellt. Zur Herleitung des Zusatznutzens werden diese ergänzenden Betrachtungen nicht herangezogen

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.5 Endpunkt Morbidität: Clinical Global Impression of Change – RCT

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Clinical Global Impression of Change“

Studie	Operationalisierung
HAROSA I (ergänzend dargestellt)	Der Clinical Global Impression (CGI) ist eine vom Prüfarzt bewertete Skala mit 3 Items, die den Schweregrad einer Erkrankung (Severity; CGI-S), die globale Verbesserung oder Veränderung (Change; CGI-C), und das therapeutische Ansprechen misst. Der CGI-S wird auf einer 7-stufigen Skala bewertet, die von 1 (normal, überhaupt nicht krank) bis 7 (unter den kränksten Patienten) reicht. Die CGI-C-Skalen reichen von 1 (sehr stark verbessert) bis 7 (sehr stark verschlechtert). In der Studie HAROSA I wurde der CGI-S zur ersten Screening-Visite an Tag -14 (V1) und zur Visite an Tag 0 (V2; Baseline) angewendet, die Veränderung der übermäßigen Tagesschläfrigkeit gegenüber Baseline wurde mittels CGI-C während des doppelblinden Behandlungszeitraums zur Visite in Woche 12 (V6) bewertet. Das therapeutische Ansprechen wurde nicht beurteilt. Eine CGI-C-Verbesserung wurde definiert als Bewertung „sehr stark verbessert“, „stark verbessert“ oder „minimal verbessert“. Keine CGI-C-Verbesserung lag vor, wenn die Bewertung „keine Änderung“, „geringfügig verschlechtert“, „stark verschlechtert“ oder „sehr stark verschlechtert“ ausfiel. Für die Hauptanalyse, die den Anteil der Patienten mit CGI-C-Verbesserung betrachtet, wurde die Non-Responder Imputation (NRI) für fehlende Werte verwendet. Die dazugehörige Sensitivitätsanalyse basiert auf den beobachteten Fällen (observed cases; OC). Angegeben werden relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Risikodifferenz (RD), jeweils mit 95-%-KI. Ergänzend wird die Veränderung des CGI-C zu Woche 12 gegenüber dem Baseline-CGI-S dargestellt. Die Auswertung erfolgte mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung als festem Effekt und Studienzentrum als Zufallseffekt. Für beide Behandlungsgruppen werden der Mittelwert zu Baseline und der Kleinste-Quadrate-Mittelwert (LS-MW) der Veränderung zum Auswertungszeitpunkt gegenüber Baseline angegeben. Die Bewertung erfolgte anhand der LS-MWD und über die SMD (Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges’ g), jeweils mit 95-%-KI. Datenbasis: ITT-Population.
HAROSA II (ergänzend dargestellt)	Die Operationalisierung entsprach der Operationalisierung für HAROSA I.

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 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Clinical Global Impression of Change“ 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
HAROSA I (ergänzend dargestellt)	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
HAROSA II (ergänzend dargestellt)	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in den ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren jeweils verblindet. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population, der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt jedoch in beiden Studien unter 95 %. Es lagen jeweils ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für beide Studien als hoch eingestuft.

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

HAROSA I (ergänzend dargestellt)

Morbidität: Clinical Global Impression of Change – CGI-C-Verbesserung

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Clinical Global Impression of Change – CGI-C-Verbesserung“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: HAROSA I	Pitolisant		Placebo		Pitolisant vs. Placebo			
Zeitpunkt	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Imp. n (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Imp. n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert[1]
CGI-C-Verbesserung (OC)								
Woche 12	135/173 (78,03)	0 (0,00)	31/58 (53,45)	0 (0,00)	1,46 [1,13; 1,88]	3,39 [1,73; 6,62]	24,59 [10,27; 38,90]	0,0004

Studie: HAROSA I	Pitolisant		Placebo		Pitolisant vs. Placebo			
Zeitpunkt	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Imp. n (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Imp. n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert[1]
CGI-C-Verbesserung (NRI)								
Woche 12	135/183 (73,77)	10 (5,46)	31/61 (50,82)	3 (4,92)	1,45 [1,12; 1,89]	3,01 [1,58; 5,74]	22,95 [8,81; 37,09]	0,0009
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. [1] p-Wert aus dem logistischen Regressionsmodell zur Berechnung der Odds Ratio.								
CGI-C: Clinical Global Impression of Change; Imp.: Imputation; KI: Konfidenzintervall; NRI: Non-Responder Imputation; OC: Beobachtete Fälle (Observed Cases); OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko								

In der Hauptanalyse der ergänzend dargestellten Studie HAROSA I unter Verwendung der Non-Responder-Imputation für fehlende Werte zeigte, dass mit 73,77 % ein signifikant größerer Anteil der Patienten in der Pitolisant-Gruppe eine Verbesserung im CGI-C erreichte als in der Placebo-Gruppe mit 50,82 % (RR: 1,45; 95-%-KI: [1,12; 1,89]; p = 0,0009). Die Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der beobachteten Fälle bestätigt die Robustheit des Ergebnisses (RR: 1,46; 95-%-KI: [1,13; 1,88]; p = 0,0004).

Morbidität: Clinical Global Impression of Change – Veränderung im CGI-C gegenüber dem CGI-S zu Baseline

Tabelle 4-43: Ergebnisse der ANCOVA-Analysen für den Endpunkt „Clinical Global Impression of Change – Veränderung im CGI-C gegenüber dem CGI-S zu Baseline“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: HAROSA I	Pitolisant			Placebo			Pitolisant vs. Placebo	
Zeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95-%-KI] p-Wert[1]	SMD [95-%-KI]
Veränderung im CGI-C gegenüber dem CGI-S zu Baseline								
Woche 12	173	3,72 (1,02)	2,66 (0,10)	58	3,59 (1,04)	3,29 (0,15)	-0,63 [-0,94; -0,32] < 0,0001	-0,48 [-0,79; -0,18]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Als Baseline-Werte wurden die Werte des CGI-S genutzt. [1] p-Wert aus dem ANCOVA-Modell mit Behandlung als festem Effekt und Studienzentrum als Zufallseffekt.								
CGI-C: Clinical Global Impression of Change; CGI-S: Clinical Global Impression of Severity; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges’ g								

Die ANCOVA zeigte in der ITT-Population der ergänzend dargestellten Studie HAROSA I gemäß LS-MWD einen statistisch signifikanten Unterschied in der Veränderung des CGI-C zu Woche 12 gegenüber dem CGI-S zu Baseline zwischen den Behandlungsgruppen (LS-MWD: –0,63; 95-%-KI: [–0,94; –0,32]; p < 0,0001), das Ergebnis ist jedoch nicht relevant, da die SMD nach Hedges' g die Irrelevanzschwelle von –0,2 überschreitet (SMD: –0,48; 95-%-KI: [–0,79; –0,18]).

HAROSA II (ergänzend dargestellt)

Morbidität: Clinical Global Impression of Change – CGI-C-Verbesserung

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Clinical Global Impression of Change – CGI-C-Verbesserung" aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: HAROSA II	Pitolisant		Placebo		Pitolisant vs. Placebo			
Zeitpunkt	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Imp. n (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Imp. n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert[1]
CGI-C-Verbesserung (OC)								
Woche 12	160/190 (84,21)	0 (0,00)	36/64 (56,25)	0 (0,00)	1,50 [1,19; 1,88]	4,95 [2,47; 9,93]	27,96 [14,68; 41,24]	< 0,0001
CGI-C-Verbesserung (NRI)								
Woche 12	160/201 (79,60)	11 (5,47)	36/67 (53,73)	3 (4,48)	1,48 [1,17; 1,87]	3,90 [2,04; 7,45]	25,87 [12,64; 39,11]	< 0,0001

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
[1] p-Wert aus dem logistischen Regressionsmodell zur Berechnung der Odds Ratio.

CGI-C: Clinical Global Impression of Change; Imp.: Imputation; KI: Konfidenzintervall; NRI: Non-Responder Imputation; OC: Beobachtete Fälle (Observed Cases); OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko

In der Hauptanalyse der ergänzend dargestellten Studie HAROSA II mittels Non-Responder Imputation zeigte mit 79,60 % ein signifikant größerer Anteil der Patienten in der Pitolisant-Gruppe eine Verbesserung gegenüber Placebo mit 53,73 % (RR: 1,48; 95-%-KI: [1,17; 1,87]; p < 0,0001). Die Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der beobachteten Fälle bestätigt die Robustheit des Ergebnisses (RR: 1,50; 95-%-KI: [1,19; 1,88]; p < 0,0001).

Morbidität: Clinical Global Impression of Change – Veränderung im CGI-C gegenüber dem CGI-S zu Baseline

Tabelle 4-45: Ergebnisse der ANCOVA-Analysen für den Endpunkt „Clinical Global Impression of Change – Veränderung im CGI-C gegenüber dem CGI-S zu Baseline“ aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: HAROSA II	**Pitolisant**			**Placebo**			**Pitolisant vs. Placebo**	
Zeitpunkt	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**LS-MWD [95-%-KI] p-Wert[1]**	**SMD [95-%-KI]**
Veränderung im CGI-C gegenüber dem CGI-S zu Baseline								
Woche 12	190	3,56 (0,83)	2,59 (0,11)	64	3,53 (0,82)	3,24 (0,14)	-0,65 [-0,91; -0,40] < 0,0001	-0,47 [-0,76; -0,19]

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
Als Baseline-Werte wurden die Werte des CGI-S genutzt.
[1] p-Wert aus dem ANCOVA-Modell mit Behandlung als festem Effekt und Studienzentrum als Zufallseffekt.

CGI-C: Clinical Global Impression of Change; CGI-S: Clinical Global Impression of Severity; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges’ g

Die ANCOVA des globalen Eindrucks der Verbesserung zeigte in der ITT-Population der ergänzend dargestellten Studie HAROSA II gemäß der LS-MWD einen statistisch signifikanten Unterschied in der Veränderung des CGI-C zu Woche 12 gegenüber dem CGI-S zu Baseline zwischen den Behandlungsgruppen (LS-MWD: –0,65 (95-%-KI: [–0,91; –0,40]; p < 0,0001), das Ergebnis ist jedoch nicht relevant, da die SMD nach Hedges’ g die Irrelevanzschwelle von –0,2 überschreitet (SMD: –0,47; 95-%-KI: [–0,76; –0,19]).

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt. Die ergänzenden Studien HAROSA I und HAROSA II werden im Dossier qualitativ nebeneinandergestellt. Zur Herleitung des Zusatznutzens werden diese ergänzenden Betrachtungen nicht herangezogen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.6 Endpunkt Morbidität: Patient's Global Opinion of Efficacy – RCT

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von „Patient's Global Opinion of Efficacy"

Studie	Operationalisierung
HAROSA I (ergänzend dargestellt)	Die Patient's Global Opinion of Efficacy wird als patientenberichteter Endpunkt erhoben. Diese globale Einschätzung der Wirksamkeit durch den Patienten erfolgte in den Studien HAROSA I und HAROSA II während des doppelblinden Behandlungszeitraums zur Visite in Woche 12 (V6). Die Patienten beurteilten den globalen Effekt ihrer Studienbehandlung, indem sie den Behandlungszeitraum mit ihrer Erkrankung vor Studieneintritt verglichen und auf einer 6-Punkte-Skala bewerteten: o Ausgeprägter Effekt (vollständige oder nahezu vollständige Remission der EDS) o Moderater Effekt (teilweise Remission der EDS) o Minimaler Effekt (leichter Rückgang der EDS, der den Status des Patienten nicht wesentlich veränderte) o Keine Veränderung o Geringfügig verschlechtert (leichter Anstieg der EDS) o Stark verschlechtert (erhebliche Zunahme der EDS) Die Hauptanalyse ist die Analyse der PGOE-Verbesserung, definiert als Bewertung „Ausgeprägter Effekt", „Moderater Effekt" oder „Minimaler Effekt". Keine PGOE-Verbesserung lag vor, wenn die Bewertung „keine Änderung", „geringfügig verschlechtert" oder „stark verschlechtert" ausfiel. Für die Hauptanalyse, die den Anteil der Patienten mit PGOE-Verbesserung betrachtet, wurde die Non-Responder Imputation (NRI) für fehlende Werte verwendet. Die dazugehörige Sensitivitätsanalyse basiert auf den beobachteten Fällen (observed cases; OC). Angegeben werden relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Risikodifferenz (RD), jeweils mit 95-%-KI. Datenbasis: ITT-Population.
HAROSA II (ergänzend dargestellt)	Die Operationalisierung entsprach der Operationalisierung für HAROSA I.

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 „Patient's Global Opinion of Efficacy " 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
HAROSA I (ergänzend dargestellt)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
HAROSA II (ergänzend dargestellt)	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in der ergänzend dargestellten Studie HAROSA I als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. In die Analyse wurden über 95 % der Patienten der ITT-Population eingeschlossen, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Es lagen ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird daher als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in der ergänzend dargestellten Studie HAROSA II als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population, der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt jedoch unter 95 %. Es lagen ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als hoch eingestuft.

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

HAROSA I (ergänzend dargestellt)

Morbidität: Patient's Global Opinion of Efficacy – PGOE-Verbesserung

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Patient's Global Opinion of Efficacy – PGOE-Verbesserung" aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: HAROSA I	Pitolisant		Placebo		Pitolisant vs. Placebo			
Zeitpunkt	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Imp. n (%)**	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Imp. n (%)**	**RR [95-%-KI]**	**OR [95-%-KI]**	**RD [95-%-KI]**	**p-Wert[1]**
PGOE-Verbesserung (OC)								
Woche 12	133/174 (76,44)	0 (0,00)	33/58 (56,90)	0 (0,00)	1,34 [1,06; 1,71]	2,57 [1,34; 4,93]	19,54 [5,25; 33,83]	0,0047
PGOE-Verbesserung (NRI)								
Woche 12	133/183 (72,68)	9 (4,92)	33/61 (54,10)	3 (4,92)	1,34 [1,05; 1,72]	2,39 [1,27; 4,48]	18,58 [4,44; 32,72]	0,0068

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
[1] p-Wert aus dem logistischen Regressionsmodell zur Berechnung der Odds Ratio.

Imp.: Imputation; KI: Konfidenzintervall; NRI: Non-Responder Imputation; OC: Beobachtete Fälle (Observed Cases); OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; PGOE: Patient's Global Opinion of Efficacy; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko

In der ITT-Population der ergänzend dargestellten Studie HAROSA I zeigte unter Pitolisant ein signifikant größerer Anteil der Patienten eine Verbesserung gemäß PGOE: In der Hauptanalyse mittels Non-Responder Imputation hatten 72,68 % der Pitolisant-Patienten eine PGOE-Verbesserung, während es in der Placebo-Gruppe 54,10 % waren (RR: 1,34; 95-%-KI: [1,05; 1,72]; p = 0,0068). Die Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der beobachteten Fälle bestätigt die Robustheit dieses Ergebnisses (RR: 1,34; 95-%-KI: [1,06; 1,71]; p = 0,0047).

HAROSA II (ergänzend dargestellt)

Morbidität: Patient's Global Opinion of Efficacy – PGOE-Verbesserung

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Patient's Global Opinion of Efficacy – PGOE-Verbesserung" aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: HAROSA II	Pitolisant		Placebo		Pitolisant vs. Placebo			
Zeitpunkt	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Imp. n (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Imp. n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert[1]
PGOE-Verbesserung (OC)								
Woche 12	164/190 (86,32)	0 (0,00)	39/64 (60,94)	0 (0,00)	1,42 [1,15; 1,74]	5,47 [2,55; 11,76]	25,38 [12,40; 38,35]	< 0,0001
PGOE-Verbesserung (NRI)								
Woche 12	164/201 (81,59)	11 (5,47)	39/67 (58,21)	3 (4,48)	1,40 [1,13; 1,74]	3,84 [1,95; 7,55]	23,38 [10,36; 36,41]	0,0001

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
[1] p-Wert aus dem logistischen Regressionsmodell zur Berechnung der Odds Ratio.

Imp.: Imputation; KI: Konfidenzintervall; NRI: Non-Responder Imputation; OC: Beobachtete Fälle (Observed Cases); OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; PGOE: Patient's Global Opinion of Efficacy; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko

In der ITT-Population der ergänzend dargestellten Studie HAROSA II zeigte unter Pitolisant ein signifikant größerer Anteil der Patienten eine Verbesserung gemäß PGOE: In der Hauptanalyse mittels Non-Responder Imputation hatten 81,59 % der Pitolisant-Patienten eine PGOE-Verbesserung, während es in der Placebo-Gruppe 58,21 % waren (RR: 1,40; 95-%-KI: [1,13; 1,74]; p = 0,0001). Die Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der beobachteten Fälle bestätigt die Robustheit dieses Ergebnisses (RR: 1,42; 95-%-KI: [1,15; 1,74]; p < 0,0001).

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt. Die ergänzenden Studien HAROSA I und HAROSA II werden im Dossier qualitativ nebeneinandergestellt. Zur Herleitung des Zusatznutzens werden diese ergänzenden Betrachtungen nicht herangezogen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.7 Endpunkt Morbidität: EQ-5D VAS – RCT

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung von „EQ-5D VAS“

Studie	Operationalisierung
HAROSA I (ergänzend dargestellt)	Die VAS des Lebensqualitätsfragebogens EQ-5D wird als patientenberichteter Endpunkt erhoben. Anhand der EQ-5D-VAS bewertet der Patient selbst seinen aktuellen Gesundheitszustand auf einer 100-mm-Skala, deren Enden mit 100 als „bester vorstellbarer Gesundheitszustand“ und 0 als „schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand“ beschriftet sind. In den Studien HAROSA I und HAROSA II wurde die EQ-5D VAS zur Visite am Tag 0 (V2; Baseline) und während des doppelblinden Behandlungszeitraums zur Visite in Woche 12 (V6) angewendet. Die Hauptanalyse betrachtet den Anteil der Patienten mit einer EQ-5D-VAS-Verbesserung um ≥ 7 mm unter Berücksichtigung der Non-Responder Imputation (NRI) bzw. der beobachteten Fälle (observed cases; OC). Die Analyse mit der MCID von 10 mm dient als Sensitivitätsanalyse und wurde ebenfalls für NRI und OC ausgewertet. Ergänzend wird die Veränderung der EQ-5D-VAS gegenüber Baseline dargestellt. Analysiert wurde die mittlere Veränderung zu Woche 12 mit einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung und EQ-5D VAS bei Baseline als festen Effekten und Studienzentrum als Zufallseffekt. Für beide Behandlungsgruppen werden der Mittelwert zur Baseline und der Kleinste-Quadrate-Mittelwert (LS-MW) der Veränderung zum Auswertungszeitpunkt gegenüber Baseline angegeben. Die Bewertung erfolgte anhand der LS-MWD und über die SMD (Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges’ g), jeweils mit 95-%-KI. Datenbasis: ITT-Population.
HAROSA II (ergänzend dargestellt)	Die Operationalisierung entsprach der Operationalisierung für HAROSA I.

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 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „EQ-5D VAS“ 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
HAROSA I (ergänzend dargestellt)	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
HAROSA II (ergänzend dargestellt)	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in den ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren jeweils verblindet. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population, der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt jedoch in beiden Studien unter 95 %. Es lagen jeweils ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für beide Studien als hoch eingestuft.

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

HAROSA I (ergänzend dargestellt)

Morbidität: EQ-5D VAS – EQ-5D VAS-Verbesserung

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS – EQ-5D-VAS-Verbesserung“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: HAROSA I	Pitolisant		Placebo		Pitolisant vs. Placebo			
Zeitpunkt	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Imp. n (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Imp. n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert[1]
EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber Baseline ≥ 7mm (OC)								
Woche 12	73/173 (42,20)	0 (0,00)	23/58 (39,66)	0 (0,00)	0,88 [0,62; 1,25]	1,03 [0,50; 2,10]	-0,92 [-15,51; 13,68]	0,9442

Studie: HAROSA I	Pitolisant		Placebo		Pitolisant vs. Placebo			
Zeitpunkt	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Imp. n (%)**	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Imp. n (%)**	**RR [95-%-KI]**	**OR [95-%-KI]**	**RD [95-%-KI]**	**p-Wert[1]**
EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber Baseline ≥ 7mm (NRI)								
Woche 12	73/183 (39,89)	10 (5,46)	23/61 (37,70)	3 (4,92)	0,88 [0,62; 1,25]	1,03 [0,50; 2,10]	-0,92 [-15,51; 13,68]	0,9442
EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber Baseline ≥ 10 mm (OC)								
Woche 12	63/173 (36,42)	0 (0,00)	21/58 (36,21)	0 (0,00)	0,83 [0,57; 1,20]	0,89 [0,42; 1,86]	-3,52 [-17,26; 10,22]	0,7509
EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber Baseline ≥ 10 mm (NRI)								
Woche 12	63/183 (34,43)	10 (5,46)	21/61 (34,43)	3 (4,92)	0,83 [0,57; 1,20]	0,89 [0,42; 1,86]	-3,52 [-17,26; 10,22]	0,7509

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
[1] p-Wert aus dem logistischen Regressionsmodell zur Berechnung der Odds Ratio.

Imp.: Imputation; KI: Konfidenzintervall; NRI: Non-Responder Imputation; OC: Beobachtete Fälle (Observed Cases); OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; VAS: visuelle Analogskala

In der ITT-Population der ergänzend dargestellten Studie HAROSA I zeigten sich zu Woche 12 keine signifikanten Unterschiede in der Veränderung der EQ-5D VAS gegenüber Baseline zwischen den Behandlungsgruppen. Der Anteil der Patienten mit einer EQ-5D-VAS-Verbesserung um mindestens 7 mm betrug bei Anwendung der Non-Responder Imputation 39,89 % für die Pitolisant-Gruppe, während 37,70 % der Placebo-Gruppe eine Verbesserung um mindestens 7 mm zeigten (RR: 0,88; 95-%-KI: [0,62; 1,25]; p = 0,9442). Unter Berücksichtigung der beobachteten Fälle ergaben sich vergleichbare Ergebnisse (RR: 0,88; 95-%-KI: [0,62; 1,25]; p = 0,9442). Auch die Sensitivitätsanalyse, die eine EQ-5D-VAS-Verbesserung um mindestens 10 mm zu Woche 12 gegenüber Baseline untersuchte, zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (RR: 0,83; 95-%-KI: [0,57; 1,20]; p = 0,7509; Werte jeweils identisch für beobachtete Fälle und Non-Responder Imputation).

Morbidität: EQ-5D VAS – Veränderung der EQ-5D VAS gegenüber Baseline

Tabelle 4-53: Ergebnisse der ANCOVA-Analysen für den Endpunkt „EQ-5D VAS – Veränderung der EQ-5D VAS gegenüber Baseline“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: HAROSA I	**Pitolisant**			**Placebo**			**Pitolisant vs. Placebo**	
Zeitpunkt	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**LS-MWD [95-%-KI] p-Wert[1]**	**SMD [95-%-KI]**
Veränderung der EQ-5D VAS gegenüber Baseline								
Woche 12	173	70,69 (15,77)	4,09 (1,42)	58	72,38 (16,61)	2,81 (2,01)	1,28 [-2,67; 5,22] 0,5245	0,07 [-0,23; 0,37]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. [1] p-Wert aus dem ANCOVA-Modell mit Behandlung und EQ5D-VAS bei Baseline als festen Effekten und Studienzentrum als Zufallseffekt.								
KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges’ g								

Die Veränderung der EQ-5D VAS zu Woche 12 gegenüber Baseline zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen der Pitolisant- und der Placebo-Gruppe der ergänzend dargestellten Studie HAROSA I. In der Pitolisant-Gruppe zeigte sich eine Veränderung um 4,09 mm (LS-MW) gegenüber Baseline, in der Placebo-Gruppe um 2,81 mm. Die LS-MWD der ANCOVA liegt bei 1,28 (95-%-KI: [–2,67; 5,22]; p = 0,5245), die SMD nach Hedges’ g bei 0,07 (95-%-KI: [–0,23; 0,37]).

HAROSA II (ergänzend dargestellt)

Morbidität: EQ-5D VAS – EQ-5D VAS-Verbesserung

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS – EQ-5D VAS-Verbesserung“ aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: HAROSA II	Pitolisant		Placebo		Pitolisant vs. Placebo			
Zeitpunkt	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Imp. n (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Imp. n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert[1]
EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber Baseline ≥ 7mm (OC)								
Woche 12	88/189 (46,56)	0 (0,00)	18/64 (28,13)	0 (0,00)	1,38 [0,91; 2,10]	2,16 [1,04; 4,47]	10,70 [-2,04; 23,44]	0,0379
EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber Baseline ≥ 7mm (NRI)								
Woche 12	88/201 (43,78)	12 (5,97)	18/67 (26,87)	3 (4,48)	1,38 [0,91; 2,10]	2,16 [1,04; 4,47]	10,70 [-2,04; 23,44]	0,0379
EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber Baseline ≥ 10mm (OC)								
Woche 12	81/189 (42,86)	0 (0,00)	14/64 (21,88)	0 (0,00)	1,55 [0,95; 2,55]	2,84 [1,28; 6,30]	11,77 [-0,83; 24,37]	0,0103
EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber Baseline ≥ 10mm (NRI)								
Woche 12	81/201 (40,30)	12 (5,97)	14/67 (20,90)	3 (4,48)	1,55 [0,95; 2,55]	2,84 [1,28; 6,30]	11,77 [-0,83; 24,37]	0,0103

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
[1] p-Wert aus dem logistischen Regressionsmodell zur Berechnung der Odds Ratio.

Imp.: Imputation; KI: Konfidenzintervall; NRI: Non-Responder Imputation; OC: Beobachtete Fälle (Observed Cases); OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; VAS: visuelle Analogskala

In der ITT-Population der ergänzend dargestellten Studie HAROSA II zeigten sich zu Woche 12 keine signifikanten Unterschiede in der Veränderung der EQ-5D VAS gegenüber Baseline zwischen den Behandlungsgruppen. Der Anteil der Patienten mit einer EQ-5D-VAS-Verbesserung um mindestens 7 mm betrug bei Anwendung der Non-Responder Imputation 43,78 % für die Pitolisant-Gruppe, während 26,87 % der Placebo-Gruppe eine Verbesserung zeigten. Da das 95-%-KI des RR den Wert von 1 überdeckt, ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR: 1,38; 95-%-KI: [0,91; 2,10]; p = 0,0379). Unter Berücksichtigung der beobachteten Fälle ergab sich ein vergleichbares Ergebnis (RR: 1,38; 95-%-KI: [0,91; 2,10]; p = 0,0379). Auch die Sensitivitätsanalyse, die eine EQ-5D-VAS-Verbesserung um mindestens 10 mm gegenüber Baseline untersuchte, zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, da das 95-%-KI des RR den Wert von 1 überdeckt (RR: 1,55; 95-%-KI: [0,95; 2,55]; p = 0,0103; Werte jeweils identisch für beobachtete Fälle und Non-Responder Imputation).

Morbidität: EQ-5D VAS – Veränderung der EQ-5D VAS gegenüber Baseline

Tabelle 4-55: Ergebnisse der ANCOVA-Analysen für den Endpunkt „EQ-5D VAS – Veränderung der EQ-5D VAS gegenüber Baseline“ aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: HAROSA II	**Pitolisant**			**Placebo**			**Pitolisant vs. Placebo**	
Zeitpunkt	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**LS-MWD [95-%-KI] p-Wert[1]**	**SMD [95-%-KI]**
Veränderung im EQ-5D VAS gegenüber Baseline								
Woche 12	189	67,75 (17,64)	5,17 (1,45)	64	71,45 (16,54)	1,91 (1,89)	3,25 [-0,12; 6,63] 0,0589	0,17 [-0,11; 0,46]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. [1] p-Wert aus dem ANCOVA-Modell mit Behandlung und EQ5D-VAS bei Baseline als festen Effekten und Studienzentrum als Zufallseffekt.								
KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges’ g								

Die Veränderung der EQ-5D VAS zu Woche 12 gegenüber Baseline zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen der Pitolisant- und der Placebo-Gruppe der ergänzend dargestellten Studie HAROSA II. In der Pitolisant-Gruppe zeigte sich eine Veränderung um 5,17 mm (LS-MW) gegenüber Baseline, in der Placebo-Gruppe um 1,91 mm. Die LS-MWD der ANCOVA liegt bei 3,25 (95-%-KI: [–0,12; 6,63]; p = 0,0589), die SMD nach Hedges’ g bei 0,17 (95-%-KI: [–0,11; 0,46]).

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt. Die ergänzenden Studien HAROSA I und HAROSA II werden im Dossier qualitativ nebeneinandergestellt. Zur Herleitung des Zusatznutzens werden diese ergänzenden Betrachtungen nicht herangezogen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.8 Endpunkt Morbidität: Schlaftagebuch – RCT

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung von „Schlaftagebuch“

Studie	Operationalisierung
HAROSA I (ergänzend dargestellt)	Anhand des Schlaftagebuchs wird die subjektive Bewertung der EDS durch den Patienten erfasst. In den Studien HAROSA I und HAROSA II wurde das Patientenschlaftagebuch vom Patienten an drei aufeinanderfolgenden Tagen in der Woche vor jeder Visite ab Tag 0 (V2) in digitalem Format mit Hilfe eines Interaktiven Voice Response (IVR)-Systems ausgefüllt. Zwei ausgehende Erinnerungsanrufe wurden durch das IVR-System um 7:30 Uhr und 20:30 Uhr am ersten Tag gesendet, an dem das System erwartete, dass der Patient einen Schlaffragebogen ausfüllt. Der Schlaffragebogen musste zwischen 17:00 Uhr und 23:00 Uhr ausgefüllt werden. Patienten konnten das IVR-System verweigern und stattdessen die Papierform nutzen. In diesem Fall wurde empfohlen, dass der Patient für die gesamte Studiendauer bei dieser Art der Erfassung bleibt. Nach Abschluss der Beurteilungstelefonate beantworteten die Patienten die folgenden Fragen: 1) Um welche Uhrzeit sind Sie letzte Nacht schlafen gegangen? (= SDR3) 2) Um welche Uhrzeit sind Sie letzte Nacht schätzungsweise eingeschlafen? 3) Wie viele Erwachungsepisoden erlebten Sie während der letzten Nacht? 4) Was war die Gesamtdauer dieser Erwachungsepisoden während der letzten Nacht? 5) Um welche Uhrzeit sind Sie heute Morgen aufgewacht? 6) Um welche Uhrzeit sind Sie heute Morgen aufgestanden? (= SDR1) 7) Wie viele Schlaf- und Schläfrigkeitsepisoden erlebten Sie während des heutigen Tages? (= SDR2) 8) Was war die Gesamtdauer Ihres Schlafs und Ihrer Schläfrigkeit während des heutigen Tages? (= SDR4) Aus den Daten wurden folgende Variablen für jeden Zeitraum zwischen zwei aufeinanderfolgenden Visiten berechnet: • **Mittlere tägliche Dauer der Schlaflosigkeit (SDWD)**, definiert als mittlere Dauer der Schlaflosigkeit von Tag 1 und Tag 2 (Dauer der Schlaflosigkeit für Tag i = SDR3 von Tag i+1 – SDR1 von Tag i) • **Mittlere tägliche Dauer der Wachheit (SDAD)**, definiert als mittlere Dauer der Wachheit von Tag 1 und Tag 2 (Dauer der Wachheit für Tag i = SDR3 von Tag i+1 – SDR1 von Tag i – SDR4 von Tag i) • **Mittlere tägliche Anzahl von Schlafepisoden (SDNS)**, definiert als Mittelwert von SDR2 für die Tage 1, 2 und 3 • **Mittlere tägliche Dauer von Schlafepisoden (SDDS)**, definiert als Mittelwert von

	SDR4 für die Tage 1, 2, und 3 Die Hauptanalyse ist die Veränderung der Variablen SDWD, SDAD, SDNS und SDDS gegenüber Baseline. Dargestellt werden jeweils die Ergebnisse der Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung und dem Wert des Endpunkts bei Baseline als festen Effekten und Studienzentrum als Zufallseffekt. Es wird für beide Behandlungsgruppen jeweils der Mittelwert zur Baseline und der Kleinste-Quadrate-Mittelwert (LS-MW) der Veränderung zum Auswertungszeitpunkt gegenüber Baseline für die Zeiträume Baseline bis Woche 2, Woche 2 bis Woche 3, Woche 3 bis Woche 7 und Woche 7 bis Woche 12 angegeben. Die Bewertung erfolgte anhand der LS-MWD und über die SMD (Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g), jeweils mit 95-%-KI. Ergänzend dargestellt werden die Ergebnisse eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) mit Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und Wert der Beobachtung bei Baseline als festen Effekten und Patient und Studienzentrum als Zufallseffekten. Es wird für beide Behandlungsgruppen jeweils der Mittelwert zur Baseline und der Kleinste-Quadrate-Mittelwert (LS-MW) der Veränderung des Mittelwertes über den Zeitverlauf angegeben. Die Bewertung erfolgte anhand der LS-MWD und über die SMD (Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g), jeweils mit 95-%-KI. Datenbasis: ITT-Population.
HAROSA II (ergänzend dargestellt)	Die Operationalisierung entsprach der Operationalisierung für HAROSA I.

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 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schlaftagebuch“ 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
HAROSA I (ergänzend dargestellt)	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
HAROSA II (ergänzend dargestellt)	niedrig	ja	nein	ja	Ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in den ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren jeweils verblindet. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population, der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt jedoch in beiden Studien unter 95 %. Es lagen jeweils ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für beide Studien als hoch eingestuft.

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

HAROSA I (ergänzend dargestellt)

Morbidität: Schlaftagebuch – Veränderung der Beobachtungen aus dem Schlaftagebuch gegenüber Baseline

Tabelle 4-58: Ergebnisse der ANCOVA-Analysen für den Endpunkt „Schlaftagebuch – Veränderung der Beobachtungen aus dem Schlaftagebuch gegenüber Baseline“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: HAROSA I	Pitolisant			Placebo			Pitolisant vs. Placebo	
Zeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95-%-KI] p-Wert[1]	SMD [95-%-KI]
Veränderung im SDWD gegenüber Baseline								
Baseline bis Woche 2	119	15,90 (1,00)	0,11 (0,11)	44	15,77 (1,08)	-0,04 (0,14)	0,15 [-0,10; 0,41] 0,2420	0,14 [-0,21; 0,49]
Woche 2 bis Woche 3	118	15,91 (1,00)	0,05 (0,11)	43	15,82 (1,05)	-0,25 (0,15)	0,30 [0,01; 0,60] 0,0445	0,26 [-0,09; 0,61]
Woche 3 bis Woche 7	117	15,94 (1,03)	-0,03 (0,11)	42	15,77 (1,11)	0,04 (0,15)	-0,07 [-0,38; 0,24] 0,6698	-0,06 [-0,41; 0,29]
Woche 7 bis Woche 12	116	15,95 (1,03)	0,02 (0,13)	42	15,80 (1,09)	0,02 (0,17)	-0,00 [-0,33; 0,32] 0,9940	-0,00 [-0,35; 0,35]
Veränderung im SDAD gegenüber Baseline								
Baseline bis Woche 2	117	14,32 (1,82)	0,50 (0,22)	44	14,33 (1,82)	-0,18 (0,29)	0,69 [0,12; 1,25] 0,0185	0,30 [-0,04; 0,65]
Woche 2 bis Woche 3	116	14,33 (1,82)	0,47 (0,25)	43	14,34 (1,84)	0,06 (0,31)	0,41 [-0,15; 0,96] 0,1471	0,16 [-0,19; 0,51]
Woche 3 bis Woche 7	112	14,35 (1,89)	0,50 (0,23)	42	14,30 (1,86)	0,53 (0,28)	-0,03 [-0,54; 0,48] 0,9136	-0,01 [-0,37; 0,34]
Woche 7 bis Woche 12	112	14,35 (1,89)	0,62 (0,21)	42	14,36 (1,83)	0,68 (0,26)	-0,06 [-0,50; 0,38] 0,7941	-0,03 [-0,38; 0,33]
Veränderung im SDNS gegenüber Baseline								
Baseline bis Woche 2	128	3,25 (1,73)	-0,58 (0,46)	45	2,97 (2,25)	-0,43 (0,48)	-0,15 [-0,56; 0,26] 0,4786	-0,03 [-0,37; 0,31]
Woche 2 bis Woche 3	124	3,18 (1,69)	-1,67 (0,14)	45	2,97 (2,25)	-1,38 (0,19)	-0,29 [-0,68; 0,10] 0,1456	-0,19 [-0,53; 0,15]
Woche 3 bis Woche 7	120	3,26 (1,70)	-1,55 (0,16)	43	2,78 (1,67)	-1,34 (0,19)	-0,21 [-0,55; 0,13] 0,2270	-0,13 [-0,48; 0,22]

Studie: HAROSA I	Pitolisant			Placebo			Pitolisant vs. Placebo	
Zeitpunkt	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**LS-MWD [95-%-KI] p-Wert[1]**	**SMD [95-%-KI]**
Woche 7 bis Woche 12	120	3,24 (1,71)	-1,85 (0,13)	44	2,75 (1,67)	-1,50 (0,18)	-0,35 [-0,73; 0,02] 0,0604	-0,25 [-0,60; 0,10]
Veränderung im SDDS gegenüber Baseline								
Baseline bis Woche 2	127	97,43 (84,18)	-8,06 (18,52)	45	84,99 (73,73)	25,11 (20,97)	-33,16 [-62,19; -4,13] 0,0255	-0,17 [-0,51; 0,17]
Woche 2 bis Woche 3	123	96,70 (83,00)	-20,93 (13,87)	45	84,99 (73,73)	-13,36 (15,86)	-7,58 [-31,72; 16,57] 0,5363	-0,05 [-0,39; 0,29]
Woche 3 bis Woche 7	119	96,20 (83,10)	-23,72 (13,99)	43	86,65 (75,01)	-25,22 (15,43)	1,50 [-18,76; 21,77] 0,8835	0,01 [-0,34; 0,36]
Woche 7 bis Woche 12	119	96,61 (83,17)	-34,47 (10,13)	44	86,04 (74,24)	-37,80 (11,47)	3,32 [-13,38; 20,03] 0,6945	0,03 [-0,31; 0,38]

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
[1] p-Wert aus dem ANCOVA-Modell mit Behandlung und dem Wert des Endpunkts bei Baseline als festen Effekten und Studienzentrum als Zufallseffekt.

KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SDAD: Mittlere tägliche Dauer der Wachheit (Stunden); SDDS: Mittlere tägliche Dauer von Schlafepisoden (Minuten); SDNS: Mittlere tägliche Anzahl von Schlafepisoden; SDWD: Mittlere tägliche Dauer der Schlaflosigkeit (Stunden); SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g

In der ITT-Population der ergänzend dargestellten Studie HAROSA I ergab die ANCOVA für keinen der ausgewerteten Zeiträume (Baseline bis Woche 2, Woche 2 bis Woche 3, Woche 3 bis Woche 7, Woche 7 bis Woche 12) relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Dies traf auf alle untersuchten Kategorien zu: die mittlere tägliche Schlaflosigkeit (SDWD), die mittlere tägliche Dauer der Wachheit (SDAD), die mittlere tägliche Anzahl von Schlafepisoden (SDNS) und die mittlere tägliche Dauer von Schlafepisoden (SDDS), da jeweils die Irrelevanzschwelle des Konfidenzintervalls der SMD nach Hedges' g überschritten wurde.

Der zeitliche Verlauf der Veränderung der Beobachtungen aus dem Schlaftagebuch gegenüber Baseline ist in Abbildung 4-8 (SDWD), Abbildung 4-9 (SDAD), Abbildung 4-10 (SDNS) und Abbildung 4-11 (SDDS) dargestellt.

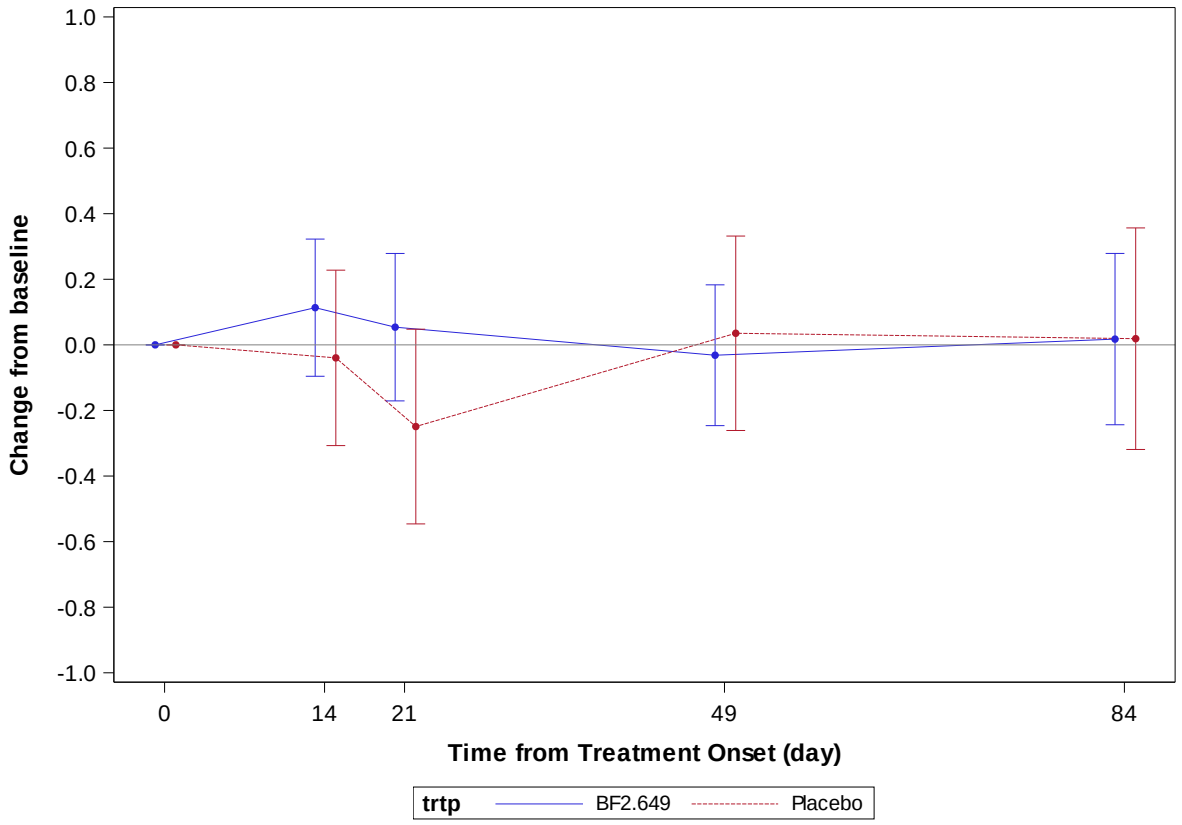


Abbildung 4-8: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für "Schlaftagebuch – Veränderung im SDWD gegenüber Baseline" aus der Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. BF2.649: Pitolisant; trtp: Planned Teatment.

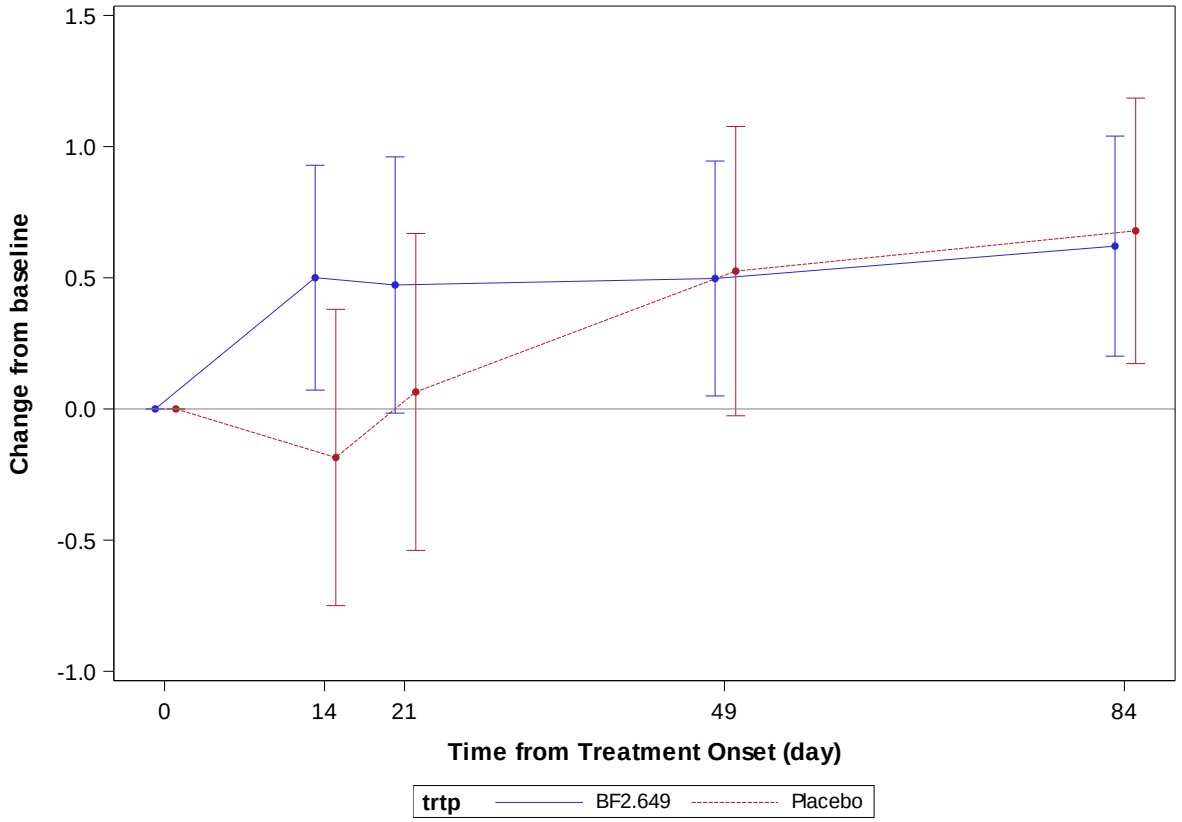


Abbildung 4-9: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für "Schlaftagebuch – Veränderung im SDAD gegenüber Baseline" aus der Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. BF2.649: Pitolisant; trtp: Planned Treatment.

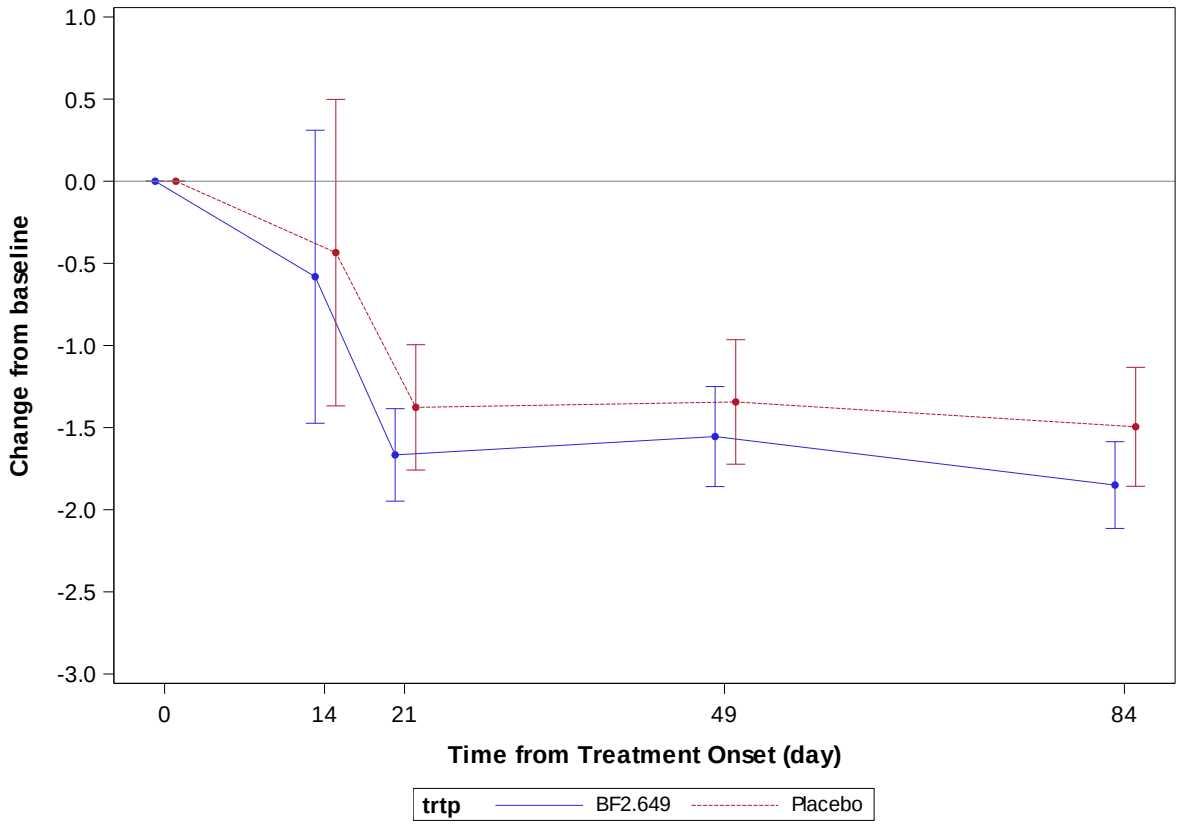


Abbildung 4-10: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für "Schlaftagebuch – Veränderung im SDNS gegenüber Baseline" aus der Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. BF2.649: Pitolisant; trtp: Planned Treatment.

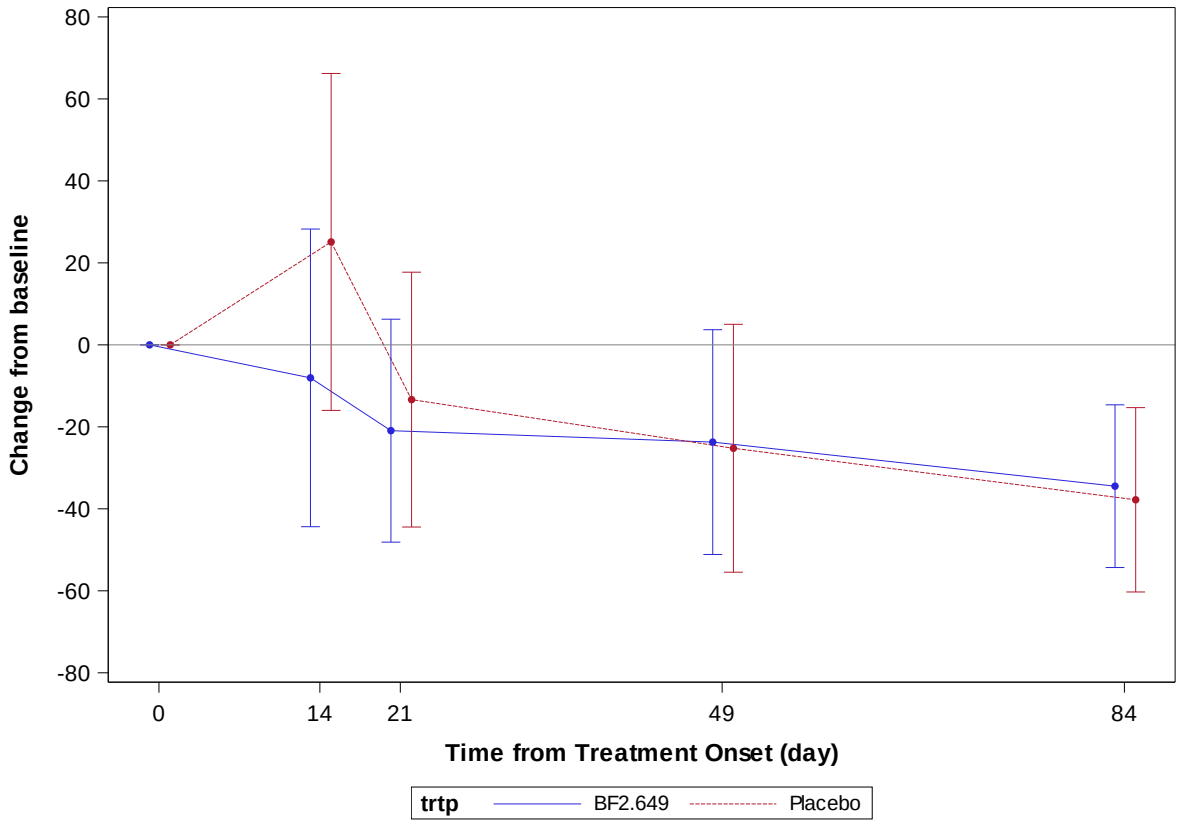


Abbildung 4-11: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für "Schlaftagebuch – Veränderung im SDDS gegenüber Baseline" aus der Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. BF2.649: Pitolisant; trtp: Planned Treatment.

Tabelle 4-59: Ergebnisse der MMRM-Analysen für den Endpunkt „Schlaftagebuch – Veränderung der Beobachtungen aus dem Schlaftagebuch gegenüber Baseline“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: HAROSA I	**Pitolisant**			**Placebo**			**Pitolisant vs. Placebo**	
Zeitpunkt	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**LS-MWD [95-%-KI] p-Wert[1]**	**SMD [95-%-KI]**
Veränderung im SDWD gegenüber Baseline								
Mittelwert über Zeitverlauf	119	15,90 (1,00)	0,04 (0,09)	44	15,77 (1,08)	-0,06 (0,11)	0,10 [-0,11; 0,31] 0,3366	0,12 [-0,23; 0,46]
Veränderung im SDAD gegenüber Baseline								
Mittelwert über Zeitverlauf	117	14,32 (1,82)	0,48 (0,20)	44	14,33 (1,82)	0,17 (0,24)	0,30 [-0,08; 0,69] 0,1239	0,15 [-0,20; 0,50]
Veränderung im SDNS gegenüber Baseline								
Mittelwert über Zeitverlauf	128	3,25 (1,73)	-1,43 (0,13)	45	2,97 (2,25)	-1,25 (0,17)	-0,18 [-0,51; 0,14] 0,2674	-0,13 [-0,47; 0,21]
Veränderung im SDDS gegenüber Baseline								
Mittelwert über Zeitverlauf	127	97,43 (84,18)	-19,23 (12,10)	45	84,99 (73,73)	-8,90 (13,29)	-10,33 [-26,95; 6,28] 0,2211	-0,08 [-0,42; 0,26]

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
[1] p-Wert aus dem Modell mit gemischten Effekten (MMRM) mit Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und Wert der Beobachtung bei Baseline als festen Effekten und Patient und Studienzentrum als Zufallseffekten.

KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SDAD: Mittlere tägliche Dauer der Wachheit (Stunden); SDDS: Mittlere tägliche Dauer von Schlafepisoden (Minuten); SDNS: Mittlere tägliche Anzahl von Schlafepisoden; SDWD: Mittlere tägliche Dauer der Schlaflosigkeit (Stunden); SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges’ g

Die Auswertung der Veränderung der Beobachtungen aus dem Schlaftagebuch gegenüber Baseline mittels gemischten Modells mit Messwiederholungen anhand des Mittelwertes über den Zeitverlauf erfolgte in der ergänzend dargestellten Studie HAROSA I auf Basis der ITT-Population. In keiner der analysierten Kategorien (SDWD, SDAD, SDNS, SDDS) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

HAROSA II (ergänzend dargestellt)

Morbidität: Schlaftagebuch – Veränderung der Beobachtungen aus dem Schlaftagebuch gegenüber Baseline

Tabelle 4-60: Ergebnisse der ANCOVA-Analysen für den Endpunkt „Schlaftagebuch – Veränderung der Beobachtungen aus dem Schlaftagebuch gegenüber Baseline“ aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: HAROSA II	Pitolisant			Placebo			Pitolisant vs. Placebo	
Zeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95-%-KI] p-Wert[1]	SMD [95-%-KI]
Veränderung im SDWD gegenüber Baseline								
Baseline bis Woche 2	173	15,72 (1,21)	0,16 (0,09)	59	15,90 (1,22)	0,19 (0,13)	-0,04 [-0,30; 0,23] 0,7843	-0,03 [-0,33; 0,26]
Woche 2 bis Woche 3	171	15,71 (1,20)	0,16 (0,09)	60	15,96 (1,29)	0,33 (0,14)	-0,17 [-0,47; 0,13] 0,2661	-0,14 [-0,44; 0,15]
Woche 3 bis Woche 7	169	15,69 (1,20)	0,18 (0,09)	60	15,96 (1,29)	0,29 (0,14)	-0,11 [-0,40; 0,17] 0,4334	-0,10 [-0,39; 0,20]
Woche 7 bis Woche 12	166	15,71 (1,20)	0,20 (0,09)	59	15,94 (1,29)	0,29 (0,13)	-0,09 [-0,37; 0,19] 0,5099	-0,08 [-0,38; 0,22]
Veränderung im SDAD gegenüber Baseline								
Baseline bis Woche 2	171	14,02 (1,96)	0,70 (0,19)	59	14,43 (1,82)	0,66 (0,22)	0,04 [-0,32; 0,40] 0,8347	0,02 [-0,28; 0,31]
Woche 2 bis Woche 3	169	14,01 (1,96)	0,91 (0,17)	59	14,46 (1,81)	0,99 (0,22)	-0,08 [-0,46; 0,31] 0,6855	-0,04 [-0,33; 0,26]
Woche 3 bis Woche 7	164	14,02 (1,95)	1,01 (0,17)	59	14,40 (1,79)	0,87 (0,21)	0,13 [-0,22; 0,48] 0,4614	0,06 [-0,23; 0,36]
Woche 7 bis Woche 12	165	14,05 (1,93)	0,91 (0,14)	59	14,40 (1,79)	0,93 (0,18)	-0,02 [-0,37; 0,32] 0,9050	-0,01 [-0,31; 0,28]
Veränderung im SDNS gegenüber Baseline								
Baseline bis Woche 2	179	3,42 (1,91)	-0,85 (0,16)	61	3,21 (1,97)	-0,76 (0,20)	-0,09 [-0,42; 0,23] 0,5658	-0,05 [-0,34; 0,24]
Woche 2 bis Woche 3	176	3,37 (1,72)	-1,21 (0,14)	61	3,21 (1,97)	-1,05 (0,21)	-0,16 [-0,59; 0,26] 0,4533	-0,09 [-0,38; 0,20]
Woche 3 bis Woche 7	170	3,47 (1,94)	-1,65 (0,15)	60	3,26 (1,94)	-1,32 (0,20)	-0,33 [-0,73; 0,07] 0,1030	-0,18 [-0,48; 0,11]

Studie: HAROSA II	Pitolisant			Placebo			Pitolisant vs. Placebo	
Zeitpunkt	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**LS-MWD [95-%-KI] p-Wert[1]**	**SMD [95-%-KI]**
Woche 7 bis Woche 12	171	3,43 (1,94)	-1,68 (0,15)	60	3,26 (1,94)	-1,32 (0,20)	-0,37 [-0,74; 0,01] 0,0555	-0,20 [-0,49; 0,10]
Veränderung im SDDS gegenüber Baseline								
Baseline bis Woche 2	176	99,65 (88,25)	-33,15 (6,69)	61	86,24 (56,30)	-28,41 (7,85)	-4,74 [-16,79; 7,30] 0,4388	-0,06 [-0,35; 0,23]
Woche 2 bis Woche 3	175	99,87 (88,49)	-38,27 (6,10)	60	85,57 (56,53)	-34,90 (7,40)	-3,37 [-15,54; 8,79] 0,5853	-0,04 [-0,34; 0,25]
Woche 3 bis Woche 7	169	99,83 (89,70)	-46,33 (4,84)	60	87,68 (55,63)	-33,63 (6,09)	-12,70 [-23,40; -1,99] 0,0203	-0,21 [-0,51; 0,08]
Woche 7 bis Woche 12	170	98,97 (88,83)	-45,04 (4,35)	60	87,68 (55,63)	-33,38 (6,10)	-11,66 [-24,07; 0,76] 0,0656	-0,21 [-0,51; 0,08]

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
[1] p-Wert aus dem ANCOVA-Modell mit Behandlung und dem Wert des Endpunkts bei Baseline als festen Effekten und Studienzentrum als Zufallseffekt.

KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SDAD: Mittlere tägliche Dauer der Wachheit (Stunden); SDDS: Mittlere tägliche Dauer von Schlafepisoden (Minuten); SDNS: Mittlere tägliche Anzahl von Schlafepisoden; SDWD: Mittlere tägliche Dauer der Schlaflosigkeit (Stunden); SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g

In der ITT-Population der ergänzend dargestellten Studie HAROSA II ergab die ANCOVA für keinen der ausgewerteten Zeiträume (Baseline bis Woche 2, Woche 2 bis Woche 3, Woche 3 bis Woche 7, Woche 7 bis Woche 12) relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Dies traf auf alle untersuchten Kategorien zu (SDWD, SDAD, SDNS, SDDS), da jeweils die Irrelevanzschwelle des Konfidenzintervalls der SMD nach Hedges' g überschritten wurde.

Der zeitliche Verlauf der Veränderung der Beobachtungen aus dem Schlaftagebuch gegenüber Baseline ist in Abbildung 4-12 (SDWD), Abbildung 4-13 (SDAD), Abbildung 4-14 (SDNS) und Abbildung 4-15 (SDDS) dargestellt.

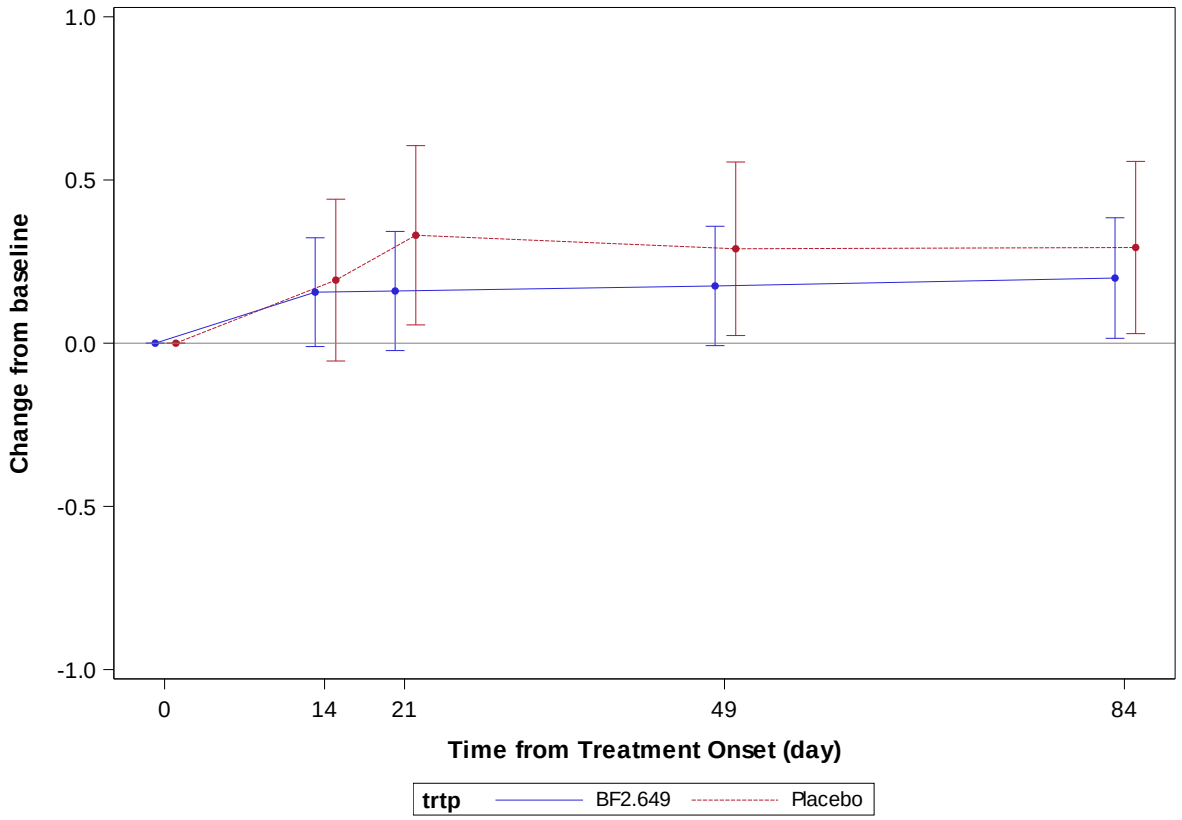


Abbildung 4-12: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für "Schlaftagebuch – Veränderung im SDWD gegenüber Baseline" aus der Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. BF2.649: Pitolisant; trtp: Planned Treatment.

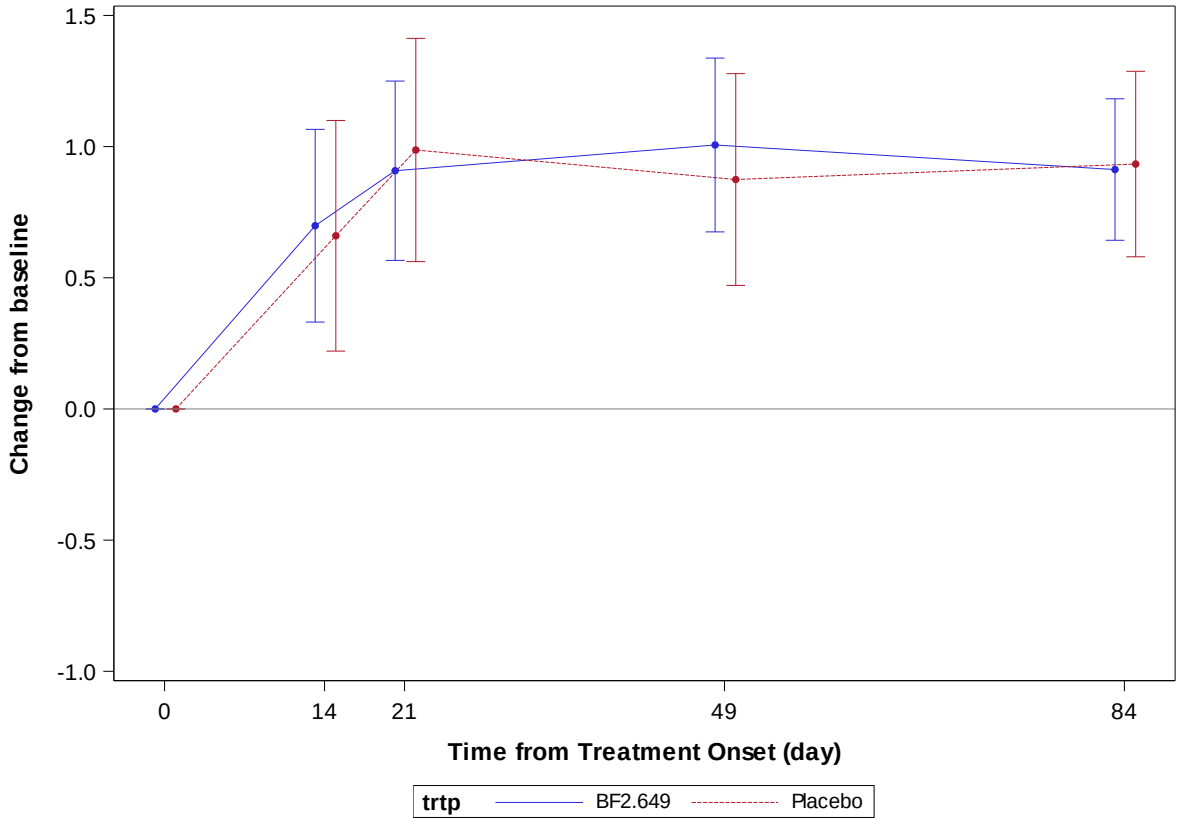


Abbildung 4-13: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für "Schlaftagebuch – Veränderung im SDAD gegenüber Baseline" aus der Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. BF2.649: Pitolisant; trtp: Planned Treatment.

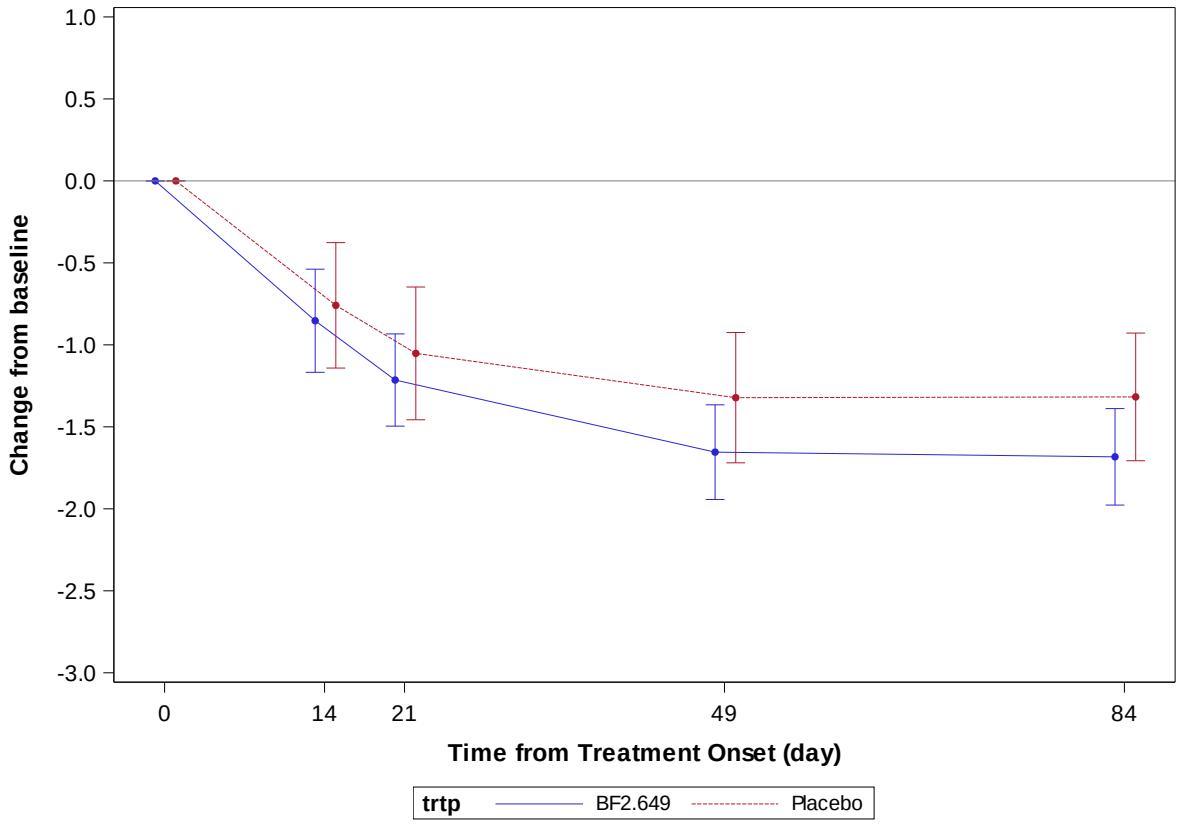


Abbildung 4-14: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für "Schlaftagebuch – Veränderung im SDNS gegenüber Baseline" aus der Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. BF2.649: Pitolisant; trtp: Planned Treatment.

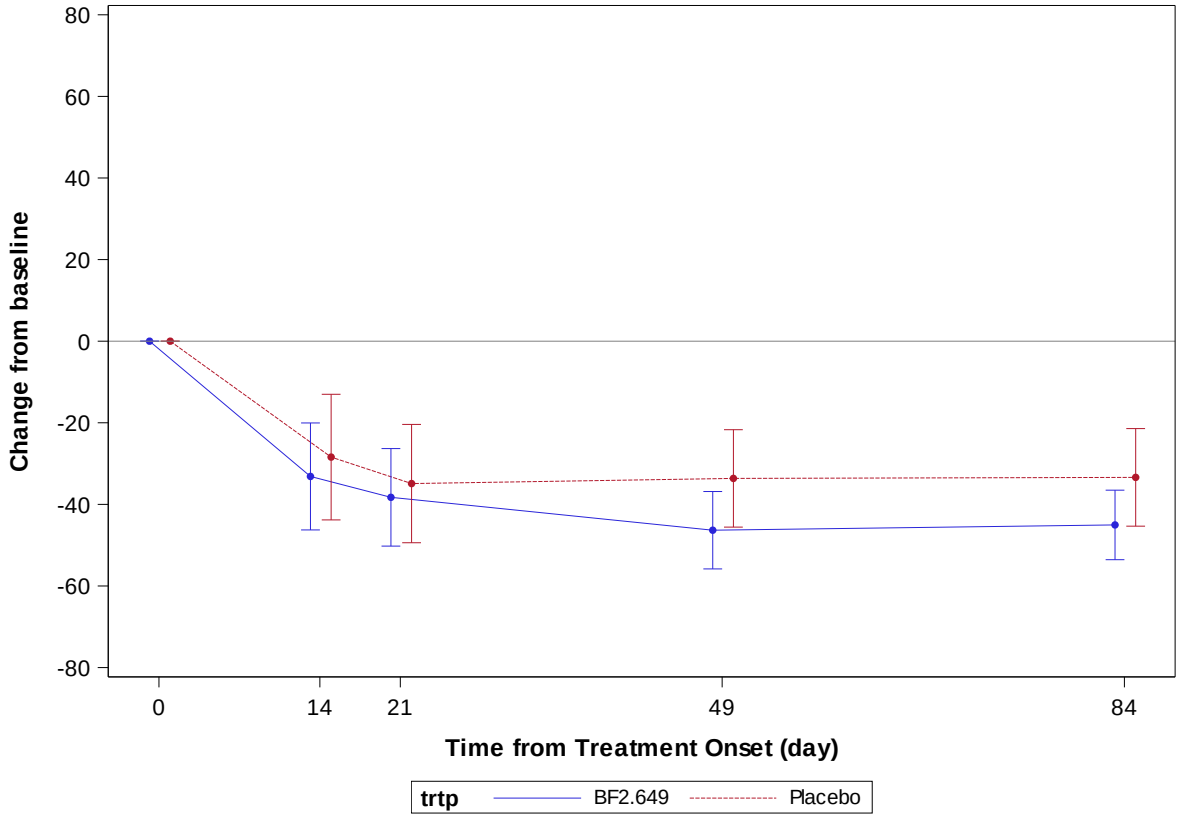


Abbildung 4-15: Darstellung des zeitlichen Verlaufs für "Schlaftagebuch – Veränderung im SDDS gegenüber Baseline" aus der Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel. BF2.649: Pitolisant; trtp: Planned Treatment.

Tabelle 4-61: Ergebnisse der MMRM-Analysen für den Endpunkt „Schlaftagebuch – Veränderung der Beobachtungen aus dem Schlaftagebuch gegenüber Baseline“ aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: HAROSA II	Pitolisant			Placebo			Pitolisant vs. Placebo	
Zeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95-%-KI] p-Wert[1]	SMD [95-%-KI]
Veränderung im SDWD gegenüber Baseline								
Mittelwert über Zeitverlauf	173	15,72 (1,21)	0,17 (0,08)	59	15,90 (1,22)	0,28 (0,11)	-0,11 [-0,32; 0,11] 0,3379	-0,11 [-0,40; 0,19]
Veränderung im SDAD gegenüber Baseline								
Mittelwert über Zeitverlauf	171	14,02 (1,96)	0,85 (0,14)	59	14,43 (1,82)	0,82 (0,16)	0,03 [-0,24; 0,30] 0,8352	0,02 [-0,28; 0,31]

Studie: HAROSA II	Pitolisant			Placebo			Pitolisant vs. Placebo	
Zeitpunkt	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**LS-MWD [95-%-KI] p-Wert[1]**	**SMD [95-%-KI]**
Veränderung im SDNS gegenüber Baseline								
Mittelwert über Zeitverlauf	179	3,42 (1,91)	-1,37 (0,11)	61	3,21 (1,97)	-1,12 (0,15)	-0,25 [-0,55; 0,05] 0,1071	-0,18 [-0,47; 0,11]
Veränderung im SDDS gegenüber Baseline								
Mittelwert über Zeitverlauf	176	99,65 (88,25)	-39,95 (4,00)	61	86,24 (56,30)	-31,44 (4,93)	-8,51 [-16,90; -0,11] 0,0470	-0,17 [-0,46; 0,12]

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
[1] p-Wert aus dem Modell mit gemischten Effekten (MMRM) mit Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und Wert der Beobachtung bei Baseline als festen Effekten und Patient und Studienzentrum als Zufallseffekten.

KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SDAD: Mittlere tägliche Dauer der Wachheit (Stunden); SDDS: Mittlere tägliche Dauer von Schlafepisoden (Minuten); SDNS: Mittlere tägliche Anzahl von Schlafepisoden; SDWD: Mittlere tägliche Dauer der Schlaflosigkeit (Stunden); SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g

Die Auswertung der Veränderung der Beobachtungen aus dem Schlaftagebuch gegenüber Baseline mittels gemischten Modells mit Messwiederholungen anhand des Mittelwertes über den Zeitverlauf erfolgte in der ergänzend dargestellten Studie HAROSA II auf Basis der ITT-Population. In keiner der analysierten Kategorien (SDWD, SDAD, SDNS, SDDS) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Behandlungsgruppen.

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt. Die ergänzenden Studien HAROSA I und HAROSA II werden im Dossier qualitativ nebeneinandergestellt. Zur Herleitung des Zusatznutzens werden diese ergänzenden Betrachtungen nicht herangezogen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.9 Endpunkt Morbidität: Trail Making Test – RCT

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

Tabelle 4-62: Operationalisierung von „Trail Making Test“

Studie	Operationalisierung
HAROSA I (ergänzend dargestellt)	Der Trail Making Test (TMT) ist ein kognitiver Funktionstest bestehend aus den Teilen A und B. In beiden Teilen sind 25 Kreise über ein Blatt Papier verteilt. In Teil A sind die Kreise von 1 bis 25 nummeriert, und der Patient sollte Linien ziehen, um die Zahlen in aufsteigender Reihenfolge zu verbinden. In Teil B enthalten die Kreise Zahlen (1 bis 13) und Buchstaben (A bis L). Wie in Teil A zieht der Patient Linien, um die Kreise in aufsteigender Reihenfolge zu verbinden, aber mit der zusätzlichen Aufgabe, Zahlen und Buchstaben abwechselnd zu verbinden. Der Patient wird angewiesen, die Kreise so schnell wie möglich zu verbinden, ohne den Stift vom Papier zu nehmen. Die für die Bearbeitung der Aufgabe benötigte Zeit wurde erfasst. Unterlief dem Patienten ein Fehler, wurde er sofort darauf hingewiesen und dem Patienten war es erlaubt, den Fehler zu korrigieren. Mögliche Fehler wirkten sich somit nur in der zur Korrektur benötigten Zeit auf die erzielbare Gesamtpunktzahl aus. Die maximal verfügbare Gesamtdauer für beide Teile des Tests lag bei 5 Minuten. Für die Analyse wurde die die Anzahl der Sekunden herangezogen, die benötigt wurden, um Teil A bzw. Teil B des TMT zu bearbeiten. Höhere Werte zeigen eine größere Beeinträchtigung an. Werte über 78 Sekunden für Teil A und 273 Sekunden für Teil B weisen auf eine Beeinträchtigung der kognitiven Funktion hin. In den Studien HAROSA I und HAROSA II wurden die Teile A und B des TMTs zur Visite am Tag 0 (V2; Baseline) und während des doppelblinden Behandlungszeitraums zur Visite in Woche 12 (V6) angewendet. Die Hauptanalyse ist die Veränderung des TMT, Teil A und Teil B, gegenüber Baseline zu Woche 12. Dargestellt werden die Ergebnisse der Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung und dem Wert des Endpunkts bei Baseline als festen Effekten und Studienzentrum als Zufallseffekt. Es werden für jeweils beide Behandlungsgruppen und beide Teile des Tests der Mittelwert zur Baseline und der Kleinste-Quadrate-Mittelwert (LS-MW) der Veränderung zu Woche 12 gegenüber Baseline angegeben. Die Bewertung erfolgte anhand der LS-MWD und über die SMD (Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g), jeweils mit 95-%-KI. Datenbasis: ITT-Population.
HAROSA II (ergänzend dargestellt)	Die Operationalisierung entsprach der Operationalisierung für HAROSA I.

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 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Trail Making Test“ 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
HAROSA I (ergänzend dargestellt)	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
HAROSA II (ergänzend dargestellt)	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in den ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren jeweils verblindet. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population, der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt jedoch in beiden Studien unter 95 %. Es lagen jeweils ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für beide Studien als hoch eingestuft.

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

HAROSA I (ergänzend dargestellt)

Morbidität: Trail Making Test – Veränderung im TMT gegenüber Baseline

Tabelle 4-64: Ergebnisse der ANCOVA-Analysen für den Endpunkt „Trail Making Test – Veränderung im TMT gegenüber Baseline“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: HAROSA I	Pitolisant			Placebo			Pitolisant vs. Placebo	
Zeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95-%-KI] p-Wert[1]	SMD [95-%-KI]
Veränderung im TMT, Teil A, gegenüber Baseline								
Woche 12	172	48,66 (20,32)	-5,90 (0,85)	57	48,77 (24,61)	-6,17 (1,48)	0,26 [-3,10; 3,62] 0,8784	0,02 [-0,28; 0,32]
Veränderung im TMT, Teil B, gegenüber Baseline								
Woche 12	172	100,38 (44,25)	-11,65 (2,45)	57	100,23 (51,84)	-15,36 (4,25)	3,71 [-5,96; 13,37] 0,4505	0,12 [-0,18; 0,42]

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
[1] p-Wert aus dem ANCOVA-Modell mit Behandlung und dem Wert des Endpunkts bei Baseline als festen Effekten und Studienzentrum als Zufallseffekt.

KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges’ g; TMT: Trail Making Test

In der ergänzend dargestellten Studie HAROSA I zeigten sich zu Woche 12 keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Veränderung der Dauer, die zur Erfüllung des TMT benötigt wurde, gegenüber Baseline zwischen den Behandlungsgruppen. Für Teil A liegt die LS-MWD bei 0,26 (95-%-KI: [–3,10; 3,62], p = 0,8784), die SMD beträgt 0,02 (95-%-KI: [–0,28; 0,32]). Für Teil B liegt die LS-MWD bei 3,71 (95-%-KI: [–5,96; 13,37]; p = 0,4505), die SMD beträgt 0,12 (95-%-KI: [–0,18; 0,42]).

HAROSA II (ergänzend dargestellt)

Morbidität: Trail Making Test – Veränderung im TMT gegenüber Baseline

Tabelle 4-65: Ergebnisse der ANCOVA-Analysen für den Endpunkt „Trail Making Test – Veränderung im TMT gegenüber Baseline“ aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: HAROSA II	Pitolisant			Placebo			Pitolisant vs. Placebo	
Zeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95-%-KI] p-Wert[1]	SMD [95-%-KI]
Veränderung im TMT, Teil A, gegenüber Baseline								
Woche 12	188	52,15 (20,93)	-9,06 (1,05)	64	51,17 (22,87)	-7,81 (1,46)	-1,24 [-4,09; 1,60] 0,3893	-0,09 [-0,37; 0,19]
Veränderung im TMT, Teil B, gegenüber Baseline								
Woche 12	188	115,22 (51,52)	-20,24 (3,60)	64	105,19 (42,84)	-18,11 (4,89)	-2,13 [-11,29; 7,04] 0,6479	-0,05 [-0,33; 0,24]

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
[1] p-Wert aus dem ANCOVA-Modell mit Behandlung und dem Wert des Endpunkts bei Baseline als festen Effekten und Studienzentrum als Zufallseffekt.

KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges’ g; TMT: Trail Making Test

In der ergänzend dargestellten Studie HAROSA II zeigten sich zu Woche 12 keine signifikanten Unterschiede in der Veränderung der Dauer, die zur Erfüllung des TMT benötigt wurde, gegenüber Baseline zwischen den Behandlungsgruppen. Für Teil A liegt die LS-MWD bei –1,24 (95-%-KI: [–4,09; 1,60]; p = 0,3893), die SMD beträgt –0,09 (95-%-KI: [–0,37; 0,19]). Für Teil B liegt die LS-MWD bei –2,13 (95-%-KI: [-11,29; 7,04]; p = 0,6479), die SMD beträgt –0,05 (95-%-KI: [–0,33; 0,24]).

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt. Die ergänzenden Studien HAROSA I und HAROSA II werden im Dossier qualitativ nebeneinandergestellt. Zur Herleitung des Zusatznutzens werden diese ergänzenden Betrachtungen nicht herangezogen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der ergänzen dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.10 Endpunkt Morbidität: Leeds Sleep Evaluation Questionnaire – RCT

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung von „Leeds Sleep Evaluation Questionnaire"

Studie	Operationalisierung
HAROSA I (ergänzend dargestellt)	Der Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ) dient der Erfassung von Schlüsselaspekten des Schlafs und des Verhaltens am frühen Morgen. Er enthält 10 Fragen, die sich auf vier aufeinanderfolgende Aspekte des Schlafs beziehen: Leichtigkeit des Einschlafens („Getting to Sleep", GTS, Mittelwert der Items 1, 2 und 3), Schlafqualität („Quality of Sleep", QOS, Mittelwert der Items 4 und 5), Leichtigkeit des Erwachens („Awake following Sleep", AFS, Mittelwert der Items 6 und 7) und Verhalten nach dem Erwachen („Behavior following Wakening", BFW, Mittelwert der Items 8,9 und 10). Eine 10-cm-Linie trennt die extremen Antworten jeder Frage. Jede Frage wird beantwortet, indem eine vertikale Markierung auf der Antwortlinie gesetzt wird. Wenn keine Veränderung erlebt wird, wird die Markierung in der Mitte der Linie gesetzt. Wenn eine Veränderung erlebt wird, gibt die Position der Markierung die Art und das Ausmaß der Veränderung an. Insgesamt weisen höhere Werte auf eine Verbesserung des Schlafs und des Verhaltens am frühen Morgen hin. Es ist zu beachten, dass die GTS-Skala des LSEQ für die Beurteilung der Leichtigkeit des Einschlafens am Abend entwickelt und validiert wurde. Im Kontext der Indikation der Studien HAROSA I und HAROSA II wird davon ausgegangen, dass der Patient die Fragen unter Berücksichtigung aller Schlafepisoden am Tag oder Abend beantwortet. Die Tatsache, dass Patienten über größere Schwierigkeiten beim Einschlafen berichten (d.h. eine Abnahme des Skalenwerts aufweisen), könnte darauf hinweisen, dass sie im Durchschnitt einen positiven Effekt der Behandlung erleben. Es wurde daher beschlossen, eine modifizierte GTS-Skala zu definieren: Modifizierter GTS = 100 – (Durchschnitt der Items 1, 2 und 3) Für die Analyse wurde der LSEQ-Gesamtscore herangezogen, definiert als Mittelwert der 4 Skalen modifizierter GTS, QOS, AFS und BFW. Wenn einer der vier Werte fehlte, fehlt auch der Gesamtscore. In den Studien HAROSA I und HAROSA II wurde der LSEQ zur Visite am Tag 0 (V2; Baseline) und während des doppelblinden Behandlungszeitraums zur Visite in Woche 12 (V6) angewendet. Die Hauptanalyse ist die Veränderung des LSEQ-Gesamtscores gegenüber Baseline zu Woche 12. Ergänzend wird die Veränderung in den Kategorien „Leichtigkeit des Einschlafens", „Leichtigkeit des Einschlafens (modifiziert)", „Schlafqualität", „Leichtigkeit des Erwachens" und „Verhalten nach dem Erwachen" berichtet. Dargestellt werden die Ergebnisse der Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung und dem Wert des Endpunkts bei Baseline als festen Effekten und Studienzentrum als Zufallseffekt. Es werden für beide

	Behandlungsgruppen und alle dargestellten Skalen des Tests der Mittelwert zur Baseline und der Kleinste-Quadrate-Mittelwert (LS-MW) der Veränderung zu Woche 12 gegenüber Baseline angegeben. Die Bewertung erfolgte anhand der LS-MWD und über die SMD (Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g), jeweils mit 95-%-KI. Datenbasis: ITT-Population.
HAROSA II (ergänzend dargestellt)	Die Operationalisierung entsprach der Operationalisierung für HAROSA I.

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 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Leeds Sleep Evaluation Questionnaire" 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
HAROSA I (ergänzend dargestellt)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
HAROSA II (ergänzend dargestellt)	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in der ergänzend dargestellten Studie HAROSA I als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. In die Analyse wurden über 95 % der Patienten der ITT-Population eingeschlossen, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Es lagen ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird daher für die ergänzend dargestellte Studie HAROSA I als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in der ergänzend dargestellten Studie HAROSA II als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Analyse

erfolgte auf Grundlage der ITT-Population, der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt jedoch unter 95 %. Es lagen ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für die ergänzend dargestellte Studie HAROSA II als hoch eingestuft.

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

HAROSA I (ergänzend dargestellt)

Morbidität: Leeds Sleep Evaluation Questionnaire – Veränderung im LSEQ gegenüber Baseline

Tabelle 4-68: Ergebnisse der ANCOVA-Analysen für den Endpunkt „Leeds Sleep Evaluation Questionnaire – Veränderung im LSEQ gegenüber Baseline“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: HAROSA I	Pitolisant			Placebo			Pitolisant vs. Placebo	
Zeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95-%-KI] p-Wert[1]	SMD [95-%-KI]
Veränderung im LSEQ-Gesamtscore gegenüber Baseline								
Woche 12	174	44,83 (11,64)	9,38 (1,19)	58	46,49 (15,93)	9,83 (1,65)	-0,45 [-3,64; 2,74] 0,7801	-0,03 [-0,33; 0,27]
Veränderung im LSEQ 'Leichtigkeit des Einschlafens' gegenüber Baseline								
Woche 12	174	56,62 (17,32)	-8,01 (1,40)	58	54,08 (18,09)	-2,31 (2,22)	-5,70 [-10,50; -0,90] 0,0202	-0,32 [-0,61; -0,02]
Veränderung im LSEQ 'Leichtigkeit des Einschlafens (modifiziert)' gegenüber Baseline								
Woche 12	174	43,38 (17,32)	8,01 (1,40)	58	45,92 (18,09)	2,31 (2,22)	5,70 [0,90; 10,50] 0,0202	0,32 [0,02; 0,61]
Veränderung im LSEQ 'Schlafqualität' gegenüber Baseline								
Woche 12	174	45,84 (19,12)	7,56 (2,02)	58	46,52 (18,50)	13,11 (2,87)	-5,55 [-11,17; 0,07] 0,0530	-0,22 [-0,51; 0,08]
Veränderung im LSEQ 'Leichtigkeit des Erwachens' gegenüber Baseline								
Woche 12	174	46,38 (20,52)	10,27 (1,87)	58	45,70 (22,95)	9,61 (2,74)	0,66 [-4,86; 6,19] 0,8132	0,03 [-0,27; 0,33]

Studie: HAROSA I	Pitolisant			Placebo			Pitolisant vs. Placebo	
Zeitpunkt	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**LS-MWD [95-%-KI] p-Wert[1]**	**SMD [95-%-KI]**
Veränderung im LSEQ 'Verhalten nach dem Erwachen' gegenüber Baseline								
Woche 12	174	43,71 (19,65)	12,54 (1,82)	58	47,80 (23,93)	14,94 (2,61)	-2,40 [-7,63; 2,83] 0,3664	-0,10 [-0,40; 0,19]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. [1] p-Wert aus dem ANCOVA-Modell mit Behandlung und dem Wert des Endpunkts bei Baseline als festen Effekten und Studienzentrum als Zufallseffekt.								
KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwertdifferenz; LSEQ: Leeds Sleep Evaluation Questionnaire; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g								

Die Hauptanalyse des LSEQ mittels ANCOVA ergab in der ergänzend dargestellten Studie HAROSA I unter Pitolisant eine Veränderung des LSEQ-Gesamtscores um 9,38 Punkte (LS-MW) zu Woche 12 gegenüber Baseline. Die Placebo-Gruppe zeigte eine entsprechende Veränderung um 9,83 Punkte. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (LS-MWD: –0,45; 95-%-KI: [-3,64; 2,74]; p = 0,7801; SMD: –0,03; 95-%-KI: [–0,33; 0,27]). In der Sensitivitätsanalyse, welche die fünf Kategorien „Leichtigkeit des Einschlafens", „Leichtigkeit des Einschlafens (modifiziert)", „Schlafqualität", „Leichtigkeit des Erwachens" und „Verhalten nach dem Erwachen" auswertete, zeigten sich ebenfalls keine relevanten Unterschiede in der Veränderung gegenüber Baseline zwischen der Pitolisant- und der Placebogruppe, da die Irrelevanzschwelle jeweils durch das Konfidenzintervall der SMD nach Hedges' g überschritten wurde.

HAROSA II (ergänzend dargestellt)

Morbidität: Leeds Sleep Evaluation Questionnaire – Veränderung im LSEQ gegenüber Baseline

Tabelle 4-69: Ergebnisse der ANCOVA-Analysen für den Endpunkt „Leeds Sleep Evaluation Questionnaire – Veränderung im LSEQ gegenüber Baseline“ aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: HAROSA II	Pitolisant			Placebo			Pitolisant vs. Placebo	
Zeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95-%-KI] p-Wert[1]	SMD [95-%-KI]
Veränderung im LSEQ-Gesamtscore gegenüber Baseline								
Woche 12	190	40,29 (11,87)	14,48 (1,42)	64	42,83 (12,02)	9,91 (1,82)	4,58 [1,42; 7,73] 0,0046	0,25 [-0,04; 0,53]
Veränderung im LSEQ 'Leichtigkeit des Einschlafens' gegenüber Baseline								
Woche 12	190	59,88 (18,98)	-9,16 (1,27)	64	55,39 (17,78)	-5,54 (2,19)	-3,62 [-8,60; 1,37] 0,1548	-0,21 [-0,49; 0,08]
Veränderung im LSEQ 'Leichtigkeit des Einschlafens (modifiziert)' gegenüber Baseline								
Woche 12	190	40,12 (18,98)	9,16 (1,27)	64	44,61 (17,78)	5,54 (2,19)	3,62 [-1,37; 8,60] 0,1548	0,21 [-0,08; 0,49]
Veränderung im LSEQ 'Schlafqualität' im Vergleich gegenüber Baseline								
Woche 12	190	39,45 (20,40)	15,75 (2,25)	64	39,70 (19,36)	11,41 (2,95)	4,34 [-0,95; 9,64] 0,1077	0,15 [-0,14; 0,43]
Veränderung im LSEQ 'Leichtigkeit des Erwachens' gegenüber Baseline								
Woche 12	190	43,06 (22,17)	16,68 (1,97)	64	44,68 (20,97)	12,95 (2,71)	3,73 [-1,48; 8,93] 0,1599	0,14 [-0,14; 0,43]
Veränderung im LSEQ 'Verhalten nach dem Erwachen' gegenüber Baseline								
Woche 12	190	38,53 (17,65)	17,35 (2,18)	64	42,32 (17,86)	11,30 (2,83)	6,05 [1,03; 11,08] 0,0185	0,21 [-0,07; 0,50]

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
[1] p-Wert aus dem ANCOVA-Modell mit Behandlung und dem Wert des Endpunkts bei Baseline als festen Effekten und Studienzentrum als Zufallseffekt.

KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwertdifferenz; LSEQ: Leeds Sleep Evaluation Questionnaire; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges’ g

Die Hauptanalyse des LSEQ mittels ANCOVA ergab in der ergänzend dargestellten Studie HAROSA II unter Pitolisant eine Veränderung des LESQ-Gesamtscores um 14,48 Punkte (LS-MW) zu Woche 12 gegenüber Baseline. Die Placebo-Gruppe zeigte eine entsprechende

Veränderung um 9,91 Punkte. Da die Irrelevanzschwelle durch das Konfidenzintervall der SMD nach Hedges' g überschritten wurde, ergaben sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (SMD: 0,25; 95-%-KI: [–0,04; 0,53]). Auch in der Sensitivitätsanalyse, welche die fünf Kategorien „Leichtigkeit des Einschlafens", „Leichtigkeit des Einschlafens (modifiziert)", „Schlafqualität", „Leichtigkeit des Erwachens" und „Verhalten nach dem Erwachen" auswertete, zeigten sich keine relevanten Unterschiede in der Veränderung gegenüber Baseline zwischen der Pitolisant- und der Placebogruppe.

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt. Die ergänzenden Studien HAROSA I und HAROSA II werden im Dossier qualitativ nebeneinandergestellt. Zur Herleitung des Zusatznutzens werden diese ergänzenden Betrachtungen nicht herangezogen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.11 Endpunkt Morbidität: Beck Depression Inventory – RCT

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung von „Beck Depression Inventory"

Studie	Operationalisierung
HAROSA I (ergänzend dargestellt)	Der Beck Depression Inventory (BDI), ein Multiple-Choice-Selbstbericht, dient zur Messung des Schweregrades einer Depression. Die in den Studien HAROSA I und HAROSA II verwendete Version dieses Fragebogens (BDI-13) besteht aus 13 Items, die sich auf Symptome der Depression wie Hoffnungslosigkeit und Reizbarkeit, Kognitionen wie Schuldgefühle oder das Gefühl, bestraft zu werden, sowie auf körperliche Symptome wie Fatigue, Gewichtsverlust und mangelndes Interesse an Sex beziehen. Für die Analyse wurde der Gesamtscore der 13 Items herangezogen, wobei höhere Werte Symptome einer Depression indizieren (0 – 4: keine oder minimale Depression; 5 – 7: leichte Depression; 8 – 15: moderate Depression, ≥ 16: schwere Depression). In den Studien HAROSA I und HAROSA II wurde der BDI-13 zur Visite an Tag -14 (V1), zur Visite am Tag 0 (V2; Baseline) und während des doppelblinden Behandlungszeitraums zur Visite in Woche 12 (V6) angewendet.

	Die Hauptanalyse ist die Veränderung des BDI-Gesamtscores zu Woche 12 gegenüber Baseline. Dargestellt werden die Ergebnisse der Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung und BDI-Gesamtscore bei Baseline als festen Effekten und Studienzentrum als Zufallseffekt. Es werden für beide Behandlungsgruppen die Mittelwerte zur Baseline und der Kleinste-Quadrate-Mittelwert (LS-MW) der Veränderung zu Woche 12 gegenüber Baseline angegeben. Die Bewertung erfolgte anhand der LS-MWD und über die SMD (Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g), jeweils mit 95-%-KI. Datenbasis: Sicherheitspopulation.
HAROSA II (ergänzend dargestellt)	Die Operationalisierung entsprach der Operationalisierung für HAROSA I.

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 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Beck Depression Inventory" 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
HAROSA I (ergänzend dargestellt)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
HAROSA II (ergänzend dargestellt)	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in der ergänzend dargestellten Studie HAROSA I als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. In die Analyse wurden über 95 % der Patienten der ITT-Population eingeschlossen, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Es lagen ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird daher für die ergänzend dargestellte Studie HAROSA I als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in der ergänzend dargestellten Studie HAROSA II als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population, der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt jedoch unter 95 %. Es lagen ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für die ergänzend dargestellte Studie HAROSA II als hoch eingestuft.

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

HAROSA I (ergänzend dargestellt)

Morbidität: Beck Depression Inventory – Veränderung im BDI-Gesamtscore gegenüber Baseline

Tabelle 4-72: Ergebnisse der ANCOVA-Analysen für den Endpunkt „Beck Depression Inventory – Veränderung im BDI-Gesamtscore gegenüber Baseline“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: HAROSA I	Pitolisant			Placebo			Pitolisant vs. Placebo	
Zeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95-%-KI] p-Wert[1]	SMD [95-%-KI]
Veränderung im BDI-Gesamtscore gegenüber Baseline								
Woche 12	174	4,51 (3,55)	-1,13 (0,17)	58	4,07 (3,39)	-1,31 (0,28)	0,18 [-0,42; 0,78] 0,5592	0,08 [-0,22; 0,38]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population. [1] p-Wert aus dem ANCOVA-Modell mit Behandlung und BDI-Gesamtscore bei Baseline als festen Effekten und Studienzentrum als Zufallseffekt.								
BDI: Beck Depression Inventory; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges’ g								

Die auf Basis der Sicherheitspopulation der ergänzend dargestellten Studie HAROSA I durchgeführte ANCOVA des Beck Depression Inventory ergab zu Woche 12 keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Veränderung des BDI-Gesamtscores gegenüber Baseline zwischen beiden Behandlungsgruppen (LS-MWD: 0,18; 95-%-KI: [–0,42; 0,78]; p = 0,5592; SMD: 0,08; 95-%-KI: [–0,22; 0,38]).

HAROSA II (ergänzend dargestellt)

Morbidität: Beck Depression Inventory – Veränderung im BDI-Gesamtscore gegenüber Baseline

Tabelle 4-73: Ergebnisse der ANCOVA-Analysen für den Endpunkt „Beck Depression Inventory – Veränderung im BDI-Gesamtscore“ gegenüber Baseline aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie: HAROSA II	Pitolisant			Placebo			Pitolisant vs. Placebo	
Zeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95-%-KI] p-Wert[1]	SMD [95-%-KI]
Veränderung im BDI-Gesamtscore gegenüber Baseline								
Woche 12	190	4,74 (3,47)	-0,93 (0,22)	64	4,44 (3,65)	-0,91 (0,34)	-0,02 [-0,74; 0,70] 0,9602	-0,01 [-0,29; 0,28]

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population.
[1] p-Wert aus dem ANCOVA-Modell mit Behandlung und BDI-Gesamtscore bei Baseline als festen Effekten und Studienzentrum als Zufallseffekt.

BDI: Beck Depression Inventory; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges’ g

Die auf Basis der Sicherheitspopulation der ergänzend dargestellten Studie HAROSA II durchgeführte ANCOVA des Beck Depression Inventory zeigte zu Woche 12 keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Veränderung des BDI-Gesamtscores gegenüber Baseline zwischen beiden Behandlungsgruppen (LS-MWD: –0,02; 95-%-KI: [-0,74; 0,70]; p = 0,9602; SMD: –0,01; 95-%-KI: [–0,29; 0,28]).

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt. Die ergänzenden Studien HAROSA I und HAROSA II werden im Dossier qualitativ nebeneinandergestellt. Zur Herleitung des Zusatznutzens werden diese ergänzenden Betrachtungen nicht herangezogen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.12 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-74: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“

Studie	Operationalisierung
HAROSA I (ergänzend dargestellt)	Keine Daten verfügbar.
HAROSA II (ergänzend dargestellt)	Keine Daten verfügbar.

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 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, da keine Daten verfügbar.

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

Keine Daten verfügbar.

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

Keine Daten verfügbar.

4.3.1.3.1.13 Endpunkt Verträglichkeit – RCT

Tabelle 4-76: Operationalisierung von „Verträglichkeit“

Studie	Operationalisierung
HAROSA I (ergänzend dargestellt)	Alle unerwünschten Ereignisse (UE) wurden als während der Behandlung auftretende UE (treatment-emergent adverse events, TEAE) erfasst, also als UE, die bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten. Der Beobachtungszeitraum für UE erstreckte sich bis einen Monat nach der letzten Visite (Visite 7 bei Patienten, die nicht in den Open-Label-Extension-Zeitraum eintraten). Bei Patienten, die der Fortsetzung im Open-Label-Extension-Zeitraum zustimmten, wurden TEAEs, die mindestens einen Tag nach Visite 6 begannen (oder deren Schwere sich danach verschlechterte), dem Open-Label-Extension-Zeitraum zugeordnet. Für die Analysen wurden alle UE während des doppelblinden Behandlungszeitraums betrachtet. Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA, Version 20.0. Der Schweregrad der UE wurde als „mild“, „moderat“ oder „schwer“ erfasst: • Mild: Wahrnehmung von Anzeichen und Symptomen, aber keine Beeinträchtigung der üblichen Aktivität. Die Symptome erfordern keine Therapie oder medizinische Beurteilung; Anzeichen und Symptome sind vorübergehend. • Moderat: Ereignis ausreichend, um die übliche Aktivität zu beeinträchtigen (störend). Werden normalerweise durch einfache therapeutische Maßnahmen verbessert. • Schwer: Unfähigkeit, zu arbeiten oder gewohnte Aktivitäten auszuführen (inakzeptabel). Erfordert gewöhnlich systemische medikamentöse Therapie oder andere Behandlung. Die UE werden wie folgt dargestellt: • Überblick über die Hauptkategorien der UE (Jegliche UE; schwerwiegende UE; schwere UE; UE, die zum Therapieabbruch führten) • UE von speziellem Interesse (UESI; jeweils insgesamt, schwer, schwerwiegend) • Jegliche UE nach SOC und PT gemäß MedDRA-Kodierung • Schwerwiegende UE nach SOC und PT gemäß MedDRA-Kodierung • Schwere UE nach SOC und PT gemäß MedDRA-Kodierung

	• UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT gemäß MedDRA-Kodierung • UE nach höchstem Schweregrad Es wird jeweils Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis dargestellt. Angegeben werden Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95-%-Konfidenzintervall (KI). Datenbasis: Sicherheitspopulation.
HAROSA II (ergänzend dargestellt)	Die Operationalisierung entsprach der Operationalisierung für HAROSA I.

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 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Verträglichkeit“ 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
HAROSA I (ergänzend dargestellt)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
HAROSA II (ergänzend dargestellt)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde jeweils durch einen verblindeten Endpunkterheber erhoben. Die Analysen wurden auf Basis der Sicherheitspopulation durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da mehr als 95 % der randomisierten Patienten in die Analyse der Gesamtpopulation eingingen. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial daher für beide Studien auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

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

HAROSA I (ergänzend dargestellt)

Überblick

Tabelle 4-78: Ergebnisse für die Endpunkte „Verträglichkeit – Überblick“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: HAROSA I	Pitolisant	Placebo	Pitolisant vs. Placebo			
Endpunkt	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95-%-KI]**	**OR [95-%-KI]**	**RD [95-%-KI]**	**p-Wert[1]**
Jegliche UE	86/183 (46,99)	20/61 (32,79)	1,43 [0,97; 2,12]	1,82 [0,99; 3,34]	14,21 [0,38; 28,03]	0,0542
Schwerwiegende UE	2/183 (1,09)	0/61 (0,00)	1,68 [0,08; 34,62]	1,69 [0,08; 35,78]	1,09 [-0,41; 2,60]	0,7348
Schwere UE	12/183 (6,56)	1/61 (1,64)	4,00 [0,53; 30,13]	4,21 [0,54; 33,07]	4,92 [0,12; 9,72]	0,1716
UE, die zum Therapieabbruch führten	4/183 (2,19)	2/61 (3,28)	0,67 [0,13; 3,55]	0,66 [0,12; 3,69]	-1,09 [-6,04; 3,85]	0,6354
UESI: Schlaflosigkeit	18/183 (9,84)	2/61 (3,28)	3,00 [0,72; 12,56]	3,22 [0,72; 14,29]	6,56 [0,35; 12,77]	0,1244
UESI: Schmerzen Oberbauch	2/183 (1,09)	1/61 (1,64)	0,67 [0,06; 7,22]	0,66 [0,06; 7,44]	-0,55 [-4,07; 2,98]	0,7390
UESI: abdominale Beschwerden	2/183 (1,09)	0/61 (0,00)	1,68 [0,08; 34,62]	1,69 [0,08; 35,78]	1,09 [-0,41; 2,60]	0,7348
UESI: gastroesophagealer Reflux	2/183 (1,09)	0/61 (0,00)	1,68 [0,08; 34,62]	1,69 [0,08; 35,78]	1,09 [-0,41; 2,60]	0,7348
UESI: Angst	2/183 (1,09)	0/61 (0,00)	1,68 [0,08; 34,62]	1,69 [0,08; 35,78]	1,09 [-0,41; 2,60]	0,7348
UESI: Elektrokardiogramm QT verlängert	0/183 (0,00)	1/61 (1,64)	0,11 [0,00; 2,72]	0,11 [0,00; 2,73]	-1,64 [-4,83; 1,55]	0,1781
UESI: Gewicht erhöht	1/183 (0,55)	0/61 (0,00)	1,01 [0,04; 24,49]	1,01 [0,04; 25,14]	0,55 [-0,52; 1,61]	0,9947
Schwere UESI: Schlaflosigkeit	1/183 (0,55)	0/61 (0,00)	1,01 [0,04; 24,49]	1,01 [0,04; 25,14]	0,55 [-0,52; 1,61]	0,9947

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation.
[1] p-Wert aus dem logistischen Regressionsmodell zur Berechnung der Relativen Risiken

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

In der Sicherheitspopulation der ergänzend dargestellten Studie HAROSA I traten unerwünschter Ereignisse (UE) bei 46,99 % der Patienten in der Pitolisant-Gruppe und 32,79 % der Patienten in der Placebo-Gruppe auf. Schwerwiegende UE ereigneten sich bei zwei Patienten (1,09 %) in der Pitolisant-Gruppe. Mit Placebo traten keine schwerwiegenden UE auf. Schwere UE ereigneten sich bei 6,56 % der Patienten in der Pitolisant-Gruppe und 1,64 % der Patienten in der Placebo-Gruppe. UE führten bei vier Patienten (2,19 %) mit Pitolisant und bei zwei Patienten (3,28 %) mit Placebo zum Therapieabbruch. Es bestehen keine statistisch

signifikanten Unterschiede im Anteil der Patienten mit jeglichen UE, schwerwiegenden UE, schweren UE und UE, die zum Therapieabbruch führten, zwischen der Pitolisant-Gruppe und der Placebo-Gruppe.

Das häufigste UESI in der Sicherheitspopulation der ergänzend dargestellten Studie HAROSA I war **Schlaflosigkeit**. Es ereignete sich bei 9,84 % der Patienten in der Pitolisant-Gruppe und 3,28 % der Patienten in der Placebo-Gruppe. Das UESI **Schmerzen Oberbauch** trat bei zwei Patienten (1,09 %) mit Pitolisant und bei einem Patienten (1,64 %) mit Placebo auf. Die UESI **abdominale Beschwerden**, **gastroesophagealer Reflux** und **Angst** ereigneten sich jeweils bei zwei Patienten (1,09 %) der Pitolisant-Gruppe und nicht in der Placebo-Gruppe. Das UESI **Elektrokardiogramm QT verlängert** trat bei einem Patienten (1,64 %) in der Placebo-Gruppe und nicht in der Pitolisant-Gruppe auf. Das UESI **Gewicht erhöht** ereignete sich bei einem Patienten (0,55 %) der Pitolisant-Gruppe und nicht in der Placebo-Gruppe. Als einziges schweres UESI trat **Schlaflosigkeit** bei einem Patienten (0,55 %) mit Pitolisant und nicht mit Placebo auf. Schwerwiegende UESI ereigneten sich in der ergänzend dargestellten Studie HAROSA I nicht. Die beschriebenen Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich der UESI sind alle nicht statistisch signifikant.

Jegliches UE nach SOC/PT

Tabelle 4-79: Ergebnisse für die Endpunkte „Verträglichkeit – Jegliche UE nach SOC/PT“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: HAROSA I	Pitolisant	Placebo	Pitolisant vs. Placebo			
SOC PT	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert[1]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	21/183 (11,48)	6/61 (9,84)	1,17 [0,49; 2,76]	1,19 [0,46; 3,10]	1,64 [-7,15; 10,42]	0,7240
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	27/183 (14,75)	7/61 (11,48)	1,29 [0,59; 2,80]	1,34 [0,55; 3,24]	3,28 [-6,23; 12,79]	0,5230
Nasopharyngitis	5/183 (2,73)	5/61 (8,20)	0,33 [0,10; 1,11]	0,31 [0,09; 1,13]	-5,46 [-12,74; 1,81]	0,0756
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	18/183 (9,84)	1/61 (1,64)	6,00 [0,82; 44,01]	6,55 [0,86; 50,10]	8,20 [2,83; 13,56]	0,0704
Erkrankungen des Nervensystems	35/183 (19,13)	9/61 (14,75)	1,30 [0,66; 2,54]	1,37 [0,62; 3,03]	4,37 [-6,20; 14,94]	0,4431
Kopfschmerz	27/183 (14,75)	7/61 (11,48)	1,29 [0,59; 2,80]	1,34 [0,55; 3,24]	3,28 [-6,23; 12,79]	0,5230
Psychiatrische Erkrankungen	23/183 (12,57)	3/61 (4,92)	2,56 [0,79; 8,22]	2,78 [0,80; 9,60]	7,65 [0,40; 14,90]	0,1062
Schlaflosigkeit	18/183 (9,84)	2/61 (3,28)	3,00 [0,72; 12,56]	3,22 [0,72; 14,29]	6,56 [0,35; 12,77]	0,1244
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7/183 (3,83)	3/61 (4,92)	0,78 [0,21; 2,91]	0,77 [0,19; 3,07]	-1,09 [-7,19; 5,00]	0,7100

Studie: HAROSA I	Pitolisant	Placebo	Pitolisant vs. Placebo			
SOC PT	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert[1]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 20.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. [1] p-Wert aus dem logistischen Regressionsmodell zur Berechnung der Relativen Risiken						
KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; PT: MedDRA Preferred Term; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; SOC: MedDRA System Organ Class						

In Tabelle 4-79 sind jegliche UE nach SOC/PT dargestellt, die sich in der Sicherheitspopulation der ergänzend dargestellten Studie HAROSA I bei mindestens 10 % der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe oder bei mindestens 10 Patienten und 1 % der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe ereigneten.

UE der SOC **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** traten bei 11,48 % der Patienten in der Pitolisant-Gruppe und 9,84 % der Patienten in der Placebo-Gruppe auf. UE der SOC **Infektionen und parasitaere Erkrankungen** ereigneten sich bei 14,75 % der Patienten in der Pitolisant-Gruppe und 11,48 % der Patienten in der Placebo-Gruppe. UE des zu dieser SOC gehörigen PT **Nasopharyngitis** traten bei 2,73 % der Patienten mit Pitolisant und bei 8,20 % der Patienten mit Placebo auf. UE der SOC **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** ereigneten sich bei 9,84 % der Patienten in der Pitolisant-Gruppe und 1,64 % der Patienten in der Placebo-Gruppe. UE der SOC **Erkrankungen des Nervensystems** traten bei 19,13 % der Patienten in der Pitolisant-Gruppe und 14,75 % der Patienten in der Placebo-Gruppe auf. UE des zu dieser SOC gehörigen PT **Kopfschmerz** ereigneten sich bei 14,75 % der Patienten mit Pitolisant und bei 11,48 % der Patienten mit Placebo. UE der SOC **Psychiatrische Erkrankungen** traten bei 12,57 % der Patienten in der Pitolisant-Gruppe und 4,92 % der Patienten in der Placebo-Gruppe auf. UE des zu dieser SOC gehörigen PT **Schlaflosigkeit** ereigneten sich bei 9,84 % der Patienten mit Pitolisant und bei 3,28 % der Patienten mit Placebo. UE der SOC **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** traten bei 3,83 % der Patienten in der Pitolisant-Gruppe und 4,92 % der Patienten in der Placebo-Gruppe auf.

Die beschriebenen Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich jeglicher UE nach SOC/PT sind alle nicht statistisch signifikant.

Schwerwiegende UE nach SOC/PT

Schwerwiegende UE nach SOC/PT mit einer Inzidenz von mindestens 5 % in mindestens einer Behandlungsgruppe oder von mindestens 10 Patienten und 1 % in mindestens einer Behandlungsgruppe ereigneten sich in der Sicherheitspopulation der ergänzend dargestellten Studie HAROSA I nicht.

Schwere UE nach SOC/PT

Schwere UE nach SOC/PT mit einer Inzidenz von mindestens 5 % in mindestens einer Behandlungsgruppe oder von mindestens 10 Patienten und 1 % in mindestens einer Behandlungsgruppe traten in der Sicherheitspopulation der ergänzend dargestellten Studie HAROSA I nicht auf.

UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC/PT

Tabelle 4-80: Ergebnisse für die Endpunkte „Verträglichkeit – UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC/PT“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: HAROSA I	Pitolisant	Placebo
SOC PT	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3/183 (1,64)	0/61 (0,00)
Mundgeruch	1/183 (0,55)	0/61 (0,00)
Mundtrockenheit	1/183 (0,55)	0/61 (0,00)
Uebelkeit	1/183 (0,55)	0/61 (0,00)
Untersuchungen	0/183 (0,00)	1/61 (1,64)
Elektrokardiogramm QT verlaengert	0/183 (0,00)	1/61 (1,64)
Erkrankungen des Nervensystems	3/183 (1,64)	1/61 (1,64)
Schwindelgefuehl	1/183 (0,55)	0/61 (0,00)
oro-mandibulaere Dystonie	0/183 (0,00)	1/61 (1,64)
Somnolenz	1/183 (0,55)	0/61 (0,00)
Tremor	1/183 (0,55)	0/61 (0,00)
Psychiatrische Erkrankungen	1/183 (0,55)	0/61 (0,00)
Schlaflosigkeit	1/183 (0,55)	0/61 (0,00)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1/183 (0,55)	0/61 (0,00)
Hyperhidrosis	1/183 (0,55)	0/61 (0,00)

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation.
Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 20.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.
[1] p-Wert aus dem logistischen Regressionsmodell zur Berechnung der Relativen Risiken

Studie: HAROSA I	Pitolisant	Placebo
SOC **PT**	**Pat. mit Ereignis** **n/N (%)**	**Pat. mit Ereignis** **n/N (%)**
KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; PT: MedDRA Preferred Term; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; SOC: MedDRA System Organ Class		

In der Sicherheitspopulation der ergänzend dargestellten Studie HAROSA I führten UE der SOC **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** bei drei Patienten (1,64 %) der Pitolisant-Gruppe zum Therapieabbruch. Dabei handelte es sich um UE der PT **Mundgeruch**, **Mundtrockenheit** und **Uebelkeit**. UE des PT **QT verlaengert** innerhalb der der SOC **Untersuchungen** führten bei einem Patienten (1,64 %) der Placebo-Gruppe zum Therapieabbruch. UE der SOC **Erkrankungen des Nervensystems** führten bei drei Patienten (1,64 %) mit Pitolisant und einem Patienten (1,64 %) mit Placebo zum Therapieabbruch. In der Pitolisant-Gruppe handelte es sich dabei um UE der PT **Schwindelgefuehl**, **Somnolenz** und **Tremor**; in der Placebo-Gruppe um UE des PT **oro-mandibulaere Dystonie**. Außerdem führten UE des PT **Schlaflosigkeit** innerhalb der SOC **Psychiatrische Erkrankungen** und UE des PT **Hyperhidrosis** innerhalb der der SOC **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes** jeweils bei einem Patienten (0,55 %) der Pitolisant-Gruppe zum Therapieabbruch.

UE nach höchstem Schweregrad

Tabelle 4-81: Ergebnisse für die Endpunkte „Verträglichkeit – UE nach höchstem Schweregrad“ aus Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: HAROSA I	Pitolisant	Placebo
Endpunkt	**Pat. mit Ereignis** **n/N (%)**	**Pat. mit Ereignis** **n/N (%)**
Mild	29/183 (15,85)	10/61 (16,39)
Moderat	45/183 (24,59)	9/61 (14,75)
Schwer	12/183 (6,56)	1/61 (1,64)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation.		
Pat.: Patienten		

In der Sicherheitspopulation der ergänzend dargestellten Studie HAROSA I traten in der Pitolisant-Gruppe bei 15,85 % der Patienten UE von maximal mildem Schweregrad, bei 24,59 % der Patienten UE von maximal moderatem Schweregrad und bei 6,56 % der Patienten UE von maximal schwerem Schweregrad auf. In der Placebo-Gruppe ereigneten sich bei 16,39 % der Patienten UE von maximal mildem Schweregrad, bei 14,75 % der Patienten UE von maximal moderatem Schweregrad und bei 1,64 % der Patienten UE von maximal schwerem Schweregrad.

HAROSA II (ergänzend dargestellt)

Überblick

Tabelle 4-82: Ergebnisse für die Endpunkte „Verträglichkeit – Überblick“, aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: HAROSA II	Pitolisant	Placebo	Pitolisant vs. Placebo			
Endpunkt	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95-%-KI]**	**OR [95-%-KI]**	**RD [95-%-KI]**	**p-Wert[1]**
Jegliche UE	59/200 (29,50)	17/67 (25,37)	1,16 [0,73; 1,85]	1,23 [0,66; 2,31]	4,13 [-8,06; 16,31]	0,5175
Schwerwiegende UE	2/200 (1,00)	0/67 (0,00)	1,69 [0,08; 34,80]	1,70 [0,08; 35,86]	1,00 [-0,38; 2,38]	0,7329
Schwere UE	5/200 (2,50)	2/67 (2,99)	0,84 [0,17; 4,22]	0,83 [0,16; 4,40]	-0,49 [-5,10; 4,13]	0,8299
UE, die zum Therapieabbruch führten	3/200 (1,50)	2/67 (2,99)	0,50 [0,09; 2,94]	0,49 [0,08; 3,03]	-1,49 [-5,89; 2,92]	0,4465
UESI: Schlaflosigkeit	11/200 (5,50)	2/67 (2,99)	1,84 [0,42; 8,10]	1,89 [0,41; 8,76]	2,51 [-2,64; 7,67]	0,4151
UESI: Einschlafstörung	1/200 (0,50)	0/67 (0,00)	1,01 [0,04; 24,62]	1,02 [0,04; 25,21]	0,50 [-0,48; 1,48]	0,9927
UESI: Schmerzen Oberbauch	1/200 (0,50)	0/67 (0,00)	1,01 [0,04; 24,62]	1,02 [0,04; 25,21]	0,50 [-0,48; 1,48]	0,9927
UESI: gastroesophagealer Reflux	1/200 (0,50)	0/67 (0,00)	1,01 [0,04; 24,62]	1,02 [0,04; 25,21]	0,50 [-0,48; 1,48]	0,9927
UESI: Angst	2/200 (1,00)	0/67 (0,00)	1,69 [0,08; 34,80]	1,70 [0,08; 35,86]	1,00 [-0,38; 2,38]	0,7329
UESI: Elektrokardiogramm QT verlängert	2/200 (1,00)	0/67 (0,00)	1,69 [0,08; 34,80]	1,70 [0,08; 35,86]	1,00 [-0,38; 2,38]	0,7329
UESI: Depression	0/200 (0,00)	1/67 (1,49)	0,11 [0,00; 2,74]	0,11 [0,00; 2,75]	-1,49 [-4,40; 1,41]	0,1791
UESI: Dyspepsie	0/200 (0,00)	1/67 (1,49)	0,11 [0,00; 2,74]	0,11 [0,00; 2,75]	-1,49 [-4,40; 1,41]	0,1791
Schwere UESI: Schlaflosigkeit	1/200 (0,50)	1/67 (1,49)	0,34 [0,02; 5,28]	0,33 [0,02; 5,38]	-0,99 [-4,06; 2,07]	0,4375
Schwerwiegendes UESI: Elektrokardiogramm QT verlängert	1/200 (0,50)	0/67 (0,00)	1,01 [0,04; 24,62]	1,02 [0,04; 25,21]	0,50 [-0,48; 1,48]	0,9927
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. [1] p-Wert aus dem logistischen Regressionsmodell zur Berechnung der Relativen Risiken						
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse						

In der Sicherheitspopulation der ergänzend dargestellten Studie HAROSA II traten unerwünschter Ereignisse (UE) bei 29,50 % der Patienten in der Pitolisant-Gruppe und 25,37 % der Patienten in der Placebo-Gruppe auf. Schwerwiegende UE ereigneten sich bei zwei Patienten (1,00 %) der Pitolisant-Gruppe. Mit Placebo traten keine schwerwiegenden UE auf. Schwere UE ereigneten sich bei fünf Patienten (2,50 %) der Pitolisant-Gruppe und zwei Patienten (2,99 %) der Placebo-Gruppe. UE führten bei drei Patienten (1,50 %) mit Pitolisant

und zwei Patienten (2,99 %) mit Placebo zum Therapieabbruch. Es bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede im Anteil der Patienten mit jeglichen UE, schwerwiegenden UE, schweren UE und UE, die zum Therapieabbruch führten, zwischen der Pitolisant-Gruppe und der Placebo-Gruppe.

Das häufigste UESI in der Sicherheitspopulation der ergänzend dargestellten Studie HAROSA II war **Schlaflosigkeit**. Es ereignete sich bei 5,50 % der Patienten in der Pitolisant-Gruppe und 2,99 % der Patienten in der Placebo-Gruppe. Die UESI **Einschlafstörung**, **Schmerzen Oberbauch** und **gastroesophagealer Reflux** traten jeweils bei einem Patienten (0,50 %) mit Pitolisant auf und ereigneten sich bei Patienten mit Placebo nicht. Die UESI **Angst** und **Elektrokardiogramm QT verlängert** traten jeweils bei zwei Patienten (1,00 %) in der Pitolisant-Gruppe und nicht in der Placebo-Gruppe auf. Die UESI **Depression** und **Dyspepsie** ereigneten sich jeweils bei einem Patienten (1,49 %) in der Placebo-Gruppe und nicht in der Pitolisant-Gruppe. Als einziges schweres UESI trat **Schlaflosigkeit** bei einem Patienten mit Pitolisant (0,50 %) und einem Patienten mit Placebo (1,49 %) auf. Das einzige schwerwiegende UESI **Elektrokardiogramm QT verlängert** ereigneten sich bei einem Patienten (0,50 %) in der Pitolisant-Gruppe und nicht in der Placebo-Gruppe. Die beschriebenen Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich der UESI sind alle nicht statistisch signifikant.

Jegliche UE nach SOC/PT

Tabelle 4-83: Ergebnisse für die Endpunkte „Verträglichkeit – Jegliche UE nach SOC/PT“ aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: HAROSA II	Pitolisant	Placebo	Pitolisant vs. Placebo			
SOC PT	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert[1]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11/200 (5,50)	4/67 (5,97)	0,92 [0,30; 2,80]	0,92 [0,28; 2,98]	-0,47 [-6,96; 6,02]	0,8850
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	8/200 (4,00)	4/67 (5,97)	0,67 [0,21; 2,15]	0,66 [0,19; 2,25]	-1,97 [-8,26; 4,32]	0,5033
Erkrankungen des Nervensystems	19/200 (9,50)	8/67 (11,94)	0,80 [0,37; 1,73]	0,77 [0,32; 1,86]	-2,44 [-11,20; 6,32]	0,5672
Kopfschmerz	17/200 (8,50)	8/67 (11,94)	0,71 [0,32; 1,57]	0,69 [0,28; 1,67]	-3,44 [-12,11; 5,23]	0,4050
Psychiatrische Erkrankungen	19/200 (9,50)	3/67 (4,48)	2,12 [0,65; 6,94]	2,24 [0,64; 7,82]	5,02 [-1,38; 11,43]	0,2064
Schlaflosigkeit	11/200 (5,50)	2/67 (2,99)	1,84 [0,42; 8,10]	1,89 [0,41; 8,76]	2,51 [-2,64; 7,67]	0,4151

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation.
Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 20.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.
[1] p-Wert aus dem logistischen Regressionsmodell zur Berechnung der Relativen Risiken

KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; PT: MedDRA Preferred Term; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; SOC: MedDRA System Organ Class

In Tabelle 4-83 sind jegliche UE nach SOC/PT dargestellt, die sich in der Sicherheitspopulation der ergänzend dargestellten Studie HAROSA II bei mindestens 10 % der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe oder bei mindestens 10 Patienten und 1 % der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe ereigneten.

UE der SOC **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** traten bei 5,50 % der Patienten in der Pitolisant-Gruppe und 5,97 % der Patienten in der Placebo-Gruppe auf. UE der SOC **Infektionen und parasitaere Erkrankungen** ereigneten sich bei 4,00 % der Patienten in der Pitolisant-Gruppe und 5,97 % der Patienten in der Placebo-Gruppe. UE der SOC **Erkrankungen des Nervensystems** traten bei 9,50 % der Patienten in der Pitolisant-Gruppe und 11,94 % der Patienten in der Placebo-Gruppe auf. UE des zu dieser SOC gehörigen PT **Kopfschmerz** ereigneten sich bei 8,50 % der Patienten mit Pitolisant und bei 11,94 % der Patienten mit Placebo. UE der SOC **Psychiatrische Erkrankungen** traten bei 9,50 % der Patienten in der Pitolisant-Gruppe und 4,48 % der Patienten in der Placebo-Gruppe auf. UE des zu dieser SOC gehörigen PT **Schlaflosigkeit** ereigneten sich bei 5,50 % der Patienten mit Pitolisant und bei 2,99 % der Patienten mit Placebo.

Die beschriebenen Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich jeglicher UE nach SOC/PT sind alle nicht statistisch signifikant.

Schwerwiegende UE nach SOC/PT

Schwerwiegende UE nach SOC/PT mit einer Inzidenz von mindestens 5 % in mindestens einer Behandlungsgruppe oder von mindestens 10 Patienten und 1 % in mindestens einer Behandlungsgruppe ereigneten sich in der Sicherheitspopulation der ergänzend dargestellten Studie HAROSA II nicht.

Schwere UE nach SOC/PT

Schwere UE nach SOC/PT mit einer Inzidenz von mindestens 5 % in mindestens einer Behandlungsgruppe oder von mindestens 10 Patienten und 1 % in mindestens einer Behandlungsgruppe traten in der Sicherheitspopulation der ergänzend dargestellten Studie HAROSA II nicht auf.

UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC/PT

Tabelle 4-84: Ergebnisse für die Endpunkte „Verträglichkeit – UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC/PT“ aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: HAROSA II	Pitolisant	Placebo
SOC **PT**	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**
Untersuchungen	2/200 (1,00)	0/67 (0,00)
Elektrokardiogramm QT verlaengert	2/200 (1,00)	0/67 (0,00)
Psychiatrische Erkrankungen	1/200 (0,50)	2/67 (2,99)
Depression	0/200 (0,00)	1/67 (1,49)
Schlaflosigkeit	1/200 (0,50)	1/67 (1,49)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1/200 (0,50)	0/67 (0,00)
naechtliche Dyspnoe	1/200 (0,50)	0/67 (0,00)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 20.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. [1] p-Wert aus dem logistischen Regressionsmodell zur Berechnung der Relativen Risiken		
KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; PT: MedDRA Preferred Term; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; SOC: MedDRA System Organ Class		

In der Sicherheitspopulation der ergänzend dargestellten Studie HAROSA II führten UE der SOC **Untersuchungen** bei zwei Patienten (1,00 %) der Pitolisant-Gruppe zum Therapieabbruch. Dabei handelte es sich jeweils um UE des PT **Elektrokardiogramm QT verlaengert**. UE der SOC **Psychiatrische Erkrankungen** führten bei einem Patienten (0,50 %) der Pitolisant-Gruppe und zwei Patienten (2,99 %) der Placebo-Gruppe zum Therapieabbruch. In der Pitolisant-Gruppe handelte es sich dabei um UE des PT **Schlaflosigkeit** und in der Placebo-Gruppe je einmal um UE der PT **Depression** und **Schlaflosigkeit**. UE des PT **naechtliche Dyspnoe** innerhalb der SOC **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** führten bei einem Patienten (0,50 %) der Pitolisant-Gruppe zum Therapieabbruch.

UE nach höchstem Schweregrad

Tabelle 4-85: Ergebnisse für die Endpunkte „Verträglichkeit – UE nach höchstem Schweregrad“ aus Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: HAROSA II	Pitolisant	Placebo
Endpunkt	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**
Mild	24/200 (12,00)	8/67 (11,94)
Moderat	30/200 (15,00)	7/67 (10,45)
Schwer	5/200 (2,50)	2/67 (2,99)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation.		
Pat.: Patienten		

In der Sicherheitspopulation der ergänzend dargestellten Studie HAROSA II traten in der Pitolisant-Gruppe bei 12,00 % der Patienten UE von maximal mildem Schweregrad, bei 15,00 % der Patienten UE von maximal moderatem Schweregrad und bei 2,50 % der Patienten UE von maximal schwerem Schweregrad auf. In der Placebo-Gruppe ereigneten sich bei 11,94 % der Patienten UE von maximal mildem Schweregrad, bei 10,45 % der Patienten UE von maximal moderatem Schweregrad und bei 2,99 % der Patienten UE von maximal schwerem Schweregrad.

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt. Die ergänzenden Studien HAROSA I und HAROSA II werden im Dossier qualitativ nebeneinandergestellt. Zur Herleitung des Zusatznutzens werden diese ergänzenden Betrachtungen nicht herangezogen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

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. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- 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

[16] unbesetzt

die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-86: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-87 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 4-87: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	**p=0,003**	**p=0,041**	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	**p<0,001**	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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.

Nicht zutreffend. Für die Studien HAROSA I und HAROSA II wurden keine Subgruppen analysiert, da beide Studien lediglich ergänzend dargestellt werden.

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).

Tabelle 4-88: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Quelle
HAROSA I (P 09-08; ergänzend dargestellt)	Publikationen (Pépin *et al.* 2021) Klinischer Studienbericht (Bioprojet 2019a) Studienregistereinträge (Clinicaltrials.gov 2010a; EU Clinical Trials Register 2010a)
HAROSA II (P 09-09; ergänzend dargestellt)	Publikationen (Dauvilliers *et al.* 2020; Anonymous 2020) Klinischer Studienbericht (Bioprojet 2019b) Studienregistereinträge (Clinicaltrials.gov 2010b; EU Clinical Trials Register 2010b)

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 Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-89: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Keine					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 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.

Stand der Information: 01.09.2021

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-4 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.

4.3.2.1.1.2 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.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde zuletzt am 01.09.2021 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane unter Verwendung der in Anhang 4-A dargestellten Suchstrategie durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 222 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten wurden die Titel und Abstracts der Publikationen anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-3) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Anschließend wurden 13 potenziell relevante Publikationen im Volltext gesichtet und ebenfalls anhand der Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert (siehe Anhang 4-C). In Abbildung 4-16 ist die Auswertung in Form eines Flussdiagramms zusammengefasst. Es konnte keine für die Nutzenbewertung relevante Studie für indirekte Vergleiche identifiziert werden.

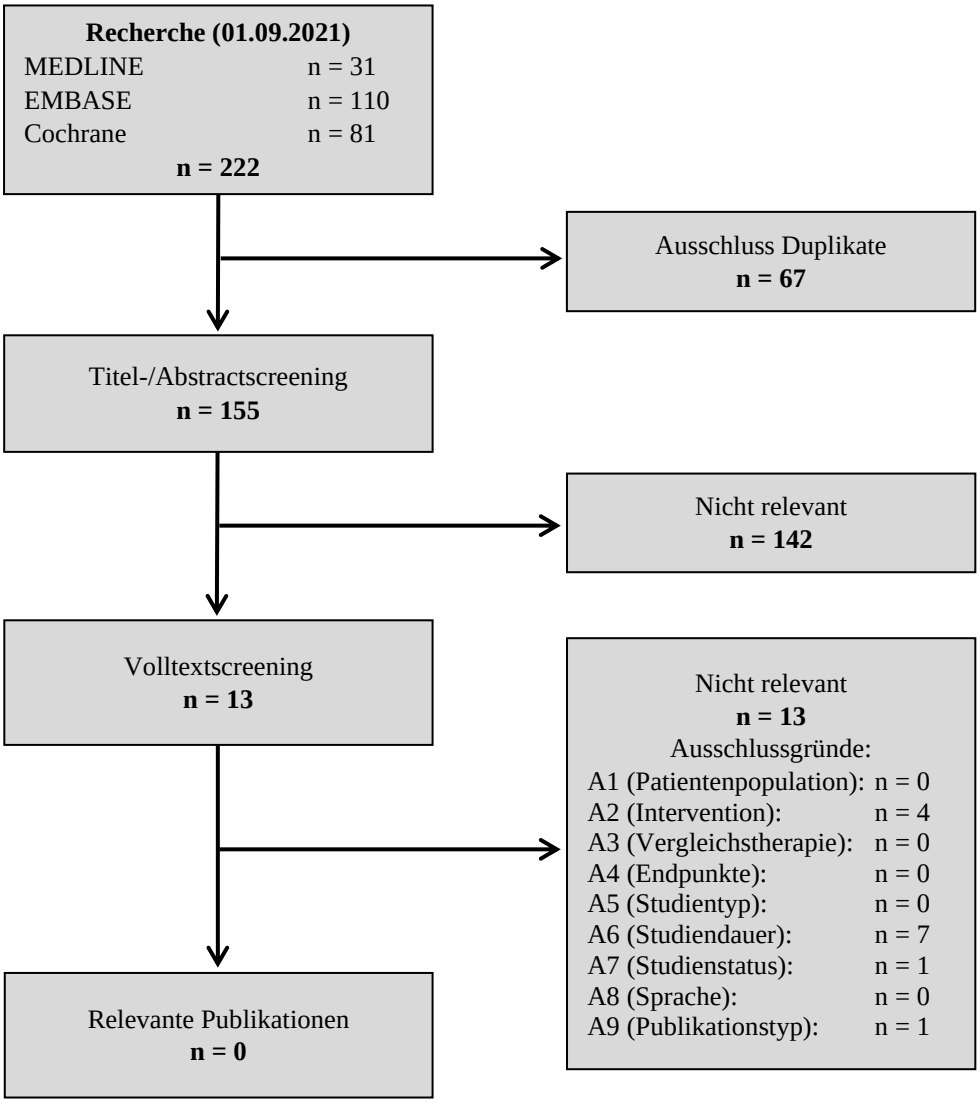


Abbildung 4-16: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien für indirekte Vergleiche

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) 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.

Die Studienregistersuche wurde gemäß der in Anhang 4-B dargestellten Suchstrategie in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO-ICTRP durchgeführt. Dabei wurden 28 Studien identifiziert und anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2 Tabelle 4-3) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-D aufgeführt. Es konnte keine für die Nutzenbewertung relevante Studie für indirekte Vergleiche identifiziert werden.

Tabelle 4-90: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien für indirekte Vergleiche

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)**
Keine				
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 4-90 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.

Tabelle 4-90 bildet den Stand der Studienregister/Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO-ICTRP am 01.09.2021 ab.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-89) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-91: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien für indirekte Vergleiche

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)**
Keine				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-91 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.

Tabelle 4-91 bildet den Stand der Suche auf der Internetseite des G-BA am 01.09.2021 ab.

4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: Studien für indirekte Vergleiche

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 4-92: Studienpool – Studien für indirekte Vergleiche

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])**
Keine						

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

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 Internetseite des G-BA.

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 4-93: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

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 4-94: 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>
Nicht zutreffend.					

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 4-95: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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 4-96: 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
Nicht zutreffend.						

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 4-97: 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)
Nicht zutreffend.	

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 Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-98: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Keine					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-98 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 01.09.2021

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-98 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.

4.3.2.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche wurde zuletzt am 01.09.2021 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane unter Verwendung der in Anhang 4-A dargestellten Suchstrategie durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 649 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten wurden die Titel und Abstracts der Publikationen anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-3) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Anschließend wurden 13 potenziell relevante Publikationen im Volltext gesichtet und ebenfalls anhand der Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert (siehe Anhang 4-C). In Abbildung 4-17 ist die Auswertung in Form eines Flussdiagramms zusammengefasst. Es konnte keine für die Nutzenbewertung relevante nicht randomisierte vergleichende Studie identifiziert werden.

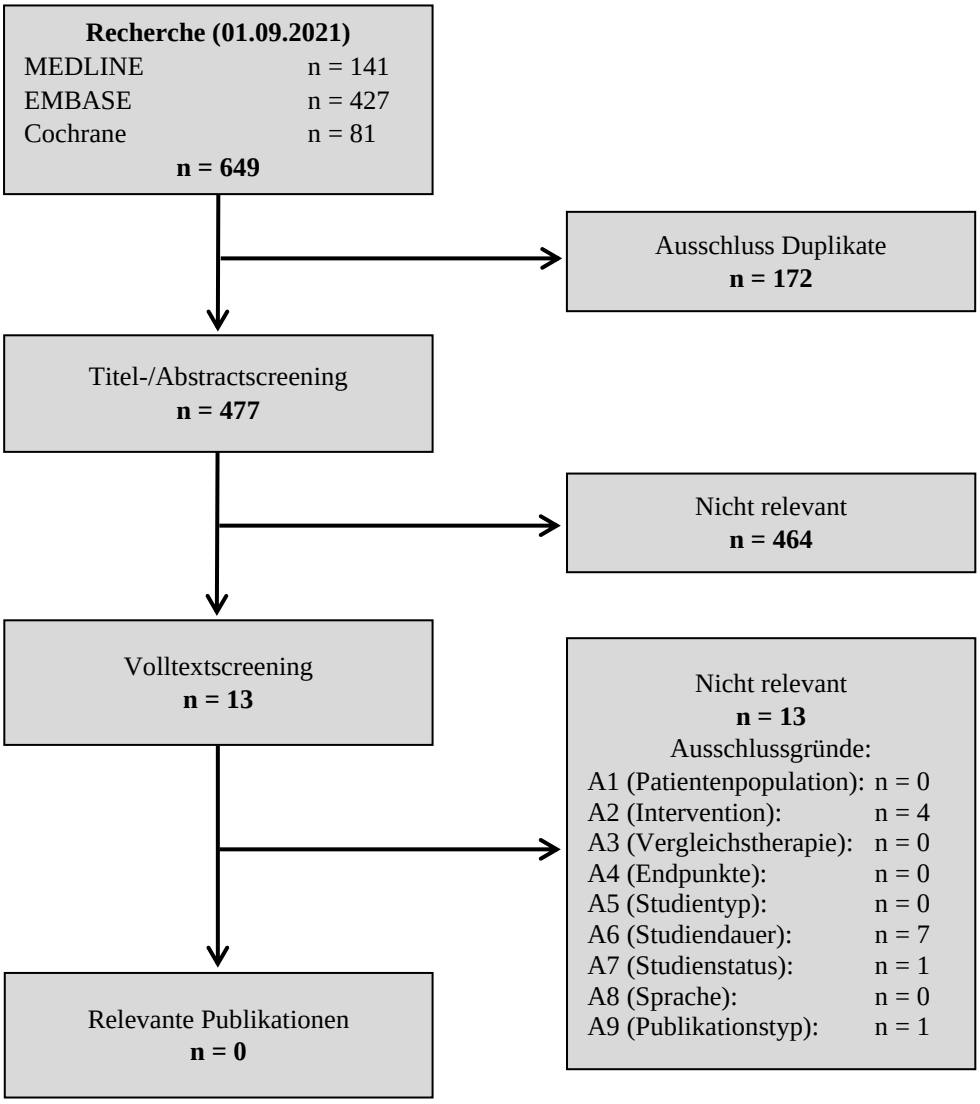


Abbildung 4-17: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-98) 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.

Die Studienregistersuche wurde gemäß der in Anhang 4-B dargestellten Suchstrategie in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO-ICTRP durchgeführt. Dabei wurden 28 Studien identifiziert und anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2 Tabelle 4-3) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-D aufgeführt. Es konnte keine für die Nutzenbewertung relevante nicht randomisierte vergleichende Studie identifiziert werden.

Tabelle 4-99: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – nicht randomisierte vergleichende Studien

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)**
Keine				
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 4-99 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.

Tabelle 4-99 bildet den Stand der Studienregister/Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO-ICTRP am 01.09.2021 ab.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-98*) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

Tabelle 4-100: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – nicht randomisierte vergleichende Studien

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)**
Keine				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-100 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Tabelle 4-100 bildet den Stand der Suche auf der Internetseite des G-BA am 01.09.2021 ab.

4.3.2.2.1.5 Resultierender Studienpool: nicht randomisierte vergleichende Studien

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 4-101: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien

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])
Keine						

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

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 Internetseite des G-BA.

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 4-102: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung: Patient	Verblindung: Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.						

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 4-103: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
Nicht zutreffend.					

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 4-104: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
Nicht zutreffend.	

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 4-105: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

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 Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-106: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Phase III					
P09-08 (HAROSA I)	ja	ja	abgeschlossen	08/2011 – 03/2014	**Open-Label-Zeitraum[a]** ***Dosiseskalation*** • Pitolisant 5 mg (Woche 13) • Pitolisant 10 mg (Woche 14) • Pitolisant 5/10/20 mg (Woche 15 – 16) ***Gleichbleibende Dosis*** • Pitolisant 5/10/20 mg (Woche 17 – 52)
P09-09 (HAROSA II)	ja	ja	abgeschlossen	10/2011 – 05/2014	**Open-Label-Zeitraum[a]** ***Dosiseskalation*** • Pitolisant 5 mg (Woche 13) • Pitolisant 10 mg (Woche 14) • Pitolisant 5/10/20 mg (Woche 15 – 16) ***Gleichbleibende Dosis*** • Pitolisant 5/10/20 mg (Woche 17 – 52)
a: Für Angaben zum doppelblinden Behandlungszeitraum siehe Tabelle 4-4.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-106 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.

Stand der Information: 01.09.2021

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-106 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-107: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Phase III	
P09-08 (HAROSA I)	Ausschlussgrund A1: Für die Patientenpopulation liegt hinsichtlich der primären OSA-Therapie keine ausreichende Dokumentation vor.
P09-09 (HAROSA II)	Ausschlussgrund A1: Für die Patientenpopulation liegt hinsichtlich der primären OSA-Therapie keine ausreichende Dokumentation vor.

Die Open-Label-Extension-Zeiträume der Studien HAROSA I und HAROSA II sind einarmig und offen durchgeführte Folgestudien der beiden RCTs. In der HAROSA I wurde die CPAP-Compliance während des Studienverlaufes nicht systematisch erfasst, sondern war Teil der routinemäßigen Nachsorge der Patienten. Für die HAROSA II ist davon auszugehen, dass vor Studieneinschluss Versuche unternommen worden sind, die CPAP-Compliance zu optimieren, und alternative Behandlungsoptionen in Erwägung gezogen worden sind. Aus welchen Gründen die Patienten die CPAP-Therapie nicht tolerieren und welche alternativen primären OSA-Therapien im Vorfeld der Studie erwogen wurden, wurde in der Studie HAROSA II jedoch nicht explizit dokumentiert. Aufgrund der fehlenden Dokumentation der primären OSA-Therapie werden die Open-Label-Extension-Zeiträume der Studien HAROSA I und HAROSA II als inadäquat für einen historischen Vergleich erachtet. Daher wurde auch keine Suche nach weiteren Untersuchungen für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchgeführt, da bereits für Pitolisant keine formal ausreichenden weiteren Unterlagen herangezogen werden können.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche wurde zuletzt am 01.09.2021 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane unter Verwendung der in Anhang 4-A dargestellten Suchstrategie durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 649 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten wurden die Titel und Abstracts der Publikationen anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-3) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Anschließend wurden 13 potenziell relevante Publikationen im Volltext gesichtet und ebenfalls anhand der Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert (siehe Anhang 4-C). In Abbildung 4-18 ist die Auswertung in Form eines Flussdiagramms zusammengefasst. Es konnte keine für die Nutzenbewertung relevante weitere Untersuchung identifiziert werden.

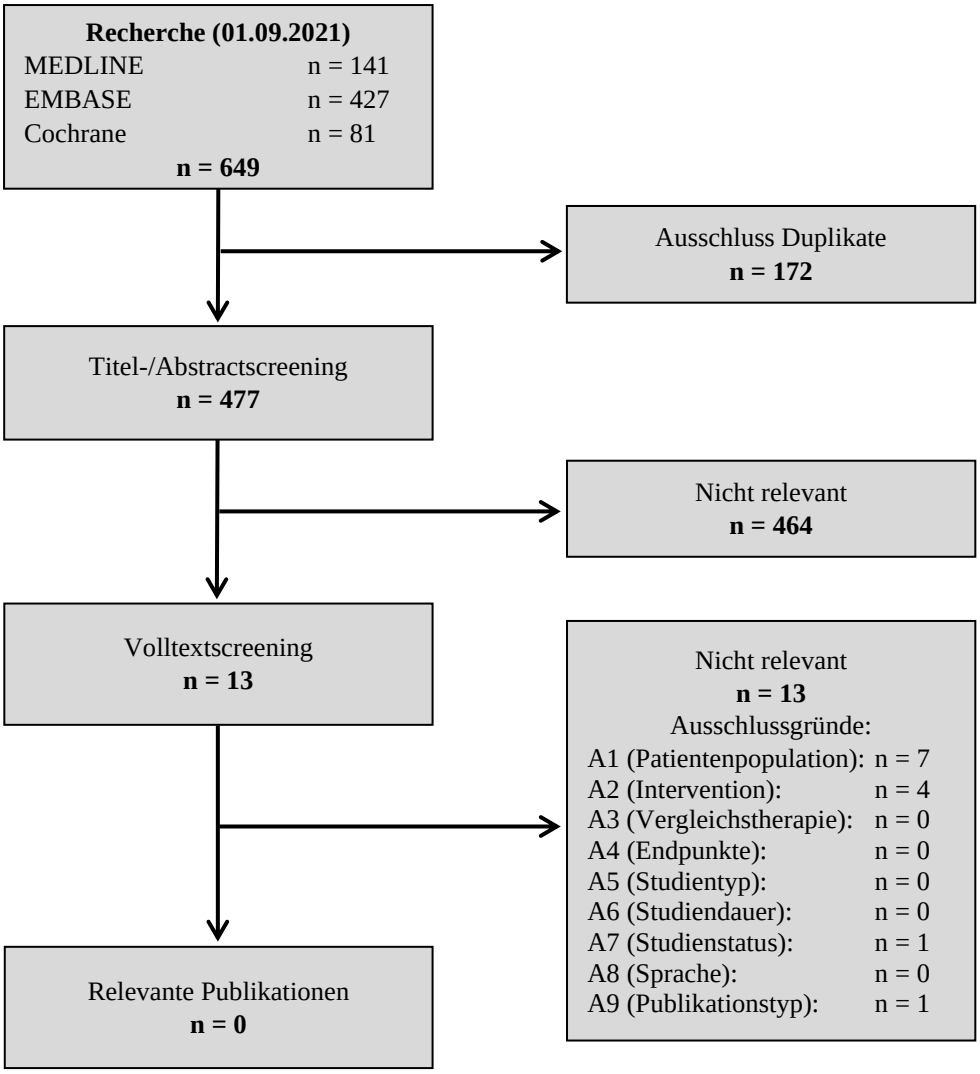


Abbildung 4-18: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen

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 4-106) 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.

Die Studienregistersuche wurde gemäß der in Anhang 4-B dargestellten Suchstrategie in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO-ICTRP durchgeführt. Dabei wurden 28 Studien identifiziert und anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2 Tabelle 4-3) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-D aufgeführt. Es konnte keine für die Nutzenbewertung relevante weitere Untersuchung identifiziert werden.

Tabelle 4-108: 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)**
Keine				
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 4-108 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.

Tabelle 4-107 bildet den Stand der Studienregister/Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO-ICTRP am 01.09.2021 ab.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-106) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-109: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-109 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.

Tabelle 4-109 bildet den Stand der Suche auf der Internetseite des G-BA am 01.09.2021 ab.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen

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 4-110: 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])**
Keine						

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

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 Internetseite 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.

Nicht zutreffend.

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 4-111: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-112: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 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).

Nicht zutreffend.

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.

Für die Beurteilung des Zusatznutzen von Pitolisant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden obstruktiven Schlafapnoe, ist keine formal für die Nutzenbewertung geeignete Evidenz verfügbar.

Als supportive Evidenz werden die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studien HAROSA I und HAROSA II unter 4.3.1 ergänzend dargestellt, die formal wegen der zu kurzen Beobachtungszeit nicht den Kriterien der Nutzenbewertung entsprechen, aber einen wichtigen Beitrag zur Darstellung des medizinischen Nutzens von Pitolisant leisten. HAROSA I und HAROSA II sind beides prospektive, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Parallelgruppenstudien. Sie entsprechen daher jeweils der Evidenzstufe I b (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 VerfO; Gemeinsamer Bundesausschuss 2021b). Beide Studien gliedern sich in einen doppelblinden Behandlungszeitraum von 12 Wochen und einen Open-Label-Zeitraum von 40 Wochen. Für die Nutzenbewertung einer chronischen Erkrankung werden regelhaft Studien mit einer Beobachtungszeit von 24 Wochen gefordert, die in den vorgelegten Studien mit 12 Wochen in dem doppelblinden Zeitraum nicht erreicht wird. Das Verzerrungspotenzial beider Studien wurde jeweils auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es fanden sich in keiner der beiden Studien Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (siehe Anhang 4-F). Alle dargestellten Endpunkte sind patientenrelevant. Sie wurden in beiden Studien adäquat operationalisiert und valide erhoben (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Für die Endpunkte OSleR, CGI-C, EQ-5D VAS, Schlaftagebuch und TMT der HARSOA I und die Endpunkte OSleR, Pichot Fatigue Scale, CGI-C, PGOE, EQ-5D VAS, Schlaftagebuch, TMT, LSEQ und BDI der

HAROSA II kann ein hohes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden, da jeweils weniger als 95 % der ITT-Population in die Analyse eingingen.

Die Ergebnisse der Studien HAROSA I und HAROSA II sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) und wurden von den Zulassungsbehörden als ausreichende Evidenz betrachtet. Für die Nutzenbewertung wird allerdings der doppelblinde Beobachtungszeitraum der randomisierten Phase von 12 Wochen für eine chronische Erkrankung formal als zu kurz betrachtet, so dass diese Studien nur ergänzend dargestellt werden, nicht aber für die Herleitung des Zusatznutzens verwendet werden.

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.

Das Anwendungsgebiet von Pitolisant ist die Behandlung der EDS bei OSA-Patienten. Bei OSA handelt es sich um eine schlafbezogene Atmungsstörung mit vollständiger oder teilweiser

Obstruktion der oberen Atemwege während des Schlafes. EDS ist das häufigste Symptom unter dem OSA-Patienten leiden. Sie beeinträchtigt die Wachsamkeit und Aufmerksamkeit und führt zu reduzierter Konzentrationsfähigkeit, reduzierter Leistungsfähigkeit, Verlust der Arbeitsproduktivität, Verschlechterung der Lebensqualität und einem erhöhten Risiko von Arbeits- und Verkehrsunfällen (Rosenzweig *et al.* 2015; Bucks *et al.* 2017).

An EDS können grundsätzlich alle OSA-Patienten leiden, unabhängig davon, ob sie eine Behandlung für die der EDS zugrunde liegende Erkrankung OSA anwenden, welche Therapie sie erhalten und wie wirksam diese primäre OSA-Therapie ist. Die Standardbehandlung für die der EDS zugrunde liegende Erkrankung OSA ist die CPAP-Therapie. An residualer EDS leiden etwa 10 % bis 55 % der OSA-Patienten, die fortlaufend eine CPAP-Therapie anwenden (DGSM 2017; Gasa *et al.* 2013; Koutsourelakis *et al.* 2009; Nguyên *et al.* 2008; Pépin *et al.* 2009). Das primäre Therapieziel der CPAP-Therapie und aller weiteren primären OSA-Therapien ist die Verringerung der respiratorischen Ereignisse, deren Häufigkeit anhand des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) bestimmt wird. Wichtig für eine wirksame Verringerung des AHI ist eine gute Compliance zur primären OSA-Therapie. Daher werden insbesondere zu Beginn der Therapie zahlreiche Optimierungsmaßnahmen angewendet, um eine bestmögliche Compliance zu erreichen und aufrechtzuerhalten (Askland *et al.* 2020). Die primäre OSA-Therapie, wie z. B. die CPAP-Therapie, kann zwar auch positive Auswirkungen auf die EDS haben, stellt aber keine gezielte Behandlung dieses Symptoms dar. Residuale EDS kann selbst dann auftreten, wenn eine Verringerung der respiratorischen Ereignisse im Schlaf erreicht wird (Gasa *et al.* 2013; Nguyên *et al.* 2008).

Trotz aller Optimierungsversuche kommt es bei einem großen Teil der mit CPAP behandelten Patienten zu Compliance-Problemen bis hin zur Verweigerung der CPAP-Therapie. Zudem toleriert ein Teil der Patienten die CPAP-Therapie grundsätzlich nicht (DGSM 2017). Neben der CPAP-Therapie gibt es keinen alternativen Behandlungsstandard für die Behandlung der Grunderkrankung OSA. Stattdessen muss im Einzelfall in Abhängigkeit von individuellen körperlichen, geistigen und sozialen Faktoren über die geeignete Therapie entschieden werden. Auch die individuellen Therapiealternativen zur Behandlung der OSA haben primär die Verringerung des AHI zum Ziel und sind daher möglicherweise nicht gegen die EDS wirksam.

Somit besteht sowohl für Patienten, deren EDS durch eine CPAP-Therapie nicht zufriedenstellend behandelt werden kann, als auch für Patienten die eine andere primäre OSA-Therapie anwenden und unter EDS leiden, sowie für Patienten, die eine primäre OSA-Therapie nicht vertragen und über EDS klagen, ein therapeutischer Bedarf an Behandlungsoptionen zur gezielten Linderung dieses beeinträchtigenden Symptoms.

Zur gezielten Linderung der EDS bei OSA waren im letzten Jahrzehnt keine sicheren und nach dem allgemeinen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse empfohlenen medikamentöse Therapieoptionen verfügbar.

Für OSA-Patienten, die unter CPAP-Therapie an residualer EDS leiden, kann Modafinil erwogen werden, wenn andere Ursachen ausgeschlossen wurden (DGSM 2017). Modafinil stellt jedoch für diese Indikation eine „off-label“-Behandlung dar, da die Zulassung für die

Behandlung von Patienten mit OSA aufgrund des negativen Nutzen-Risiko-Verhältnisses zurückgezogen wurde (European Medicines Agency 2010; Cephalon GmbH 2011).

Im Januar 2020 wurde zur gezielten Behandlung der EDS bei OSA-Patienten das Arzneimittel Solriamfetol zugelassen. Solriamfetol (Sunosi®) ist indiziert für die Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Beatmung, nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte (Jazz Pharmaceuticals 2020). Am 30.06.2021 wurde der Verordnungseinschränkung für Stimulantien gemäß Arzneimittelrichtlinie Anlage III Nr. 44 das Anwendungsgebiet EDS bei OSA von Solriamfetol als Ausnahme hinzugefügt (Bundesministerium für Gesundheit 2021), sodass Solriamfetol seither erstattungsfähig ist. Als Psychostimulans wird Solriamfetol der Klasse der zentral wirkenden Sympathomimetika (ATC-Code N06BA) zugeordnet (BfArM 2021). Der Bedarf der Behandlung mit Solriamfetol ist regelmäßig zu prüfen; Verordnungseinschränkungen und Kontraindikationen bestehen bei Patienten mit einem höheren Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Jazz Pharmaceuticals 2020).

Es besteht weiterhin ein therapeutischer Bedarf an zugelassenen, wirksamen und sicheren Therapieoptionen ohne Missbrauchspotenzial zur gezielten Behandlung der EDS bei OSA-Patienten.

Pitolisant ist indiziert zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Beatmung, nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte oder wenn eine solche Therapie nicht vertragen wurde (Bioprojet Pharma 2021).

Bei Pitolisant handelt es sich um einen oral wirksamer Histamin-H3-Rezeptor-Antagonist bzw. inverser Agonist des Histamin-H3-Rezeptors (Bioprojet Pharma 2021). Im Gegensatz zu Solriamfetol oder Modafinil führt die Einnahme von Pitolisant zu keiner erhöhten Dopamin-Ausschüttung im Striatum am Nucleus accumbens, welcher eine zentrale Rolle im Belohnungs- und Suchtverhalten einnimmt (Uguen *et al.* 2013). Daher kann das Sucht- und Missbrauchs-potenzial von Pitolisant als äußert gering eingestuft werden (Bioprojet Pharma 2021; Dauvilliers *et al.* 2013; Dauvilliers *et al.* 2020; Pépin *et al.* 2021; Setnik *et al.* 2020). Dies spiegelt sich auch in der DEA-Bewertung als „non-scheduled drug“ (Hoffman 2019) und der unabhängigen ATC-Klassifizierung unter „Andere Mittel für das Nervensystem“ (N07X), im Gegensatz zu „Psychostimulanzien, Mittel zur Behandlung der ADHS und Nootropika“ (N06B), wider (BfArM 2021).

Aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet von Pitolisant ergibt sich gemäß dem Beratungsgespräch des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Pitolisant: Eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden obstruktiven Schlafapnoe.

Für die Beurteilung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine bewertbaren Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, nicht randomisierten

vergleichenden Studien oder weiteren Unterlagen vor. Als supportive Evidenz werden die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studien HAROSA I und HAROSA II ergänzend dargestellt, die formal wegen der zu kurzen Beobachtungszeit nicht den Kriterien der Nutzenbewertung entsprechen, aber einen wichtigen Beitrag zur Darstellung des medizinischen Nutzens von Pitolisant leisten.

Beide Studien sind prospektive, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Parallelgruppenstudien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pitolisant im Vergleich zu Placebo. Die Studie HAROSA I umfasst Patienten mit mittelschwerer oder schwerer OSA, die über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten mit einer nCPAP-Therapie behandelt wurden und an EDS leiden. In die Studie HAROSA II wurden Patienten mit mittelschwerer oder schwerer OSA eingeschlossen, die eine nCPAP-Therapie verweigern und an EDS leiden. Beide Studien umfassen jeweils einen doppelblinden Behandlungszeitraum von 12 Wochen und erfüllen damit nicht die Mindestanforderung an die Studiendauer für chronische Erkrankungen von 24 Wochen zur adäquaten Beurteilung von Endpunkten.

Der Vergleichsarm (Placebo) in den Studien HAROSA I und HAROSA II entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden obstruktiven Schlafapnoe. In der HAROSA I setzen die Patienten ihre CPAP-Therapie fort, die vor Studieneintritt auf eine Compliance von mindestens vier Stunden pro Tag optimiert worden war. Die Effizienz der CPAP-Therapie wird durch die AHI-Werte zu Baseline bestätigt. Da die CPAP-Therapie während der Studie fortgesetzt und in der routinemäßigen Nachsorge erfasst wurde, bildet der Vergleichsarm (Placebo) der HAROSA I die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat ab. Bei den Patienten der HAROSA II ist davon auszugehen, dass vor Studieneinschluss Versuche unternommen worden sind, die CPAP-Compliance zu optimieren, und alternative Behandlungsoptionen in Erwägung gezogen worden sind, bevor den Patienten die Studienteilnahme angeboten wurde. Die Patienten hatten während der Studie die Möglichkeit, der Anwendung der CPAP-Therapie einzuwilligen und die Studie abzubrechen. Daher bildet der Vergleichsarm (Placebo) der HAROSA II die zweckmäßige Vergleichstherapie ebenfalls adäquat ab.

Die Ergebnisse beider Studien sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Intervention entspricht jeweils der Fachinformation und damit den Kriterien für die Anwendung in Deutschland (Bioprojet Pharma 2021). Die Einschlusskriterien der Studien spiegeln jeweils das Anwendungsgebiet von Pitolisant im deutschen Versorgungskontext wider. Beide Studien wurden ausschließlich in europäischen Ländern, darunter auch Deutschland, durchgeführt und erfüllen somit auch die wesentlichen demographischen Kriterien des deutschen Versorgungskontextes.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II für die Hauptanalysen der einzelnen Endpunkte in den Domänen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit zusammengefasst (Tabelle 4-113).

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den doppelblinden Behandlungszeitraum der ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II auf Endpunktebene

Studie	**HAROSA I (ergänzend dargestellt)**	**HAROSA II (ergänzend dargestellt)**
Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Pitolisant vs. Placebo[1]** **Effektschätzer [95-%-KI]**	**Pitolisant vs. Placebo[1]** **Effektschätzer [95-%-KI]**
Mortalität		
Todesfälle	0 vs. 0 Patienten mit Ereignis	1 vs. 0 Patienten mit Ereignis
Morbidität		
Epworth Sleepiness Scale		
ESS-Ansprechen: ESS ≤ 10 oder Verbesserung im ESS ≥ 3 (Hauptanalyse)	Mittelwert Woche 7 und Woche 12 (LOCF): n/N (%): 130/183 (71,04) vs. 33/61 (54,10) RR: 1,31 [1,02; 1,68]	Mittelwert Woche 7 und Woche 12 (LOCF): n/N (%): 162/201 (80,60) vs. 36/67 (53,73) RR: 1,49 [1,18; 1,89]
ESS-Ansprechen: ESS ≤ 10 *(Hauptanalyse)*	Mittelwert Woche 7 und Woche 12 (LOCF): n/N (%): 103/183 (56,28) vs. 26/61 (42,62) RR: 1,39 [1,02; 1,90]	Mittelwert Woche 7 und Woche 12 (LOCF): n/N (%): 135/201 (67,16) vs. 30/67 (44,78) RR: 1,49 [1,14; 1,96]
Oxford Sleep Resistance Test		
OSleR-Erfolg (Hauptanalyse)	Woche 12 (NRI): n/N (%): 26/183 (14,21) vs. 8/61 (13,11) RR: 1,31 [0,64; 2,69]	Woche 12 (NRI): n/N (%): 16/201 (7,96) vs. 4/67 (5,97) RR: 1,52 [0,54; 4,25]
Pichot Fatigue Scale		
Pichot Fatigue Scale Score > 22 (Hauptanalyse)	Woche 12 (NRI): n/N (%): 8/183 (4,37) vs. 1/61 (1,64) RR: 2,67 [0,34; 21,11]	Woche 12 (NRI): n/N (%): 6/201 (2,99) vs. 0/67 (0,00) RR: 4,38 [0,25; 76,67]
Clinical Global Impression of Change		
CGI-C-Verbesserung (Hauptanalyse)	Woche 12 (NRI): n/N (%): 135/183 (73,77) vs. 31/61 (50,82) RR: 1,45 [1,12; 1,89]	Woche 12 (NRI): n/N (%): 160/201 (79,60) vs. 36/67 (53,73) RR: 1,48 [1,17; 1,87]
Patient's Global Opinion of Efficacy		
PGOE-Verbesserung	Woche 12 (NRI): n/N (%): 133/183 (72,68) vs. 33/61 (54,10) RR: 1,34 [1,05; 1,72]	Woche 12 (NRI): n/N (%): 164/201 (81,59) vs. 39/67 (58,21) RR: 1,40 [1,13; 1,74]
Visuelle Analogskala des EuroQol-5 Dimensions		
EQ-5D-VAS-Verbesserung um ≥ 7 mm (Hauptanalyse)	Woche 12 (NRI): n/N (%): 73/183 (39,89) vs. 23/61 (37,70) RR: 0,88 [0,62; 1,25]	Woche 12 (NRI): n/N (%): 88/201 (43,78) vs. 18/67 (26,87) RR: 1,38 [0,91; 2,10]
Schlaftagebuch		
Veränderung im SDWD gegenüber Baseline	Woche 7 bis Woche 12 (ANCOVA): SMD: -0,00 [-0,35; 0,35] Mittelwert über Zeitverlauf (MMRM): SMD: 0,12 [-0,23; 0,46]	Woche 7 bis Woche 12 (ANCOVA): SMD: -0,08 [-0,38; 0,22] Mittelwert über Zeitverlauf (MMRM): SMD: -0,11 [-0,40; 0,19]

Studie	HAROSA I (ergänzend dargestellt)	HAROSA II (ergänzend dargestellt)
Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Pitolisant vs. Placebo[1]** **Effektschätzer [95-%-KI]**	**Pitolisant vs. Placebo[1]** **Effektschätzer [95-%-KI]**
Veränderung im SDAD gegenüber Baseline	Woche 7 bis Woche 12 (ANCOVA): SMD: -0,03 [-0,38; 0,33] Mittelwert über Zeitverlauf (MMRM): SMD: 0,15 [-0,20; 0,50]	Woche 7 bis Woche 12 (ANCOVA): SMD: -0,01 [-0,31; 0,28] Mittelwert über Zeitverlauf (MMRM): SMD: 0,02 [-0,28; 0,31]
Veränderung im SDNS gegenüber Baseline	Woche 7 bis Woche 12 (ANCOVA): SMD: -0,25 [-0,60; 0,10] Mittelwert über Zeitverlauf (MMRM): SMD: -0,13 [-0,47; 0,21]	Woche 7 bis Woche 12 (ANCOVA): SMD: -0,20 [-0,49; 0,10] Mittelwert über Zeitverlauf (MMRM): SMD: -0,18 [-0,47; 0,11]
Veränderung im SDDS gegenüber Baseline	Woche 7 bis Woche 12 (ANCOVA): SMD: 0,03 [-0,31; 0,38] Mittelwert über Zeitverlauf (MMRM): SMD: -0,08 [-0,42; 0,26]	Woche 7 bis Woche 12 (ANCOVA): SMD: -0,21 [-0,51; 0,08] Mittelwert über Zeitverlauf (MMRM): SMD: -0,17 [-0,46; 0,12]
Trail Making Test		
Veränderung im TMT, Teil A, gegenüber Baseline	Woche 12 (ANCOVA): SMD: 0,02 [-0,28; 0,32]	Woche 12 (ANCOVA): SMD: -0,09 [-0,37; 0,19]
Veränderung im TMT, Teil B, gegenüber Baseline	Woche 12 (ANCOVA): SMD: 0,12 [-0,18; 0,42]	Woche 12 (ANCOVA): SMD: -0,05 [-0,33; 0,24]
Leeds Sleep Evaluation Questionnaire		
Veränderung im LSEQ Gesamtscore gegenüber Baseline	Woche 12 (ANCOVA): SMD: -0,03 [-0,33; 0,27]	Woche 12 (ANCOVA): SMD: 0,25 [-0,04; 0,53]
Beck Depression Inventory *Veränderung im BDI-Gesamtscore gegenüber Baseline*	Woche 12 (ANCOVA): SMD: 0,08 [-0,22; 0,38]	Woche 12 (ANCOVA): SMD: -0,01 [-0,29; 0,28]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Keine Daten verfügbar		
Verträglichkeit		
Jegliche UE	n/N (%): 86/183 (46,99) vs. 20/61 (32,79) RR: 1,43 [0,97; 2,12]	n/N (%): 59/200 (29,50) vs. 17/67 (25,37) RR: 1,16 [0,73; 1,85]
Schwerwiegende UE	n/N (%): 2/183 (1,09) vs. 0/61 (0,00) RR: 1,68 [0,08; 34,62]	n/N (%): 2/200 (1,00) vs. 0/67 (0,00) RR: 1,69 [0,08; 34,80]
Schwere UE	n/N (%): 12/183 (6,56) vs. 1/61 (1,64) RR: 4,00 [0,53; 30,13]	n/N (%): 5/200 (2,50) vs. 2/67 (2,99) RR: 0,84 [0,17; 4,22]
UE, die zum Therapie-abbruch führten	n/N (%): 4/183 (2,19) vs. 2/61 (3,28) RR: 0,67 [0,13; 3,55]	n/N (%): 3/200 (1,50) vs. 2/67 (2,99) RR: 0,50 [0,09; 2,94]

Studie	**HAROSA I (ergänzend dargestellt)**	**HAROSA II (ergänzend dargestellt)**
Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Pitolisant vs. Placebo[1]** **Effektschätzer [95-%-KI]**	**Pitolisant vs. Placebo[1]** **Effektschätzer [95-%-KI]**
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)[2]		
UESI: Schlaflosigkeit	n/N (%): 18/183 (9,84) vs. 2/61 (3,28) RR: 3,00 [0,72; 12,56]	n/N (%): 11/200 (5,50) vs. 2/67 (2,99) RR: 1,84 [0,42; 8,10]
UESI: Einschlafstörung	Kein Ereignis	n/N (%): 1/200 (0,50) vs. 0/67 (0,00) RR: 1,01 [0,04; 24,62]
UESI: Schmerzen Oberbauch	n/N (%): 2/183 (1,09) vs. 1/61 (1,64) RR: 0,67 [0,06; 7,22]	n/N (%): 1/200 (0,50) vs. 0/67 (0,00) RR: 1,01 [0,04; 24,62]
UESI: abdominale Beschwerden	n/N (%): 2/183 (1,09) vs. 0/61 (0,00) RR: 1,68 [0,08; 34,62]	Kein Ereignis
UESI: gastroesophagealer Reflux	n/N (%): 2/183 (1,09) vs. 0/61 (0,00) RR: 1,68 [0,08; 34,62]	n/N (%): 1/200 (0,50) vs. 0/67 (0,00) RR: 1,01 [0,04; 24,62]
UESI: Angst	n/N (%): 2/183 (1,09) vs. 0/61 (0,00) RR: 1,68 [0,08; 34,62]	n/N (%): 2/200 (1,00) vs. 0/67 (0,00) RR: 1,69 [0,08; 34,80]
UESI: Elektrokardio-gramm QT verlängert	n/N (%): 0/183 (0,00) vs. 1/61 (1,64) RR: 0,11 [0,00; 2,72]	n/N (%): 2/200 (1,00) vs. 0/67 (0,00) RR: 1,69 [0,08; 34,80]
UESI: Gewicht erhöht	n/N (%): 1/183 (0,55) vs. 0/61 (0,00) RR: 1,01 [0,04; 24,49]	Kein Ereignis
UESI: Depression	Kein Ereignis	n/N (%): 0/200 (0,00) vs. 1/67 (1,49) RR: 0,11 [0,00; 2,74]
UESI: Dyspepsie	Kein Ereignis	n/N (%): 0/200 (0,00) vs. 1/67 (1,49) RR: 0,11 [0,00; 2,74]
Schwere UESI: Schlaflosigkeit	n/N (%): 1/183 (0,55) vs. 0/61 (0,00) RR: 1,01 [0,04; 24,49]	n/N (%): 1/200 (0,50) vs. 1/67 (1,49) RR: 0,34 [0,02; 5,28]
Schwerwiegendes UESI: Elektrokardiogramm QT verlängert	Kein Ereignis	n/N (%): 1/200 (0,50) vs. 0/67 (0,00) RR: 1,01 [0,04; 24,62]

BDI, Beck Depression Inventory; CGI-C, Clinical Global Impression of Change; CGI-S, Clinical Global Impression of Severity; EQ-5D VAS, visuelle Analogskala des EuroQol-5 Dimensions; KI, Konfidenzintervall; LSEQ, Leeds Sleep Evaluation Questionnaire; PGOE, Patient's Global Opinion of Efficacy; RR:, relatives Risiko; SDAD, mittlere tägliche Dauer der Wachheit (Stunden); SDDS, mittlere tägliche Dauer von Schlafepisoden (Minuten); SDNS, mittlere tägliche Anzahl von Schlafepisoden; SDWD, mittlere tägliche Dauer der Schlaflosigkeit (Stunden); SGR, standardisiertes Geometrisches Verhältnis nach Hedges' g; SMD:, standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; TMT, Trail Making Test; UE, unerwünschtes Ereignis; UESI, unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse.

[1] Die Patienten wurden bezüglich der übermäßigen Tagesschläfrigkeit mit Pitolisant bzw. Placebo behandelt. Sie erhielten außerdem eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden obstruktiven Schlafapnoe.

[2] Es werden nur UESI angegeben, die in HAROSA I oder HAROSA II aufgetreten sind.

Mortalität

Die Mortalität wurde anhand der Todesfälle erfasst. In der HAROSA I traten keine Todesfälle auf, in der HAROSA II ereignete sich ein Todesfall in der Pitolisant-Gruppe. Der Prüfarzt schloss einen Zusammenhang zur Behandlung mit Pitolisant aus.

Morbidität

Im Endpunkt „**Epworth Sleepiness Scale**“ zeigte sich in der Hauptanalyse, dem Anteil der Patienten mit einem ESS-Ansprechen, für beide verwendeten Defintionen des Ansprechens ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pitolisant für den Mittelwert der ESS-Scores aus Woche 7 und Woche 12. In der HAROSA I ergab sich für die Definition des Ansprechens als ESS-Score ≤ 10 oder Verbesserung im ESS-Score ≥ 3 ein relatives Risiko von 1,31 (95-%-KI: [1,02; 1,68]) und für die Definition des Ansprechens als ESS-Score ≤ 10 ein relatives Risiko von 1,39 (95-%-KI: [1,02; 1,90]). In der HAROSA II betrug bei der Definition des Ansprechens als ESS-Score ≤ 10 oder Verbesserung im ESS-Score ≥ 3 das relatives Risiko 1,49 (95-%-KI: [1,18; 1,89]) und bei der Definition des Ansprechens als ESS-Score ≤ 10 ein relatives Risiko von 1,49 (95-%-KI: [1,14; 1,96]).

Im Morbiditätsendpunkt „**Clinical Global Impression of Change**“ zeigte sich in der Hauptanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pitolisant im Anteil der Patienten mit einer CGI-C-Verbesserung zu Woche 12 gegenüber dem CGI-S zu Baseline, mit einem relativen Risiko von 1,45 (95-%-KI: [1,12; 1,89]) in der HAROSA I und einem relativen Risiko von 1,48 (95-%-KI: [1,17; 1,87]) in der HAROSA II.

Für den Morbiditätsendpunkt „**Patient's Global Opinion of Efficacy**“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pitolisant im Anteil der Patienten mit einer PGOE-Verbesserung zu Woche 12, mit einem relativen Risiko von 1,34 (95-%-KI: [1,05; 1,72]) in der HAROSA I und einem relativen Risiko von 1,40 (95-%-KI: [1,13; 1,74]) in der HAROSA II.

In den weiteren analysierten Morbiditätsendpunkten (Oxford Sleep Resistance Test, Pichot Fatigue Scale, EQ-5D VAS, Schlaftagebuch, Trail Making Test, Leeds Sleep Evaluation Questionnaire und Beck Depression Inventory) ergaben sich jeweils keine signifikanten Vor- oder Nachteile für Pitolisant.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den Studien HAROSA I und HAROSA II wurden jeweils keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Verträglichkeit

In der Domäne Verträglichkeit zeigten sich weder für jegliche UE, schwerwiegende UE, schwere UE oder UE, die zum Therapieabbruch führten, noch für UESI statistisch signifikante Vor- oder Nachteile für Pitolisant.

Fazit

In der Gesamtschau (Tabelle 4-113) zeigen sich in den ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II in der Morbidität deutliche positive Effekte zugunsten von Pitolisant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, eine optimierte Standard-

therapie der zugrundeliegenden obstruktiven Schlafapnoe. Dem stehen keine signifikanten Nachteile in der Sicherheit entgegen.

Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist aufgrund der formalen Vorgaben der Nutzenbewertung an die vorzulegende Evidenz nicht darstellbar, da keine geeigneten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens vorliegen. Die ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II, auf deren Basis die Zulassung erteilt wurde, umfassen jeweils eine Behandlungsdauer von 12 Wochen. Damit ist eine Beurteilbarkeit der Langzeiteffekte von Pitolisant bei EDS im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht gewährleistet. Nichtsdestotrotz deuten die Ergebnisse der ergänzend dargestellten Studien HAROSA I und HAROSA II darauf hin, dass ein Zusatznutzen von Pitolisant im relevanten Anwendungsgebiet auch auf lange Sicht besteht. Mit Pitolisant-Behandlung erreicht ein großer Anteil der Patienten ein ESS-Ansprechen, eine Verbesserung des CGI-C gegenüber dem CGI-S zu Baseline, sowie eine Verbesserung im PGOE. Pitolisant bietet einen signifikanten Vorteil gegenüber der Therapie der zugrundeliegenden OSA ohne explizite EDS-Behandlung (Placebo-Arm). Dem stehen keine signifikanten Nachteile in der Sicherheit entgegen, die den Zusatznutzen einschränken würden. Mittels ESS schätzt der Patient seine Tagesschläfrigkeit anhand mehrerer Kriterien ein, mittels CGI und PGOE bewerten Patient und Prüfarzt die wahrgenommene Verbesserung der Tagesschläfrigkeit insgesamt. Die erfolgreiche Behandlung der Tagesschläfrigkeit ist das primäre Therapieziel im Anwendungsgebiet von Pitolisant und patientenrelevant, da es sich um ein belastendes Symptom handelt, das die betroffenen Patienten in ihrem Alltag und Berufsleben einschränkt und die Lebensqualität der Patienten verringert. Mit Pitolisant wurde innerhalb von 12 Wochen eine für den Patienten spürbare, signifikante, relevante und deutliche Linderung dieses schwerwiegenden Symptomes erreicht.

In den Open-Label-Zeiträumen der Studien HAROSA I und HAROSA II wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Pitolisant über den Zeitraum von 12 Wochen hinaus untersucht. Die mit Pitolisant im doppelblinden Behandlungszeitraum erreichte Verringerung der Tagesschläfrigkeit blieb bis zum Behandlungsende zu Woche 52 bestehen. Diejenigen Patienten, die vom Placebo-Arm zu Pitolisant wechselten, erreichten zum Studienende eine ähnlich starke Verringerung wie jene, die über die gesamte Studie hinweg mit Pitolisant behandelt wurden. Im Open-Label-Zeitraum bestätigte sich das Sicherheitsprofil von Pitolisant (Bioprojet 2019a; Bioprojet 2019b).

Die Bedeutung von Pitolisant im relevanten Anwendungsgebiet besteht in der wirksamen und anhaltenden Verringerung der Tagesschläfrigkeit bei einem handhabbaren Nebenwirkungsprofil sowie einem geringen Sucht- und Missbrauchspotenzial. Zusammenfassend kann mit Pitolisant ein relevanter therapeutischer Bedarf bei erwachsenen Patienten mit OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. CPAP, nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte oder die diese nicht vertragen haben, gedeckt werden.

Insgesamt ergibt sich daher ein Zusatznutzen, der jedoch nicht quantifiziert werden kann, weil die limitierte wissenschaftliche Datenbasis dies nicht zulässt. Somit wird ein Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** beansprucht.

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 4-114: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. CPAP, nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte oder die diese nicht vertragen haben.	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

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.

Nicht zutreffend.

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[17], Molenberghs 2010[18]). 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[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) soll ausreichend begründet 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:

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

– 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. Alle dargestellten Endpunkte sind unmittelbar patientenrelevant.

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. Anonymous (2020). Erratum: Pitolisant for Daytime Sleepiness in Patients with Obstructive Sleep Apnea Who Refuse Continuous Positive Airway Pressure Treatment. A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 202, 154-155.
2. Askland K, Wright L, Wozniak DR, Emmanuel T, Caston J und Smith I (2020). Educational, supportive and behavioural interventions to improve usage of continuous positive airway pressure machines in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
3. Beck AT und Beamesderfer A (1974). Assessment of depression: the depression inventory. *Modern problems of pharmacopsychiatry* 7, 151-169.
4. Bennett LS, Stradling JR und Davies RJ (1997). A behavioural test to assess daytime sleepiness in obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res* 6, 142-145.
5. BfArM (2021). Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2021. Verfügbar unter: https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2021.pdf [Zugriffsdatum: 17.03.2021].
6. Bioprojet (2019a). CLINICAL STUDY REPORT FOR PROTOCOL P 09-08: BF2.649 in patients with Obstructive Sleep Apnoea syndrome (OSA), and treated by nasal Continuous Positive Airway Pressure (nCPAP), but still complaining of Excessive Daytime Sleepiness (EDS) – Phase III.
7. Bioprojet (2019b). CLINICAL STUDY REPORT FOR PROTOCOL P 09-09: Efficacy and safety of BF2.649 in the treatment of Excessive Daytime Sleepiness in patients with Obstructive

Sleep Apnoea syndrome (OSA) refusing the nasal Continuous Positive Airway Pressure (nCPAP) therapy – Phase III.
8. Bioprojet Pharma (2021). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Ozawade 4,5 mg/18 mg Filmtabletten. Stand Juli 2021.
9. Bowie CR und Harvey PD (2006). Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nature protocols* 1, 2277-2281.
10. Bucks RS, Olaithe M, Rosenzweig I und Morrell MJ (2017). Reviewing the relationship between OSA and cognition: Where do we go from here? *Respirology* 22, 1253-1261.
11. Bundesministerium für Gesundheit (2021). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 44 Stimulantien Vom 15. April 2021 Verfügbar unter: https://www.bundesanzeiger.de/pub/publication/sqsgllzbLujvJlJoDUB/content/sqsgllzbLujvJlJoDUB/BAnz%20AT%2029.06.2021%20B4.pdf?inline [Zugriffsdatum: 06.09.2021].
12. Cephalon GmbH (2011). Mitteilung an die Angehörigen der Heilberufe zur Einschränkung der Anwendungsgebiete für Modafinil. Verfügbar unter: https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2011/20110207.pdf [Zugriffsdatum: 10.11.2020].
13. Chervin RD (2000). Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest* 118, 372-379.
14. Clinicaltrials.gov (2010a). BF2.649 in Patients With OSA and Treated by CPAP But Still Complaining of EDS. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01071876 [Zugriffsdatum: 01.09.2021].
15. Clinicaltrials.gov (2010b). BF2.649 in Patients With OSA, Still Complaining of EDS and Refusing to be Treated by CPAP. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01072968 [Zugriffsdatum: 01.09.2021].
16. Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ, Arnulf I, Mayer G, Rodenbeck A, Lehert P, Ding C-L, Lecomte J-M,Schwartz J-C (2013). Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *The Lancet Neurology* 12, 1068-1075.
17. Dauvilliers Y, Verbraecken J, Partinen M, Hedner J, Saaresranta T, Georgiev O, Tiholov R, Lecomte I, Tamisier R, Levy P, *et al.* (2020). Pitolisant for Daytime Sleepiness in Patients with Obstructive Sleep Apnea Who Refuse Continuous Positive Airway Pressure Treatment. A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 201, 1135-1145.
18. DGSM (2017). S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörung, Kapitel Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen, Version 2.0. Verfügbar unter: https://www.dgsm.de/fileadmin/dgsm/leitlinien/s3/S3_LL_Nicht-erholsamer_Schlaf_Kap_SBAS_11818_20_s2_2017.pdf [Zugriffsdatum: 20.04.2021].
19. EU Clinical Trials Register (2010a). BF2.649 in patients with Obstructive Sleep Apnoea syndrome (OSA), and treated by nasal Continuous Positive Airway Pressure (nCPAP), but still complaining of Excessive Daytime Sleepiness (EDS). . Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017248-14 [Zugriffsdatum: 01.09.2021].
20. EU Clinical Trials Register (2010b). Efficacy and safety of BF2.649 in the treatment of Excessive Daytime Sleepiness in patients with Obstructive Sleep Apnoea syndrome (OSA), refusing the nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) therapy. . Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017251-94 [Zugriffsdatum: 01.09.2021].

21. European Medicines Agency (2010). Press release: European Medicines Agency recommends restricting the use of modafinil. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/european-medicines-agency-recommends-restricting-use-modafinil_en.pdf [Zugriffsdatum: 10.11.2020].
22. EuroQol Group (1990). EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 16, 199-208.
23. Gasa M, Tamisier R, Launois SH, Sapene M, Martin F, Stach B, Grillet Y, Levy P und Pepin JL (2013). Residual sleepiness in sleep apnea patients treated by continuous positive airway pressure. *J Sleep Res* 22, 389-397.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Pitolisant. Datum der Veröffentlichung: 1. November 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1657/2016-08-01_Nutzenbewertung-G-BA_Pitolisant-D-250.pdf [Zugriffsdatum: 09.06.2021].
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (2020). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs 1 Am-Nutzen-V Beratungsanforderung 2020-B-187.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (2021a). Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertunggemäß § 35a SGB V. Format und Gliederung des Dossiers,einzureichende Unterlagen,Vorgaben für technische Standards. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2021-08-03_Anl2_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf [Zugriffsdatum: 06.09.2021].
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (2021b). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 15. Juli 2021 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 27.08.2021 B6 in Kraft getreten am 28. August 2021. Stand: 28. August 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2597/VerfO_2021-07-15_iK-2021-08-28.pdf [Zugriffsdatum: 06.09.2021].
28. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, White J, Wright J und Cates CJ (2006). Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, Cd001106.
29. Guy W (1976). ECDEU assessment manual for psychopharmacology, (Rockville, Maryland, U.S. : Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration. National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs,,).
30. Hoffman M (2019). Pitolisant Approved for Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy. Verfügbar unter: https://www.neurologylive.com/view/pitolisant-approved-for-excessive-daytime-sleepiness-in-narcolepsy [Zugriffsdatum: 05.11.2020].
31. IQWiG (2020). Allgemeine Methoden Version 6.0 vom 05.11.2020. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf [Zugriffsdatum: 10.06.2021].
32. Jacobsen AR, Eriksen F, Hansen RW, Erlandsen M, Thorup L, Damgård MB, Kirkegaard MG und Hansen KW (2017). Determinants for adherence to continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea. *PloS one* 12, e0189614.
33. Jazz Pharmaceuticals (2020). Fachinformation Sunosi 75/150 mg Filmtabletten. Stand: 16.01.2020.

34. Johns M und Hocking B (1997). Daytime sleepiness and sleep habits of Australian workers. *Sleep* 20, 844-849.
35. Johns MW (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14, 540-545.
36. Johns MW (1993). Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest* 103, 30-36.
37. Johns MW (2000). Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res* 9, 5-11.
38. Koutsourelakis I, Perraki E, Economou NT, Dimitrokalli P, Vagiakis E, Roussos C und Zakynthinos S (2009). Predictors of residual sleepiness in adequately treated obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J* 34, 687-693.
39. Krieger AC, Ayappa I, Norman RG, Rapoport DM und Walsleben J (2004). Comparison of the maintenance of wakefulness test (MWT) to a modified behavioral test (OSLER) in the evaluation of daytime sleepiness. *J Sleep Res* 13, 407-411.
40. Mazza S, Pepin JL, Deschaux C, Naegele B und Levy P (2002). Analysis of error profiles occurring during the OSLER test: a sensitive mean of detecting fluctuations in vigilance in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 166, 474-478.
41. Nguyên XL, Rakotonanahary D, Chaskalovic J, Philippe C, Hausser-Hauw C, Lebeau B und Fleury B (2008). Residual subjective daytime sleepiness under CPAP treatment in initially somnolent apnea patients: a pilot study using data mining methods. *Sleep medicine* 9, 511-516.
42. Parkes JD, Chen SY, Clift SJ, Dahlitz MJ und Dunn G (1998). The clinical diagnosis of the narcoleptic syndrome. *J Sleep Res* 7, 41-52.
43. Parrott AC und Hindmarch I (1978). Factor analysis of a sleep evaluation questionnaire. *Psychological medicine* 8, 325-329.
44. Patel S, Kon SSC, Nolan CM, Barker RE, Simonds AK, Morrell MJ und Man WD (2018). The Epworth Sleepiness Scale: Minimum Clinically Important Difference in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 197, 961-963.
45. Pépin JL, Georgiev O, Tiholov R, Attali V, Verbraecken J, Buyse B, Partinen M, Fietze I, Belev G, Dokic D, *et al.* (2021). Pitolisant for Residual Excessive Daytime Sleepiness in OSA Patients Adhering to CPAP: A Randomized Trial. *Chest* 159, 1598-1609.
46. Pepin JL, Leger P, Veale D, Langevin B, Robert D und Levy P (1995). Side effects of nasal continuous positive airway pressure in sleep apnea syndrome. Study of 193 patients in two French sleep centers. *Chest* 107, 375-381.
47. Pépin JL, Viot-Blanc V, Escourrou P, Racineux JL, Sapene M, Levy P, Dervaux B, Lenne X und Mallart A (2009). Prevalence of residual excessive sleepiness in CPAP-treated sleep apnoea patients: the French multicentre study. *Eur Respir J* 33, 1062-1067.
48. Pickard AS, Neary MP und Cella D (2007). Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 5, 70.
49. Priest B, Brichard C, Aubert G, Liistro G und Rodenstein DO (2001). Microsleep during a simplified maintenance of wakefulness test. A validation study of the OSLER test. *Am J Respir Crit Care Med* 163, 1619-1625.
50. Rosenzweig I, Glasser M, Polsek D, Leschziner GD, Williams SC und Morrell MJ (2015). Sleep apnoea and the brain: a complex relationship. *Lancet Respir Med* 3, 404-414.
51. Rotenberg BW, Murariu D und Pang KP (2016). Trends in CPAP adherence over twenty years of data collection: a flattened curve. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale* 45, 43.

52. Setnik B, McDonnell M, Mills C, Scart-Grès C, Robert P, Dayno JM und Schwartz J-C (2020). Evaluation of the abuse potential of pitolisant, a selective H3-receptor antagonist/inverse agonist, for the treatment of adult patients with narcolepsy with or without cataplexy. *Sleep* 43, zsz252.
53. Sin DD, Mayers I, Man GC und Pawluk L (2002). Long-term compliance rates to continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea: a population-based study. *Chest* 121, 430-435.
54. Uguen M, Perrin D, Belliard S, Ligneau X, Beardsley P, Lecomte J und Schwartz J (2013). Preclinical evaluation of the abuse potential of Pitolisant, a histamine H3 receptor inverse agonist/antagonist compared with Modafinil. *British Journal of Pharmacology* 169, 632-644.
55. Waldman LT, Parthasarathy S, Villa KF, Bron M, Bujanover S und Brod M (2020). Understanding the burden of illness of excessive daytime sleepiness associated with obstructive sleep apnea: a qualitative study. *Health Qual Life Outcomes* 18, 128.
56. Wong SS, Wilczynski NL und Haynes RB (2006). Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 94, 451-455.
57. Zisapel N und Laudon M (2003). Subjective assessment of the effects of CNS-active drugs on sleep by the Leeds sleep evaluation questionnaire: a review. *Hum Psychopharmacol* 18, 1-20.

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[21]] – 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

[21] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	
Datum der Suche	Zuletzt am 01.09.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[22]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
#1	pitolisant OR tripolisant	134
#2	BF-2.649 OR BF2.649 OR BF-2649 OR BF2694	139
#3	HBS-101	0
#4	N07XX11 OR 362665-56-3 OR 4BC83L4PIY	56
#5	wakix OR ozawade	136
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	141
#7	randomized controlled trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract]	908.994
#8	#6 AND #7	**31**

[22] 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.

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	embase.com	
Datum der Suche	Zuletzt am 01.09.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[23]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
#1	pitolisant OR tripolisant	392
#2	'BF-2.649' OR BF2.649 OR 'BF-2649' OR BF2649	76
#3	'HBS-101'	1
#4	N07XX11 OR '362665-56-3' OR 4BC83L4PIY	319
#5	wakix OR ozawade	53
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	427
#7	random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti	1.968.187
#8	#6 AND #7	**110**

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced	
Datum der Suche	Zuletzt am 01.09.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
#1	pitolisant OR tripolisant	62
#2	"BF-2.649" OR "BF2.649" OR "BF-2649" OR BF2649	32
#3	"HBS-101"	1
#4	N07XX11 OR "362665-56-3" OR 4BC83L4PIY	0
#5	wakix OR ozawade	11
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	**81**

[23] 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.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	
Datum der Suche	Zuletzt am 01.09.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[24]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
#1	pitolisant OR tripolisant	134
#2	BF-2.649 OR BF2.649 OR BF-2649 OR BF2694	139
#3	HBS-101	0
#4	N07XX11 OR 362665-56-3 OR 4BC83L4PIY	56
#5	wakix OR ozawade	136
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	141
#7	randomized controlled trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract]	908.994
#8	#6 AND #7	**31**

[24] 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.

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	embase.com	
Datum der Suche	Zuletzt am 01.09.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[25]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
#1	pitolisant OR tripolisant	392
#2	'BF-2.649' OR BF2.649 OR 'BF-2649' OR BF2649	76
#3	'HBS-101'	1
#4	N07XX11 OR '362665-56-3' OR 4BC83L4PIY	319
#5	wakix OR ozawade	53
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	427
#7	random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti	1.968.187
#8	#6 AND #7	**110**

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced	
Datum der Suche	Zuletzt am 01.09.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
#1	pitolisant OR tripolisant	62
#2	"BF-2.649" OR "BF2.649" OR "BF-2649" OR BF2649	32
#3	"HBS-101"	1
#4	N07XX11 OR "362665-56-3" OR 4BC83L4PIY	0
#5	wakix OR ozawade	11
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	**81**

[25] Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	
Datum der Suche	Zuletzt am 01.09.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
#1	pitolisant OR tripolisant	134
#2	BF-2.649 OR BF2.649 OR BF-2649 OR BF2694	139
#3	HBS-101	0
#4	N07XX11 OR 362665-56-3 OR 4BC83L4PIY	56
#5	wakix OR ozawade	136
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	**141**

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	embase.com	
Datum der Suche	Zuletzt am 01.09.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
#1	pitolisant OR tripolisant	392
#2	'BF-2.649' OR BF2.649 OR 'BF-2649' OR BF2649	76
#3	'HBS-101'	1
#4	N07XX11 OR '362665-56-3' OR 4BC83L4PIY	319
#5	wakix OR ozawade	53
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	**427**

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced	
Datum der Suche	Zuletzt am 01.09.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
#1	pitolisant OR tripolisant	62
#2	"BF-2.649" OR "BF2.649" OR "BF-2649" OR BF2649	32
#3	"HBS-101"	1
#4	N07XX11 OR "362665-56-3" OR 4BC83L4PIY	0
#5	wakix OR ozawade	11
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	**81**

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	
Datum der Suche	Zuletzt am 01.09.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
#1	pitolisant OR tripolisant	134
#2	BF-2.649 OR BF2.649 OR BF-2649 OR BF2694	139
#3	HBS-101	0
#4	N07XX11 OR 362665-56-3 OR 4BC83L4PIY	56
#5	wakix OR ozawade	136
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	**141**

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	embase.com	
Datum der Suche	Zuletzt am 01.09.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
#1	pitolisant OR tripolisant	392
#2	'BF-2.649' OR BF2.649 OR 'BF-2649' OR BF2649	76
#3	'HBS-101'	1
#4	N07XX11 OR '362665-56-3' OR 4BC83L4PIY	319
#5	wakix OR ozawade	53
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	**427**

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced	
Datum der Suche	Zuletzt am 01.09.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
#1	pitolisant OR tripolisant	62
#2	"BF-2.649" OR "BF2.649" OR "BF-2649" OR BF2649	32
#3	"HBS-101"	1
#4	N07XX11 OR "362665-56-3" OR 4BC83L4PIY	0
#5	wakix OR ozawade	11
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	**81**

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	
Datum der Suche	01.09.2021	
Suchstrategie		
#	**Suchbegriffe [Basic search]**	**Treffer**
#1	(pitolisant OR tripolisant OR "BF-2.649" OR "BF2.649" OR "BF-2649" OR BF2649 OR "HBS-101" OR N07XX11 OR "362665-56-3" OR 4BC83L4PIY) [OTHER TERMS]	26

Studienregister	EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	01.09.2021	
Suchstrategie		
#	**Suchbegriffe [Basic search]**	**Treffer**
#1	pitolisant OR tripolisant OR "BF-2.649" OR "BF2.649" OR "BF-2649" OR BF2649 OR "HBS-101" OR N07XX11 OR "362665-56-3" OR 4BC83L4PIY	16

Studienregister	WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)	
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/	
Datum der Suche	01.09.2021	
Suchstrategie		
#	**Suchbegriffe [Basic search]**	**Treffer**
#1	pitolisant OR tripolisant OR "BF-2.649" OR "BF2.649" OR "BF-2649" OR BF2649 OR "HBS-101" OR N07XX11 OR "362665-56-3" OR 4BC83L4PIY	26

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Studienregister	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	01.09.2021	
Suchstrategie		
#	**Suchbegriffe [Basic search]**	**Treffer**
#1	(pitolisant OR tripolisant OR "BF-2.649" OR "BF2.649" OR "BF-2649" OR BF2649 OR "HBS-101" OR N07XX11 OR "362665-56-3" OR 4BC83L4PIY) [OTHER TERMS]	26

Studienregister	EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	01.09.2021	
Suchstrategie		
#	**Suchbegriffe [Basic search]**	**Treffer**
#1	pitolisant OR tripolisant OR "BF-2.649" OR "BF2.649" OR "BF-2649" OR BF2649 OR "HBS-101" OR N07XX11 OR "362665-56-3" OR 4BC83L4PIY	16

Studienregister	WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)	
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/	
Datum der Suche	01.09.2021	
Suchstrategie		
#	**Suchbegriffe [Basic search]**	**Treffer**
#1	pitolisant OR tripolisant OR "BF-2.649" OR "BF2.649" OR "BF-2649" OR BF2649 OR "HBS-101" OR N07XX11 OR "362665-56-3" OR 4BC83L4PIY	26

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studienregister	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	01.09.2021	
Suchstrategie		
#	**Suchbegriffe [Basic search]**	**Treffer**
#1	(pitolisant OR tripolisant OR "BF-2.649" OR "BF2.649" OR "BF-2649" OR BF2649 OR "HBS-101" OR N07XX11 OR "362665-56-3" OR 4BC83L4PIY) [OTHER TERMS]	26

Studienregister	EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	01.09.2021	
Suchstrategie		
#	**Suchbegriffe [Basic search]**	**Treffer**
#1	pitolisant OR tripolisant OR "BF-2.649" OR "BF2.649" OR "BF-2649" OR BF2649 OR "HBS-101" OR N07XX11 OR "362665-56-3" OR 4BC83L4PIY	16

Studienregister	WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)	
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/	
Datum der Suche	01.09.2021	
Suchstrategie		
#	**Suchbegriffe [Basic search]**	**Treffer**
#1	pitolisant OR tripolisant OR "BF-2.649" OR "BF2.649" OR "BF-2649" OR BF2649 OR "HBS-101" OR N07XX11 OR "362665-56-3" OR 4BC83L4PIY	26

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	01.09.2021	
Suchstrategie		
#	**Suchbegriffe [Basic search]**	**Treffer**
#1	(pitolisant OR tripolisant OR "BF-2.649" OR "BF2.649" OR "BF-2649" OR BF2649 OR "HBS-101" OR N07XX11 OR "362665-56-3" OR 4BC83L4PIY) [OTHER TERMS]	26

Studienregister	EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	01.09.2021	
Suchstrategie		
#	**Suchbegriffe [Basic search]**	**Treffer**
#1	pitolisant OR tripolisant OR "BF-2.649" OR "BF2.649" OR "BF-2649" OR BF2649 OR "HBS-101" OR N07XX11 OR "362665-56-3" OR 4BC83L4PIY	16

Studienregister	WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)	
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/	
Datum der Suche	01.09.2021	
Suchstrategie		
#	**Suchbegriffe [Basic search]**	**Treffer**
#1	pitolisant OR tripolisant OR "BF-2.649" OR "BF2.649" OR "BF-2649" OR BF2649 OR "HBS-101" OR N07XX11 OR "362665-56-3" OR 4BC83L4PIY	26

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

#	Dokument	Ausschlussgrund
1	Anonymous (2020). Erratum: Pitolisant for Daytime Sleepiness in Patients with Obstructive Sleep Apnea Who Refuse Continuous Positive Airway Pressure Treatment. A Randomized Trial. American journal of respiratory and critical care medicine 202, 154-155.	A9
2	Clinicaltrials.gov (2010). BF2.649 in Patients With OSA and Treated by CPAP But Still Complaining of EDS. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01071876.	A6
3	Clinicaltrials.gov (2010). BF2.649 in Patients With OSA, Still Complaining of EDS and Refusing to be Treated by CPAP. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01072968.	A6
4	Clinicaltrials.gov (2012). Dose-range Finding Study of BF2.649 Effect on Patients With Obstructive Sleep Apnea (OSA). https://clinicaltrials.gov/show/NCT01620554.	A2
5	Clinicaltrials.gov (2016). Pitolisant (BF2.649) in the Treatment of EDS in Patients With OSA. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02739568.	A2
6	Clinicaltrials.gov (2016). Pitolisant (BF2.649) in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Patients With Obstructive Sleep Apnoea Syndrome, Treated or Not by Nasal Continuous Positive Airway Pressure, But Still Complaining of Excessive Daytime Sleepiness. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02978651.	A7
7	Dauvilliers Y, Verbraecken J, Partinen M, Hedner J, Saaresranta T, Georgiev O, Tiholov R, Lecomte I, Tamisier R, Lévy P, *et al.* (2020). Pitolisant for Daytime Sleepiness in Patients with Obstructive Sleep Apnea Who Refuse Continuous Positive Airway Pressure Treatment. A Randomized Trial. American journal of respiratory and critical care medicine 201, 1135-1145.	A6
8	EU-CTR (2010). BF2.649 in patients with Obstructive Sleep Apnoea syndrome (OSA), and treated by nasal Continuous Positive Airway Pressure (nCPAP), but still complaining of Excessive Daytime Sleepiness (EDS). - HAROSA I. http://www.who.int/trialsearch/Trial2aspx?TrialID=EUCTR2009-017248-14-ES.	A6

#	Dokument	Ausschlussgrund
9	EU-CTR (2010). Minimum effective dose-finding study of BF2.649, in patients with moderate to severe Obstructive Sleep Apnea, experiencing Excessive Daytime Sleepiness (EDS) despite regular use of nCPAP, and patients having refused this therapy. Randomized, double blind study with BF2.649 (5-, 10-, 20-, 40- mg/d), or placebo. http://www.who.int/trialsearch/Trial2aspx?TrialID=EUCTR2010-019413-25-FR.	A2
10	EU-CTR (2011). The study aims to confirm the effectiveness and safety of BF2.649 over placebo for the treatment of excessive daytime sleepiness associated with Obstructive Sleep Apnoea syndrome in patients who refuse CPAP therapy. http://www.who.int/trialsearch/Trial2aspx?TrialID=EUCTR2009-017251-94-SE.	A6
11	EU-CTR (2016). Efficacy and safety of pitolisant (BF2.649) in the treatment of excessive daytme sleepiness in patients with excessive daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea syndrome treated or not by nCPAP ans still complaning of excessive daytime sleepiness. http://www.who.int/trialsearch/Trial2aspx?TrialID=EUCTR2015-004561-85-BG.	A2
12	Pépin JL, Georgiev O, Tiholov R, Attali V, Verbraecken J, Buyse B, Partinen M, Fietze I, Belev G, Dokic D, *et al.* (2021). Pitolisant for Residual Excessive Daytime Sleepiness in OSA Patients Adhering to CPAP: A Randomized Trial. Chest 159, 1598-1609.	A6
13	Wang J, Li X, Yang S, Wang T, Xu Z, Xu J, Gao H und Chen G (2021). Pitolisant versus placebo for excessive daytime sleepiness in narcolepsy and obstructive sleep apnea: A meta-analysis from randomized controlled trials. Pharmacological research 167, 105522.	A6

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

#	Dokument	Ausschlussgrund
1	Anonymous (2020). Erratum: Pitolisant for Daytime Sleepiness in Patients with Obstructive Sleep Apnea Who Refuse Continuous Positive Airway Pressure Treatment. A Randomized Trial. American journal of respiratory and critical care medicine 202, 154-155.	A9
2	Clinicaltrials.gov (2010). BF2.649 in Patients With OSA and Treated by CPAP But Still Complaining of EDS. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01071876.	A6
3	Clinicaltrials.gov (2010). BF2.649 in Patients With OSA, Still Complaining of EDS and Refusing to be Treated by CPAP. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01072968.	A6
4	Clinicaltrials.gov (2012). Dose-range Finding Study of BF2.649 Effect on Patients With Obstructive Sleep Apnea (OSA). https://clinicaltrials.gov/show/NCT01620554.	A2
5	Clinicaltrials.gov (2016). Pitolisant (BF2.649) in the Treatment of EDS in Patients With OSA. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02739568.	A2

#	Dokument	Ausschlussgrund
6	Clinicaltrials.gov (2016). Pitolisant (BF2.649) in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Patients With Obstructive Sleep Apnoea Syndrome, Treated or Not by Nasal Continuous Positive Airway Pressure, But Still Complaining of Excessive Daytime Sleepiness. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02978651.	A7
7	Dauvilliers Y, Verbraecken J, Partinen M, Hedner J, Saaresranta T, Georgiev O, Tiholov R, Lecomte I, Tamisier R, Lévy P, *et al.* (2020). Pitolisant for Daytime Sleepiness in Patients with Obstructive Sleep Apnea Who Refuse Continuous Positive Airway Pressure Treatment. A Randomized Trial. American journal of respiratory and critical care medicine 201, 1135-1145.	A6
8	EU-CTR (2010). BF2.649 in patients with Obstructive Sleep Apnoea syndrome (OSA), and treated by nasal Continuous Positive Airway Pressure (nCPAP), but still complaining of Excessive Daytime Sleepiness (EDS). - HAROSA I. http://www.who.int/trialsearch/Trial2aspx?TrialID=EUCTR2009-017248-14-ES.	A6
9	EU-CTR (2010). Minimum effective dose-finding study of BF2.649, in patients with moderate to severe Obstructive Sleep Apnea, experiencing Excessive Daytime Sleepiness (EDS) despite regular use of nCPAP, and patients having refused this therapy. Randomized, double blind study with BF2.649 (5-, 10-, 20-, 40- mg/d), or placebo. http://www.who.int/trialsearch/Trial2aspx?TrialID=EUCTR2010-019413-25-FR.	A2
10	EU-CTR (2011). The study aims to confirm the effectiveness and safety of BF2.649 over placebo for the treatment of excessive daytime sleepiness associated with Obstructive Sleep Apnoea syndrome in patients who refuse CPAP therapy. http://www.who.int/trialsearch/Trial2aspx?TrialID=EUCTR2009-017251-94-SE.	A6
11	EU-CTR (2016). Efficacy and safety of pitolisant (BF2.649) in the treatment of excessive daytme sleepiness in patients with excessive daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea syndrome treated or not by nCPAP ans still complaning of excessive daytime sleepiness. http://www.who.int/trialsearch/Trial2aspx?TrialID=EUCTR2015-004561-85-BG.	A2
12	Pépin JL, Georgiev O, Tiholov R, Attali V, Verbraecken J, Buyse B, Partinen M, Fietze I, Belev G, Dokic D, *et al.* (2021). Pitolisant for Residual Excessive Daytime Sleepiness in OSA Patients Adhering to CPAP: A Randomized Trial. Chest 159, 1598-1609.	A6
13	Wang J, Li X, Yang S, Wang T, Xu Z, Xu J, Gao H und Chen G (2021). Pitolisant versus placebo for excessive daytime sleepiness in narcolepsy and obstructive sleep apnea: A meta-analysis from randomized controlled trials. Pharmacological research 167, 105522.	A6

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

#	Dokument	Ausschlussgrund
1	Anonymous (2020). Erratum: Pitolisant for Daytime Sleepiness in Patients with Obstructive Sleep Apnea Who Refuse Continuous Positive Airway Pressure Treatment. A Randomized Trial. American journal of respiratory and critical care medicine 202, 154-155.	A9

#	Dokument	Ausschlussgrund
2	Clinicaltrials.gov (2010). BF2.649 in Patients With OSA and Treated by CPAP But Still Complaining of EDS. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01071876.	A6
3	Clinicaltrials.gov (2010). BF2.649 in Patients With OSA, Still Complaining of EDS and Refusing to be Treated by CPAP. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01072968.	A6
4	Clinicaltrials.gov (2012). Dose-range Finding Study of BF2.649 Effect on Patients With Obstructive Sleep Apnea (OSA). https://clinicaltrials.gov/show/NCT01620554.	A2
5	Clinicaltrials.gov (2016). Pitolisant (BF2.649) in the Treatment of EDS in Patients With OSA. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02739568.	A2
6	Clinicaltrials.gov (2016). Pitolisant (BF2.649) in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Patients With Obstructive Sleep Apnoea Syndrome, Treated or Not by Nasal Continuous Positive Airway Pressure, But Still Complaining of Excessive Daytime Sleepiness. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02978651.	A7
7	Dauvilliers Y, Verbraecken J, Partinen M, Hedner J, Saaresranta T, Georgiev O, Tiholov R, Lecomte I, Tamisier R, Lévy P, *et al.* (2020). Pitolisant for Daytime Sleepiness in Patients with Obstructive Sleep Apnea Who Refuse Continuous Positive Airway Pressure Treatment. A Randomized Trial. American journal of respiratory and critical care medicine 201, 1135-1145.	A6
8	EU-CTR (2010). BF2.649 in patients with Obstructive Sleep Apnoea syndrome (OSA), and treated by nasal Continuous Positive Airway Pressure (nCPAP), but still complaining of Excessive Daytime Sleepiness (EDS). - HAROSA I. http://www.who.int/trialsearch/Trial2aspx?TrialID=EUCTR2009-017248-14-ES.	A6
9	EU-CTR (2010). Minimum effective dose-finding study of BF2.649, in patients with moderate to severe Obstructive Sleep Apnea, experiencing Excessive Daytime Sleepiness (EDS) despite regular use of nCPAP, and patients having refused this therapy. Randomized, double blind study with BF2.649 (5-, 10-, 20-, 40- mg/d), or placebo. http://www.who.int/trialsearch/Trial2aspx?TrialID=EUCTR2010-019413-25-FR.	A2
10	EU-CTR (2011). The study aims to confirm the effectiveness and safety of BF2.649 over placebo for the treatment of excessive daytime sleepiness associated with Obstructive Sleep Apnoea syndrome in patients who refuse CPAP therapy. http://www.who.int/trialsearch/Trial2aspx?TrialID=EUCTR2009-017251-94-SE.	A6
11	EU-CTR (2016). Efficacy and safety of pitolisant (BF2.649) in the treatment of excessive daytme sleepiness in patients with excessive daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea syndrome treated or not by nCPAP ans still complaning of excessive daytime sleepiness. http://www.who.int/trialsearch/Trial2aspx?TrialID=EUCTR2015-004561-85-BG.	A2
12	Pépin JL, Georgiev O, Tiholov R, Attali V, Verbraecken J, Buyse B, Partinen M, Fietze I, Belev G, Dokic D, *et al.* (2021). Pitolisant for Residual Excessive Daytime Sleepiness in OSA Patients Adhering to CPAP: A Randomized Trial. Chest 159, 1598-1609.	A6

#	Dokument	Ausschlussgrund
13	Wang J, Li X, Yang S, Wang T, Xu Z, Xu J, Gao H und Chen G (2021). Pitolisant versus placebo for excessive daytime sleepiness in narcolepsy and obstructive sleep apnea: A meta-analysis from randomized controlled trials. Pharmacological research 167, 105522.	A6

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

#	Dokument	Ausschlussgrund
1	Anonymous (2020). Erratum: Pitolisant for Daytime Sleepiness in Patients with Obstructive Sleep Apnea Who Refuse Continuous Positive Airway Pressure Treatment. A Randomized Trial. American journal of respiratory and critical care medicine 202, 154-155.	A9
2	Clinicaltrials.gov (2010). BF2.649 in Patients With OSA and Treated by CPAP But Still Complaining of EDS. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01071876.	A1
3	Clinicaltrials.gov (2010). BF2.649 in Patients With OSA, Still Complaining of EDS and Refusing to be Treated by CPAP. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01072968.	A1
4	Clinicaltrials.gov (2012). Dose-range Finding Study of BF2.649 Effect on Patients With Obstructive Sleep Apnea (OSA). https://clinicaltrials.gov/show/NCT01620554.	A2
5	Clinicaltrials.gov (2016). Pitolisant (BF2.649) in the Treatment of EDS in Patients With OSA. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02739568.	A2
6	Clinicaltrials.gov (2016). Pitolisant (BF2.649) in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Patients With Obstructive Sleep Apnoea Syndrome, Treated or Not by Nasal Continuous Positive Airway Pressure, But Still Complaining of Excessive Daytime Sleepiness. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02978651.	A7
7	Dauvilliers Y, Verbraecken J, Partinen M, Hedner J, Saaresranta T, Georgiev O, Tiholov R, Lecomte I, Tamisier R, Lévy P, *et al.* (2020). Pitolisant for Daytime Sleepiness in Patients with Obstructive Sleep Apnea Who Refuse Continuous Positive Airway Pressure Treatment. A Randomized Trial. American journal of respiratory and critical care medicine 201, 1135-1145.	A1
8	EU-CTR (2010). BF2.649 in patients with Obstructive Sleep Apnoea syndrome (OSA), and treated by nasal Continuous Positive Airway Pressure (nCPAP), but still complaining of Excessive Daytime Sleepiness (EDS). - HAROSA I. http://www.who.int/trialsearch/Trial2aspx?TrialID=EUCTR2009-017248-14-ES.	A1
9	EU-CTR (2010). Minimum effective dose-finding study of BF2.649, in patients with moderate to severe Obstructive Sleep Apnea, experiencing Excessive Daytime Sleepiness (EDS) despite regular use of nCPAP, and patients having refused this therapy. Randomized, double blind study with BF2.649 (5-, 10-, 20-, 40- mg/d), or placebo. http://www.who.int/trialsearch/Trial2aspx?TrialID=EUCTR2010-019413-25-FR.	A2

#	Dokument	Ausschlussgrund
10	EU-CTR (2011). The study aims to confirm the effectiveness and safety of BF2.649 over placebo for the treatment of excessive daytime sleepiness associated with Obstructive Sleep Apnoea syndrome in patients who refuse CPAP therapy. http://www.who.int/trialsearch/Trial2aspx?TrialID=EUCTR2009-017251-94-SE.	A1
11	EU-CTR (2016). Efficacy and safety of pitolisant (BF2.649) in the treatment of excessive daytme sleepiness in patients with excessive daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea syndrome treated or not by nCPAP ans still complaning of excessive daytime sleepiness. http://www.who.int/trialsearch/Trial2aspx?TrialID=EUCTR2015-004561-85-BG.	A2
12	Pépin JL, Georgiev O, Tiholov R, Attali V, Verbraecken J, Buyse B, Partinen M, Fietze I, Belev G, Dokic D, *et al.* (2021). Pitolisant for Residual Excessive Daytime Sleepiness in OSA Patients Adhering to CPAP: A Randomized Trial. Chest 159, 1598-1609.	A1
13	Wang J, Li X, Yang S, Wang T, Xu Z, Xu J, Gao H und Chen G (2021). Pitolisant versus placebo for excessive daytime sleepiness in narcolepsy and obstructive sleep apnea: A meta-analysis from randomized controlled trials. Pharmacological research 167, 105522.	A1

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-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1	NCT00112060	A Study to Assess the Safety and Preliminary Efficacy of PT-523 in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00112060	A1
2	NCT00642928	Dose Range Finding Study of BF2.649 Versus Placebo to Treat Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson's Disease Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00642928	A1
3	NCT00690274	Study to Demonstrate Cognitive Enhancing Effects of BF2.649. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00690274	A1
4	NCT01036139	Efficacy and Safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness (EDS) in Parkinson's Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01036139	A1
5	NCT01066442	Efficacy and Safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness (EDS) in Parkinson's Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01066442	A1
6	NCT01067222	Efficacy and Safety Study of BF2.649 in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01067222	A1
7	NCT01067235	Efficacy and Safety Study of BF2.649 and BF2.649 Add on Modafinil on Cataplexy in Patients With Narcolespy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01067235	A1
8	NCT01071876	BF2.649 in Patients With OSA and Treated by CPAP But Still Complaining of EDS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01071876	A6
9	NCT01072968	BF2.649 in Patients With OSA, Still Complaining of EDS and Refusing to be Treated by CPAP. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01072968	A6

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
10	NCT01399606	Long Term Open Label Study in Narcolepsy With BF2.649 (Pitolisant). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01399606	A1
11	NCT01619033	Pharmacokinetics of BF2.649 in Renal Impairment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619033	A1
12	NCT01620554	Dose-range Finding Study of BF2.649 Effect on Patients With Obstructive Sleep Apnea (OSA). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01620554	A2
13	NCT01638403	Effects of BF2.649 in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01638403	A1
14	NCT01789398	Patient Narcoleptic Treated With BF2.649 (Pitolisant) in add-on to Sodium Oxybate (HARMONY IV). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01789398	A1
15	NCT01800045	Pitolisant to Assess Weekly Frequency of Cataplexy Attacks and EDS in Narcoleptic Patients (HARMONY CTP). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01800045	A1
16	NCT02611687	Efficacy and Safety of Pitolisant in Pediatric Narcoleptic Patients With or Without Cataplexy, Double-blind Study Followed by a Prolonged Open-label Period. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02611687	A1
17	NCT02739568	Pitolisant (BF2.649) in the Treatment of EDS in Patients With OSA. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02739568	A2
18	NCT02800083	A Trial Evaluating Pitolisant (BF2.649) in Alcohol Use Disorder Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02800083	A1
19	NCT02929342	Study to Assess the Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion (ADME) of [14C]-Pitolisant in Healthy Male Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02929342	A1
20	NCT02978651	Pitolisant (BF2.649) in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Patients With Obstructive Sleep Apnoea Syndrome, Treated or Not by Nasal Continuous Positive Airway Pressure, But Still Complaining of Excessive Daytime Sleepiness (HAROSA IV). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02978651	A7
21	NCT03152123	Determination the Abuse Potential of Pitolisant in Healthy, Non-Dependent Recreational Stimulant Users. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03152123	A1
22	NCT03433131	Expanded Access Program to Provide Treatment With Pitolisant to Adult Patients in the U.S. With Excessive Daytime Sleepiness Associated With Narcolepsy With or Without Cataplexy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03433131	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
23	NCT04026750	Insulin Tolerance Test Study in Patients With Type 1 Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04026750	A1
24	NCT04257929	A Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pitolisant in Patients With Prader-Willi Syndrome, Followed by an Open Label Extension. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04257929	A1
25	NCT04596267	Pitolisant Effects on Alcohol Self-Administration in Heavy Drinkers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04596267	A1
26	NCT04886518	Safety and Efficacy of Pitolisant on Excessive Daytime Sleepiness and Other Non-Muscular Symptoms in Patients With Myotonic Dystrophy Type 1 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04886518	A1
EU-CTR[1]			
1	2008-007845-29	Prospective, randomized, double-blind study, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of escalating doses of BF2.649 and BF2.649 add on Modafinil on cataplexy in patients with narcolepsy (HARMONY II). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007845-29	A1
2	2008-007866-46	Prospective, randomized, double-blind study, placebo-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy (HARMNOY I). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007866-46	A1
3	2009-013885-14	A randomized, multicenter 12-Week double-blind placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson?s disease followed by a 38-Week open-label extension phase. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-013885-14	A1
4	2009-013886-24	A randomized, multicenter 12-Week double-blind placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson’s disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013886-24	A1
5	2009-017248-14	BF2.649 in patients with Obstructive Sleep Apnoea syndrome (OSA), and treated by nasal Continuous Positive Airway Pressure (nCPAP), but still complaining of Excessive Daytime Sleepiness (EDS). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017248-14	A6

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
6	2009-017251-94	Efficacy and safety of BF2.649 in the treatment of Excessive Daytime Sleepiness in patients with Obstructive Sleep Apnoea syndrome (OSA), refusing the nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017251-94	A6
7	2010-019413-25	Minimum effective dose-finding study of BF2.649, in patients with moderate to severe Obstructive Sleep Apnea, experiencing Excessive Daytime Sleepiness (EDS) despite regular use of nCPAP, and patients having refused this therapy. Randomized, double blind study with BF2.649 (5-, 10-, 20-, 40- mg/d), or placebo. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019413-25	A2
8	2010-019687-36	Randomized, double-blind, placebo and comparator-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019687-36	A1
9	2010-023804-28	An open-label naturalistic pragmatic study to assess the long term safety of BF2.649 (Pitolisant) in the treatment of Excessive Daytime Sleepiness (EDS) in narcolepsy (12 months follow-up). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023804-28	A1
10	2011-000084-27	Double blind randomized study to assess the efficacy of BF2.649 compared to placebo in add-on to sodium oxybate in the treatment of narcoleptic patients with residual excessive daytime sleepiness (EDS) during 8 weeks. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000084-27	A1
11	2012-003076-39	A randomized, double blind study comparing BF2.649 (Pitolisant) to placebo in two parallel groups on the weekly frequency of cataplexy attacks and Excessive Daytime Sleepiness in narcoleptic patients with cataplexy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003076-39	A1
12	2013-001505-93	A multi-centre, single dose trial to evaluate pharmacokinetics of pitolisant (BF2.649) in children from 6 to less than 18 years with narcolepsy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001505-93	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
13	2013-001506-29	Double blind, multicentre, randomized, placebo-controlled trial to evaluate safety and efficacy of pitolisant in children from 6 to less than 18 years with narcolepsy with/without cataplexy, followed by a prolonged open-label period. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001506-29	A1
14	2015-004561-85	Efficacy and Safety of Pitolisant (BF2.649) in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Patients with Obstructive Sleep Apnoea Syndrome, Treated or Not by Nasal Continuous Positive Airway Pressure, but Still Complaining of Excessive Daytime Sleepiness. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004561-85	A2
15	2016-000207-90	A Multisite Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating Pitolisant (BF2.649) For Alcohol Use Disorder Treatment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000207-90	A1
16	2019-003008-11	A Phase 1, Open-Label, Single Ascending Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Solriamfetol in Pediatric Subjects with Narcolepsy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003008-11	A1
WHO-ICTRP[1]			
1	EUCTR2009-013885-14-ES	A randomized, multicenter 12-Week double-blind placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson?s disease followed by a 38-Week open-label extension phase. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013885-14	A1
2	EUCTR2009-013886-24-DE	A randomized, multicenter 12-Week double-blind placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson’s disease - HARPS-2. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013886-24	A1
3	EUCTR2009-017251-94-DE	The study aims to confirm the effectiveness and safety of BF2.649 over placebo for the treatment of excessive daytime sleepiness associated with Obstructive Sleep Apnoea syndrome in patients who refuse CPAP therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017251-94	A6

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
4	EUCTR2010-019413-25-FR	Minimum effective dose-finding study of BF2.649, in patients with moderate to severe Obstructive Sleep Apnea, experiencing Excessive Daytime Sleepiness (EDS) despite regular use of nCPAP, and patients having refused this therapy. Randomized, double blind study with BF2.649 (5-, 10-, 20-, 40- mg/d), or placebo. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019413-25	A2
5	EUCTR2010-019687-36-FR	Randomized, double-blind, placebo and comparator-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019687-36	A1
6	EUCTR2010-023804-28-HU	Study to assess the safety of BF2.649 (Pitolisant) in the treatment of Excessive Daytime Sleepiness in narcolepsy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023804-28	A1
7	EUCTR2011-000084-27-DE	Study to assess the efficacy of BF2.649 in the treatment of narcoleptic patients with residual excessive daytime sleepiness. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000084-27	A1
8	EUCTR2012-003076-39-HU	A randomized, double blind study comparing BF2.649 (Pitolisant) to placebo in two parallel groups on the weekly frequency of cataplexy attacks and Excessive Daytime Sleepiness in narcoleptic patients with cataplexy https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003076-39	A1
9	EUCTR2013-001505-93-IT	A study to determinate the fate of the drug pitolisant in the body of children from 6 to less than18 years who are suffering from sleepiness and sleep during the day without or with sudden loss of muscle tone without loss of consciousness. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001505-93	A1
10	EUCTR2015-004561-85-BG	Efficacy and safety of pitolisant (BF2.649) in the treatment of excessive daytme sleepiness in patients with excessive daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea syndrome treated or not by nCPAP ans still complaning of excessive daytime sleepiness. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004561-85	A2
11	EUCTR2016-000207-90-BG	A Multisite Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating Pitolisant (BF2.649) For Alcohol Use Disorder Treatment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000207-90	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
12	NCT01036139	Efficacy and Safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness (EDS) in Parkinson's Disease. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01036139	A1
13	NCT01071876	BF2.649 in Patients With OSA and Treated by CPAP But Still Complaining of EDS. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01071876	A6
14	NCT02611687	Efficacy and Safety of Pitolisant in Pediatric Narcoleptic Patients With or Without Cataplexy, Double-blind Study Followed by a Prolonged Open-label Period. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02611687	A1
15	NCT02739568	Pitolisant (BF2.649) in the Treatment of EDS in Patients With OSA. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02739568	A2
16	NCT02800083	A Trial Evaluating Pitolisant (BF2.649) in Alcohol Use Disorder Treatment. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02800083	A1
17	NCT02929342	Study to Assess the Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion (ADME) of 14C-Pitolisant in Healthy Male Volunteers. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02929342.	A1
18	NCT02978651	Pitolisant (BF2.649) in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Patients With Obstructive Sleep Apnoea Syndrome, Treated or Not by Nasal Continuous Positive Airway Pressure, But Still Complaining of Excessive Daytime Sleepiness. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02978651	A7
19	NCT03152123	Determination the Abuse Potential of Pitolisant in Healthy, Non-Dependent Recreational Stimulant Users. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03152123	A1
20	NCT03433131	Expanded Access Program to Provide Treatment With Pitolisant to Adult Patients in the U.S. With Excessive Daytime Sleepiness Associated With Narcolepsy With or Without Cataplexy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03433131	A1
21	NCT04026750	Insulin Tolerance Test Study in Patients With Type 1 Diabetes. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04026750	A1
22	NCT04257929	A Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pitolisant in Patients With Prader-Willi Syndrome, Followed by an Open Label Extension. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04257929	A1
23	NCT04257929 (Duplikat)	A Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pitolisant in Patients With Prader-Willi Syndrome, Followed by an Open Label Extension. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04257929	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
24	NCT04596267	Pitolisant Effects on Alcohol Self-Administration in Heavy Drinkers https://clinicaltrials.gov/show/NCT04596267	A1
25	NCT04596267 (Duplikat)	Pitolisant Effects on Alcohol Self-Administration in Heavy Drinkers https://clinicaltrials.gov/show/NCT04596267	A1
26	NCT04886518	Safety and Efficacy of Pitolisant on Excessive Daytime Sleepiness and Other Non-Muscular Symptoms in Patients With Myotonic Dystrophy Type 1 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04886518	A1
[1] Ein Teil der im EU-CTR und in der WHO-ICTRP identifizierten Studien wurden auch bereits bei clinicaltrials.gov identifiziert. Insgesamt wurden 28 Studien in der Registersuche identifiziert.			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1	NCT00112060	A Study to Assess the Safety and Preliminary Efficacy of PT-523 in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00112060	A1
2	NCT00642928	Dose Range Finding Study of BF2.649 Versus Placebo to Treat Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson's Disease Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00642928	A1
3	NCT00690274	Study to Demonstrate Cognitive Enhancing Effects of BF2.649. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00690274	A1
4	NCT01036139	Efficacy and Safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness (EDS) in Parkinson's Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01036139	A1
5	NCT01066442	Efficacy and Safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness (EDS) in Parkinson's Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01066442	A1
6	NCT01067222	Efficacy and Safety Study of BF2.649 in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01067222	A1
7	NCT01067235	Efficacy and Safety Study of BF2.649 and BF2.649 Add on Modafinil on Cataplexy in Patients With Narcolespy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01067235	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
8	NCT01071876	BF2.649 in Patients With OSA and Treated by CPAP But Still Complaining of EDS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01071876	A6
9	NCT01072968	BF2.649 in Patients With OSA, Still Complaining of EDS and Refusing to be Treated by CPAP. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01072968	A6
10	NCT01399606	Long Term Open Label Study in Narcolepsy With BF2.649 (Pitolisant). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01399606	A1
11	NCT01619033	Pharmacokinetics of BF2.649 in Renal Impairment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619033	A1
12	NCT01620554	Dose-range Finding Study of BF2.649 Effect on Patients With Obstructive Sleep Apnea (OSA). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01620554	A2
13	NCT01638403	Effects of BF2.649 in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01638403	A1
14	NCT01789398	Patient Narcoleptic Treated With BF2.649 (Pitolisant) in add-on to Sodium Oxybate (HARMONY IV). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01789398	A1
15	NCT01800045	Pitolisant to Assess Weekly Frequency of Cataplexy Attacks and EDS in Narcoleptic Patients (HARMONY CTP). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01800045	A1
16	NCT02611687	Efficacy and Safety of Pitolisant in Pediatric Narcoleptic Patients With or Without Cataplexy, Double-blind Study Followed by a Prolonged Open-label Period. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02611687	A1
17	NCT02739568	Pitolisant (BF2.649) in the Treatment of EDS in Patients With OSA. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02739568	A2
18	NCT02800083	A Trial Evaluating Pitolisant (BF2.649) in Alcohol Use Disorder Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02800083	A1
19	NCT02929342	Study to Assess the Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion (ADME) of [14C]-Pitolisant in Healthy Male Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02929342	A1
20	NCT02978651	Pitolisant (BF2.649) in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Patients With Obstructive Sleep Apnoea Syndrome, Treated or Not by Nasal Continuous Positive Airway Pressure, But Still Complaining of Excessive Daytime Sleepiness (HAROSA IV). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02978651	A7

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
21	NCT03152123	Determination the Abuse Potential of Pitolisant in Healthy, Non-Dependent Recreational Stimulant Users. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03152123	A1
22	NCT03433131	Expanded Access Program to Provide Treatment With Pitolisant to Adult Patients in the U.S. With Excessive Daytime Sleepiness Associated With Narcolepsy With or Without Cataplexy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03433131	A1
23	NCT04026750	Insulin Tolerance Test Study in Patients With Type 1 Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04026750	A1
24	NCT04257929	A Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pitolisant in Patients With Prader-Willi Syndrome, Followed by an Open Label Extension. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04257929	A1
25	NCT04596267	Pitolisant Effects on Alcohol Self-Administration in Heavy Drinkers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04596267	A1
26	NCT04886518	Safety and Efficacy of Pitolisant on Excessive Daytime Sleepiness and Other Non-Muscular Symptoms in Patients With Myotonic Dystrophy Type 1 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04886518	A1
EU-CTR[1]			
1	2008-007845-29	Prospective, randomized, double-blind study, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of escalating doses of BF2.649 and BF2.649 add on Modafinil on cataplexy in patients with narcolepsy (HARMONY II). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007845-29	A1
2	2008-007866-46	Prospective, randomized, double-blind study, placebo-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy (HARMNOY I). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007866-46	A1
3	2009-013885-14	A randomized, multicenter 12-Week double-blind placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson?s disease followed by a 38-Week open-label extension phase. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-013885-14	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
4	2009-013886-24	A randomized, multicenter 12-Week double-blind placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson's disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013886-24	A1
5	2009-017248-14	BF2.649 in patients with Obstructive Sleep Apnoea syndrome (OSA), and treated by nasal Continuous Positive Airway Pressure (nCPAP), but still complaining of Excessive Daytime Sleepiness (EDS). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017248-14	A6
6	2009-017251-94	Efficacy and safety of BF2.649 in the treatment of Excessive Daytime Sleepiness in patients with Obstructive Sleep Apnoea syndrome (OSA), refusing the nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017251-94	A6
7	2010-019413-25	Minimum effective dose-finding study of BF2.649, in patients with moderate to severe Obstructive Sleep Apnea, experiencing Excessive Daytime Sleepiness (EDS) despite regular use of nCPAP, and patients having refused this therapy. Randomized, double blind study with BF2.649 (5-, 10-, 20-, 40- mg/d), or placebo. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019413-25	A2
8	2010-019687-36	Randomized, double-blind, placebo and comparator-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019687-36	A1
9	2010-023804-28	An open-label naturalistic pragmatic study to assess the long term safety of BF2.649 (Pitolisant) in the treatment of Excessive Daytime Sleepiness (EDS) in narcolepsy (12 months follow-up). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023804-28	A1
10	2011-000084-27	Double blind randomized study to assess the efficacy of BF2.649 compared to placebo in add-on to sodium oxybate in the treatment of narcoleptic patients with residual excessive daytime sleepiness (EDS) during 8 weeks. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000084-27	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
11	2012-003076-39	A randomized, double blind study comparing BF2.649 (Pitolisant) to placebo in two parallel groups on the weekly frequency of cataplexy attacks and Excessive Daytime Sleepiness in narcoleptic patients with cataplexy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003076-39	A1
12	2013-001505-93	A multi-centre, single dose trial to evaluate pharmacokinetics of pitolisant (BF2.649) in children from 6 to less than 18 years with narcolepsy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001505-93	A1
13	2013-001506-29	Double blind, multicentre, randomized, placebo-controlled trial to evaluate safety and efficacy of pitolisant in children from 6 to less than 18 years with narcolepsy with/without cataplexy, followed by a prolonged open-label period. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001506-29	A1
14	2015-004561-85	Efficacy and Safety of Pitolisant (BF2.649) in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Patients with Obstructive Sleep Apnoea Syndrome, Treated or Not by Nasal Continuous Positive Airway Pressure, but Still Complaining of Excessive Daytime Sleepiness. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004561-85	A2
15	2016-000207-90	A Multisite Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating Pitolisant (BF2.649) For Alcohol Use Disorder Treatment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000207-90	A1
16	2019-003008-11	A Phase 1, Open-Label, Single Ascending Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Solriamfetol in Pediatric Subjects with Narcolepsy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003008-11	A1
WHO-ICTRP[1]			
1	EUCTR2009-013885-14-ES	A randomized, multicenter 12-Week double-blind placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson?s disease followed by a 38-Week open-label extension phase. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013885-14	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
2	EUCTR2009-013886-24-DE	A randomized, multicenter 12-Week double-blind placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson's disease - HARPS-2. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013886-24	A1
3	EUCTR2009-017251-94-DE	The study aims to confirm the effectiveness and safety of BF2.649 over placebo for the treatment of excessive daytime sleepiness associated with Obstructive Sleep Apnoea syndrome in patients who refuse CPAP therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017251-94	A6
4	EUCTR2010-019413-25-FR	Minimum effective dose-finding study of BF2.649, in patients with moderate to severe Obstructive Sleep Apnea, experiencing Excessive Daytime Sleepiness (EDS) despite regular use of nCPAP, and patients having refused this therapy. Randomized, double blind study with BF2.649 (5-, 10-, 20-, 40- mg/d), or placebo. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019413-25	A2
5	EUCTR2010-019687-36-FR	Randomized, double-blind, placebo and comparator-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019687-36	A1
6	EUCTR2010-023804-28-HU	Study to assess the safety of BF2.649 (Pitolisant) in the treatment of Excessive Daytime Sleepiness in narcolepsy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023804-28	A1
7	EUCTR2011-000084-27-DE	Study to assess the efficacy of BF2.649 in the treatment of narcoleptic patients with residual excessive daytime sleepiness. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000084-27	A1
8	EUCTR2012-003076-39-HU	A randomized, double blind study comparing BF2.649 (Pitolisant) to placebo in two parallel groups on the weekly frequency of cataplexy attacks and Excessive Daytime Sleepiness in narcoleptic patients with cataplexy https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003076-39	A1
9	EUCTR2013-001505-93-IT	A study to determinate the fate of the drug pitolisant in the body of children from 6 to less than18 years who are suffering from sleepiness and sleep during the day without or with sudden loss of muscle tone without loss of consciousness. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001505-93	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
10	EUCTR2015-004561-85-BG	Efficacy and safety of pitolisant (BF2.649) in the treatment of excessive daytme sleepiness in patients with excessive daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea syndrome treated or not by nCPAP ans still complaning of excessive daytime sleepiness. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004561-85	A2
11	EUCTR2016-000207-90-BG	A Multisite Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating Pitolisant (BF2.649) For Alcohol Use Disorder Treatment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000207-90	A1
12	NCT01036139	Efficacy and Safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness (EDS) in Parkinson's Disease. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01036139	A1
13	NCT01071876	BF2.649 in Patients With OSA and Treated by CPAP But Still Complaining of EDS. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01071876	A6
14	NCT02611687	Efficacy and Safety of Pitolisant in Pediatric Narcoleptic Patients With or Without Cataplexy, Double-blind Study Followed by a Prolonged Open-label Period. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02611687	A1
15	NCT02739568	Pitolisant (BF2.649) in the Treatment of EDS in Patients With OSA. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02739568	A2
16	NCT02800083	A Trial Evaluating Pitolisant (BF2.649) in Alcohol Use Disorder Treatment. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02800083	A1
17	NCT02929342	Study to Assess the Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion (ADME) of 14C-Pitolisant in Healthy Male Volunteers. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02929342.	A1
18	NCT02978651	Pitolisant (BF2.649) in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Patients With Obstructive Sleep Apnoea Syndrome, Treated or Not by Nasal Continuous Positive Airway Pressure, But Still Complaining of Excessive Daytime Sleepiness. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02978651	A7
19	NCT03152123	Determination the Abuse Potential of Pitolisant in Healthy, Non-Dependent Recreational Stimulant Users. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03152123	A1
20	NCT03433131	Expanded Access Program to Provide Treatment With Pitolisant to Adult Patients in the U.S. With Excessive Daytime Sleepiness Associated With Narcolepsy With or Without Cataplexy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03433131	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
21	NCT04026750	Insulin Tolerance Test Study in Patients With Type 1 Diabetes. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04026750	A1
22	NCT04257929	A Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pitolisant in Patients With Prader-Willi Syndrome, Followed by an Open Label Extension. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04257929	A1
23	NCT04257929 (Duplikat)	A Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pitolisant in Patients With Prader-Willi Syndrome, Followed by an Open Label Extension. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04257929	A1
24	NCT04596267	Pitolisant Effects on Alcohol Self-Administration in Heavy Drinkers https://clinicaltrials.gov/show/NCT04596267	A1
25	NCT04596267 (Duplikat)	Pitolisant Effects on Alcohol Self-Administration in Heavy Drinkers https://clinicaltrials.gov/show/NCT04596267	A1
26	NCT04886518	Safety and Efficacy of Pitolisant on Excessive Daytime Sleepiness and Other Non-Muscular Symptoms in Patients With Myotonic Dystrophy Type 1 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04886518	A1

[1] Ein Teil der im EU-CTR und in der WHO-ICTRP identifizierten Studien wurden auch bereits bei clinicaltrials.gov identifiziert. Insgesamt wurden 28 Studien in der Registersuche identifiziert.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1	NCT00112060	A Study to Assess the Safety and Preliminary Efficacy of PT-523 in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00112060	A1
2	NCT00642928	Dose Range Finding Study of BF2.649 Versus Placebo to Treat Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson's Disease Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00642928	A1
3	NCT00690274	Study to Demonstrate Cognitive Enhancing Effects of BF2.649. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00690274	A1
4	NCT01036139	Efficacy and Safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness (EDS) in Parkinson's Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01036139	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
5	NCT01066442	Efficacy and Safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness (EDS) in Parkinson's Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01066442	A1
6	NCT01067222	Efficacy and Safety Study of BF2.649 in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01067222	A1
7	NCT01067235	Efficacy and Safety Study of BF2.649 and BF2.649 Add on Modafinil on Cataplexy in Patients With Narcolespy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01067235	A1
8	NCT01071876	BF2.649 in Patients With OSA and Treated by CPAP But Still Complaining of EDS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01071876	A6
9	NCT01072968	BF2.649 in Patients With OSA, Still Complaining of EDS and Refusing to be Treated by CPAP. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01072968	A6
10	NCT01399606	Long Term Open Label Study in Narcolepsy With BF2.649 (Pitolisant). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01399606	A1
11	NCT01619033	Pharmacokinetics of BF2.649 in Renal Impairment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619033	A1
12	NCT01620554	Dose-range Finding Study of BF2.649 Effect on Patients With Obstructive Sleep Apnea (OSA). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01620554	A2
13	NCT01638403	Effects of BF2.649 in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01638403	A1
14	NCT01789398	Patient Narcoleptic Treated With BF2.649 (Pitolisant) in add-on to Sodium Oxybate (HARMONY IV). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01789398	A1
15	NCT01800045	Pitolisant to Assess Weekly Frequency of Cataplexy Attacks and EDS in Narcoleptic Patients (HARMONY CTP). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01800045	A1
16	NCT02611687	Efficacy and Safety of Pitolisant in Pediatric Narcoleptic Patients With or Without Cataplexy, Double-blind Study Followed by a Prolonged Open-label Period. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02611687	A1
17	NCT02739568	Pitolisant (BF2.649) in the Treatment of EDS in Patients With OSA. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02739568	A2
18	NCT02800083	A Trial Evaluating Pitolisant (BF2.649) in Alcohol Use Disorder Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02800083	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
19	NCT02929342	Study to Assess the Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion (ADME) of [14C]-Pitolisant in Healthy Male Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02929342	A1
20	NCT02978651	Pitolisant (BF2.649) in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Patients With Obstructive Sleep Apnoea Syndrome, Treated or Not by Nasal Continuous Positive Airway Pressure, But Still Complaining of Excessive Daytime Sleepiness (HAROSA IV). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02978651	A7
21	NCT03152123	Determination the Abuse Potential of Pitolisant in Healthy, Non-Dependent Recreational Stimulant Users. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03152123	A1
22	NCT03433131	Expanded Access Program to Provide Treatment With Pitolisant to Adult Patients in the U.S. With Excessive Daytime Sleepiness Associated With Narcolepsy With or Without Cataplexy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03433131	A1
23	NCT04026750	Insulin Tolerance Test Study in Patients With Type 1 Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04026750	A1
24	NCT04257929	A Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pitolisant in Patients With Prader-Willi Syndrome, Followed by an Open Label Extension. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04257929	A1
25	NCT04596267	Pitolisant Effects on Alcohol Self-Administration in Heavy Drinkers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04596267	A1
26	NCT04886518	Safety and Efficacy of Pitolisant on Excessive Daytime Sleepiness and Other Non-Muscular Symptoms in Patients With Myotonic Dystrophy Type 1 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04886518	A1
EU-CTR[1]			
1	2008-007845-29	Prospective, randomized, double-blind study, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of escalating doses of BF2.649 and BF2.649 add on Modafinil on cataplexy in patients with narcolepsy (HARMONY II). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007845-29	A1
2	2008-007866-46	Prospective, randomized, double-blind study, placebo-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy (HARMNOY I). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007866-46	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
3	2009-013885-14	A randomized, multicenter 12-Week double-blind placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson?s disease followed by a 38-Week open-label extension phase. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-013885-14	A1
4	2009-013886-24	A randomized, multicenter 12-Week double-blind placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson’s disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013886-24	A1
5	2009-017248-14	BF2.649 in patients with Obstructive Sleep Apnoea syndrome (OSA), and treated by nasal Continuous Positive Airway Pressure (nCPAP), but still complaining of Excessive Daytime Sleepiness (EDS). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017248-14	A6
6	2009-017251-94	Efficacy and safety of BF2.649 in the treatment of Excessive Daytime Sleepiness in patients with Obstructive Sleep Apnoea syndrome (OSA), refusing the nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017251-94	A6
7	2010-019413-25	Minimum effective dose-finding study of BF2.649, in patients with moderate to severe Obstructive Sleep Apnea, experiencing Excessive Daytime Sleepiness (EDS) despite regular use of nCPAP, and patients having refused this therapy. Randomized, double blind study with BF2.649 (5-, 10-, 20-, 40- mg/d), or placebo. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019413-25	A2
8	2010-019687-36	Randomized, double-blind, placebo and comparator-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019687-36	A1
9	2010-023804-28	An open-label naturalistic pragmatic study to assess the long term safety of BF2.649 (Pitolisant) in the treatment of Excessive Daytime Sleepiness (EDS) in narcolepsy (12 months follow-up). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023804-28	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
10	2011-000084-27	Double blind randomized study to assess the efficacy of BF2.649 compared to placebo in add-on to sodium oxybate in the treatment of narcoleptic patients with residual excessive daytime sleepiness (EDS) during 8 weeks. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000084-27	A1
11	2012-003076-39	A randomized, double blind study comparing BF2.649 (Pitolisant) to placebo in two parallel groups on the weekly frequency of cataplexy attacks and Excessive Daytime Sleepiness in narcoleptic patients with cataplexy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003076-39	A1
12	2013-001505-93	A multi-centre, single dose trial to evaluate pharmacokinetics of pitolisant (BF2.649) in children from 6 to less than 18 years with narcolepsy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001505-93	A1
13	2013-001506-29	Double blind, multicentre, randomized, placebo-controlled trial to evaluate safety and efficacy of pitolisant in children from 6 to less than 18 years with narcolepsy with/without cataplexy, followed by a prolonged open-label period. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001506-29	A1
14	2015-004561-85	Efficacy and Safety of Pitolisant (BF2.649) in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Patients with Obstructive Sleep Apnoea Syndrome, Treated or Not by Nasal Continuous Positive Airway Pressure, but Still Complaining of Excessive Daytime Sleepiness. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004561-85	A2
15	2016-000207-90	A Multisite Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating Pitolisant (BF2.649) For Alcohol Use Disorder Treatment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000207-90	A1
16	2019-003008-11	A Phase 1, Open-Label, Single Ascending Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Solriamfetol in Pediatric Subjects with Narcolepsy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003008-11	A1
WHO-ICTRP[1]			

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
1	EUCTR2009-013885-14-ES	A randomized, multicenter 12-Week double-blind placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson?s disease followed by a 38-Week open-label extension phase. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013885-14	A1
2	EUCTR2009-013886-24-DE	A randomized, multicenter 12-Week double-blind placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson's disease - HARPS-2. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013886-24	A1
3	EUCTR2009-017251-94-DE	The study aims to confirm the effectiveness and safety of BF2.649 over placebo for the treatment of excessive daytime sleepiness associated with Obstructive Sleep Apnoea syndrome in patients who refuse CPAP therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017251-94	A6
4	EUCTR2010-019413-25-FR	Minimum effective dose-finding study of BF2.649, in patients with moderate to severe Obstructive Sleep Apnea, experiencing Excessive Daytime Sleepiness (EDS) despite regular use of nCPAP, and patients having refused this therapy. Randomized, double blind study with BF2.649 (5-, 10-, 20-, 40- mg/d), or placebo. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019413-25	A2
5	EUCTR2010-019687-36-FR	Randomized, double-blind, placebo and comparator-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019687-36	A1
6	EUCTR2010-023804-28-HU	Study to assess the safety of BF2.649 (Pitolisant) in the treatment of Excessive Daytime Sleepiness in narcolepsy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023804-28	A1
7	EUCTR2011-000084-27-DE	Study to assess the efficacy of BF2.649 in the treatment of narcoleptic patients with residual excessive daytime sleepiness. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000084-27	A1
8	EUCTR2012-003076-39-HU	A randomized, double blind study comparing BF2.649 (Pitolisant) to placebo in two parallel groups on the weekly frequency of cataplexy attacks and Excessive Daytime Sleepiness in narcoleptic patients with cataplexy https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003076-39	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
9	EUCTR2013-001505-93-IT	A study to determinate the fate of the drug pitolisant in the body of children from 6 to less than18 years who are suffering from sleepiness and sleep during the day without or with sudden loss of muscle tone without loss of consciousness. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001505-93	A1
10	EUCTR2015-004561-85-BG	Efficacy and safety of pitolisant (BF2.649) in the treatment of excessive daytme sleepiness in patients with excessive daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea syndrome treated or not by nCPAP ans still complaning of excessive daytime sleepiness. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004561-85	A2
11	EUCTR2016-000207-90-BG	A Multisite Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating Pitolisant (BF2.649) For Alcohol Use Disorder Treatment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000207-90	A1
12	NCT01036139	Efficacy and Safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness (EDS) in Parkinson's Disease. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01036139	A1
13	NCT01071876	BF2.649 in Patients With OSA and Treated by CPAP But Still Complaining of EDS. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01071876	A6
14	NCT02611687	Efficacy and Safety of Pitolisant in Pediatric Narcoleptic Patients With or Without Cataplexy, Double-blind Study Followed by a Prolonged Open-label Period. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02611687	A1
15	NCT02739568	Pitolisant (BF2.649) in the Treatment of EDS in Patients With OSA. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02739568	A2
16	NCT02800083	A Trial Evaluating Pitolisant (BF2.649) in Alcohol Use Disorder Treatment. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02800083	A1
17	NCT02929342	Study to Assess the Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion (ADME) of 14C-Pitolisant in Healthy Male Volunteers. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02929342.	A1
18	NCT02978651	Pitolisant (BF2.649) in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Patients With Obstructive Sleep Apnoea Syndrome, Treated or Not by Nasal Continuous Positive Airway Pressure, But Still Complaining of Excessive Daytime Sleepiness. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02978651	A7

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
19	NCT03152123	Determination the Abuse Potential of Pitolisant in Healthy, Non-Dependent Recreational Stimulant Users. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03152123	A1
20	NCT03433131	Expanded Access Program to Provide Treatment With Pitolisant to Adult Patients in the U.S. With Excessive Daytime Sleepiness Associated With Narcolepsy With or Without Cataplexy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03433131	A1
21	NCT04026750	Insulin Tolerance Test Study in Patients With Type 1 Diabetes. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04026750	A1
22	NCT04257929	A Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pitolisant in Patients With Prader-Willi Syndrome, Followed by an Open Label Extension. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04257929	A1
23	NCT04257929 (Duplikat)	A Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pitolisant in Patients With Prader-Willi Syndrome, Followed by an Open Label Extension. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04257929	A1
24	NCT04596267	Pitolisant Effects on Alcohol Self-Administration in Heavy Drinkers https://clinicaltrials.gov/show/NCT04596267	A1
25	NCT04596267 (Duplikat)	Pitolisant Effects on Alcohol Self-Administration in Heavy Drinkers https://clinicaltrials.gov/show/NCT04596267	A1
26	NCT04886518	Safety and Efficacy of Pitolisant on Excessive Daytime Sleepiness and Other Non-Muscular Symptoms in Patients With Myotonic Dystrophy Type 1 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04886518	A1

[1] Ein Teil der im EU-CTR und in der WHO-ICTRP identifizierten Studien wurden auch bereits bei clinicaltrials.gov identifiziert. Insgesamt wurden 28 Studien in der Registersuche identifiziert.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1	NCT00112060	A Study to Assess the Safety and Preliminary Efficacy of PT-523 in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00112060	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
2	NCT00642928	Dose Range Finding Study of BF2.649 Versus Placebo to Treat Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson's Disease Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00642928	A1
3	NCT00690274	Study to Demonstrate Cognitive Enhancing Effects of BF2.649. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00690274	A1
4	NCT01036139	Efficacy and Safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness (EDS) in Parkinson's Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01036139	A1
5	NCT01066442	Efficacy and Safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness (EDS) in Parkinson's Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01066442	A1
6	NCT01067222	Efficacy and Safety Study of BF2.649 in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01067222	A1
7	NCT01067235	Efficacy and Safety Study of BF2.649 and BF2.649 Add on Modafinil on Cataplexy in Patients With Narcolespy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01067235	A1
8	NCT01071876	BF2.649 in Patients With OSA and Treated by CPAP But Still Complaining of EDS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01071876	A1
9	NCT01072968	BF2.649 in Patients With OSA, Still Complaining of EDS and Refusing to be Treated by CPAP. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01072968	A1
10	NCT01399606	Long Term Open Label Study in Narcolepsy With BF2.649 (Pitolisant). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01399606	A1
11	NCT01619033	Pharmacokinetics of BF2.649 in Renal Impairment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619033	A1
12	NCT01620554	Dose-range Finding Study of BF2.649 Effect on Patients With Obstructive Sleep Apnea (OSA). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01620554	A2
13	NCT01638403	Effects of BF2.649 in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01638403	A1
14	NCT01789398	Patient Narcoleptic Treated With BF2.649 (Pitolisant) in add-on to Sodium Oxybate (HARMONY IV). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01789398	A1
15	NCT01800045	Pitolisant to Assess Weekly Frequency of Cataplexy Attacks and EDS in Narcoleptic Patients (HARMONY CTP). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01800045	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
16	NCT02611687	Efficacy and Safety of Pitolisant in Pediatric Narcoleptic Patients With or Without Cataplexy, Double-blind Study Followed by a Prolonged Open-label Period. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02611687	A1
17	NCT02739568	Pitolisant (BF2.649) in the Treatment of EDS in Patients With OSA. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02739568	A2
18	NCT02800083	A Trial Evaluating Pitolisant (BF2.649) in Alcohol Use Disorder Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02800083	A1
19	NCT02929342	Study to Assess the Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion (ADME) of [14C]-Pitolisant in Healthy Male Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02929342	A1
20	NCT02978651	Pitolisant (BF2.649) in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Patients With Obstructive Sleep Apnoea Syndrome, Treated or Not by Nasal Continuous Positive Airway Pressure, But Still Complaining of Excessive Daytime Sleepiness (HAROSA IV). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02978651	A7
21	NCT03152123	Determination the Abuse Potential of Pitolisant in Healthy, Non-Dependent Recreational Stimulant Users. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03152123	A1
22	NCT03433131	Expanded Access Program to Provide Treatment With Pitolisant to Adult Patients in the U.S. With Excessive Daytime Sleepiness Associated With Narcolepsy With or Without Cataplexy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03433131	A1
23	NCT04026750	Insulin Tolerance Test Study in Patients With Type 1 Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04026750	A1
24	NCT04257929	A Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pitolisant in Patients With Prader-Willi Syndrome, Followed by an Open Label Extension. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04257929	A1
25	NCT04596267	Pitolisant Effects on Alcohol Self-Administration in Heavy Drinkers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04596267	A1
26	NCT04886518	Safety and Efficacy of Pitolisant on Excessive Daytime Sleepiness and Other Non-Muscular Symptoms in Patients With Myotonic Dystrophy Type 1 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04886518	A1
EU-CTR[1]			

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
1	2008-007845-29	Prospective, randomized, double-blind study, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of escalating doses of BF2.649 and BF2.649 add on Modafinil on cataplexy in patients with narcolepsy (HARMONY II). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007845-29	A1
2	2008-007866-46	Prospective, randomized, double-blind study, placebo-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy (HARMNOY I). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007866-46	A1
3	2009-013885-14	A randomized, multicenter 12-Week double-blind placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson?s disease followed by a 38-Week open-label extension phase. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-013885-14	A1
4	2009-013886-24	A randomized, multicenter 12-Week double-blind placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson’s disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013886-24	A1
5	2009-017248-14	BF2.649 in patients with Obstructive Sleep Apnoea syndrome (OSA), and treated by nasal Continuous Positive Airway Pressure (nCPAP), but still complaining of Excessive Daytime Sleepiness (EDS). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017248-14	A1
6	2009-017251-94	Efficacy and safety of BF2.649 in the treatment of Excessive Daytime Sleepiness in patients with Obstructive Sleep Apnoea syndrome (OSA), refusing the nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017251-94	A1
7	2010-019413-25	Minimum effective dose-finding study of BF2.649, in patients with moderate to severe Obstructive Sleep Apnea, experiencing Excessive Daytime Sleepiness (EDS) despite regular use of nCPAP, and patients having refused this therapy. Randomized, double blind study with BF2.649 (5-, 10-, 20-, 40- mg/d), or placebo. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019413-25	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
8	2010-019687-36	Randomized, double-blind, placebo and comparator-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019687-36	A1
9	2010-023804-28	An open-label naturalistic pragmatic study to assess the long term safety of BF2.649 (Pitolisant) in the treatment of Excessive Daytime Sleepiness (EDS) in narcolepsy (12 months follow-up). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023804-28	A1
10	2011-000084-27	Double blind randomized study to assess the efficacy of BF2.649 compared to placebo in add-on to sodium oxybate in the treatment of narcoleptic patients with residual excessive daytime sleepiness (EDS) during 8 weeks. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000084-27	A1
11	2012-003076-39	A randomized, double blind study comparing BF2.649 (Pitolisant) to placebo in two parallel groups on the weekly frequency of cataplexy attacks and Excessive Daytime Sleepiness in narcoleptic patients with cataplexy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003076-39	A1
12	2013-001505-93	A multi-centre, single dose trial to evaluate pharmacokinetics of pitolisant (BF2.649) in children from 6 to less than 18 years with narcolepsy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001505-93	A1
13	2013-001506-29	Double blind, multicentre, randomized, placebo-controlled trial to evaluate safety and efficacy of pitolisant in children from 6 to less than 18 years with narcolepsy with/without cataplexy, followed by a prolonged open-label period. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001506-29	A1
14	2015-004561-85	Efficacy and Safety of Pitolisant (BF2.649) in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Patients with Obstructive Sleep Apnoea Syndrome, Treated or Not by Nasal Continuous Positive Airway Pressure, but Still Complaining of Excessive Daytime Sleepiness. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004561-85	A2
15	2016-000207-90	A Multisite Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating Pitolisant (BF2.649) For Alcohol Use Disorder Treatment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000207-90	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
16	2019-003008-11	A Phase 1, Open-Label, Single Ascending Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Solriamfetol in Pediatric Subjects with Narcolepsy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003008-11	A1
WHO-ICTRP[1]			
1	EUCTR2009-013885-14-ES	A randomized, multicenter 12-Week double-blind placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson?s disease followed by a 38-Week open-label extension phase. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013885-14	A1
2	EUCTR2009-013886-24-DE	A randomized, multicenter 12-Week double-blind placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson’s disease - HARPS-2. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013886-24	A1
3	EUCTR2009-017251-94-DE	The study aims to confirm the effectiveness and safety of BF2.649 over placebo for the treatment of excessive daytime sleepiness associated with Obstructive Sleep Apnoea syndrome in patients who refuse CPAP therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017251-94	A1
4	EUCTR2010-019413-25-FR	Minimum effective dose-finding study of BF2.649, in patients with moderate to severe Obstructive Sleep Apnea, experiencing Excessive Daytime Sleepiness (EDS) despite regular use of nCPAP, and patients having refused this therapy. Randomized, double blind study with BF2.649 (5-, 10-, 20-, 40- mg/d), or placebo. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019413-25	A2
5	EUCTR2010-019687-36-FR	Randomized, double-blind, placebo and comparator-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019687-36	A1
6	EUCTR2010-023804-28-HU	Study to assess the safety of BF2.649 (Pitolisant) in the treatment of Excessive Daytime Sleepiness in narcolepsy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023804-28	A1
7	EUCTR2011-000084-27-DE	Study to assess the efficacy of BF2.649 in the treatment of narcoleptic patients with residual excessive daytime sleepiness. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000084-27	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
8	EUCTR2012-003076-39-HU	A randomized, double blind study comparing BF2.649 (Pitolisant) to placebo in two parallel groups on the weekly frequency of cataplexy attacks and Excessive Daytime Sleepiness in narcoleptic patients with cataplexy https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003076-39	A1
9	EUCTR2013-001505-93-IT	A study to determinate the fate of the drug pitolisant in the body of children from 6 to less than18 years who are suffering from sleepiness and sleep during the day without or with sudden loss of muscle tone without loss of consciousness. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001505-93	A1
10	EUCTR2015-004561-85-BG	Efficacy and safety of pitolisant (BF2.649) in the treatment of excessive daytme sleepiness in patients with excessive daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea syndrome treated or not by nCPAP ans still complaning of excessive daytime sleepiness. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004561-85	A2
11	EUCTR2016-000207-90-BG	A Multisite Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating Pitolisant (BF2.649) For Alcohol Use Disorder Treatment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000207-90	A1
12	NCT01036139	Efficacy and Safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness (EDS) in Parkinson's Disease. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01036139	A1
13	NCT01071876	BF2.649 in Patients With OSA and Treated by CPAP But Still Complaining of EDS. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01071876	A1
14	NCT02611687	Efficacy and Safety of Pitolisant in Pediatric Narcoleptic Patients With or Without Cataplexy, Double-blind Study Followed by a Prolonged Open-label Period. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02611687	A1
15	NCT02739568	Pitolisant (BF2.649) in the Treatment of EDS in Patients With OSA. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02739568	A2
16	NCT02800083	A Trial Evaluating Pitolisant (BF2.649) in Alcohol Use Disorder Treatment. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02800083	A1
17	NCT02929342	Study to Assess the Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion (ADME) of 14C-Pitolisant in Healthy Male Volunteers. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02929342.	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
18	NCT02978651	Pitolisant (BF2.649) in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Patients With Obstructive Sleep Apnoea Syndrome, Treated or Not by Nasal Continuous Positive Airway Pressure, But Still Complaining of Excessive Daytime Sleepiness. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02978651	A7
19	NCT03152123	Determination the Abuse Potential of Pitolisant in Healthy, Non-Dependent Recreational Stimulant Users. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03152123	A1
20	NCT03433131	Expanded Access Program to Provide Treatment With Pitolisant to Adult Patients in the U.S. With Excessive Daytime Sleepiness Associated With Narcolepsy With or Without Cataplexy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03433131	A1
21	NCT04026750	Insulin Tolerance Test Study in Patients With Type 1 Diabetes. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04026750	A1
22	NCT04257929	A Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pitolisant in Patients With Prader-Willi Syndrome, Followed by an Open Label Extension. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04257929	A1
23	NCT04257929 (Duplikat)	A Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pitolisant in Patients With Prader-Willi Syndrome, Followed by an Open Label Extension. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04257929	A1
24	NCT04596267	Pitolisant Effects on Alcohol Self-Administration in Heavy Drinkers https://clinicaltrials.gov/show/NCT04596267	A1
25	NCT04596267 (Duplikat)	Pitolisant Effects on Alcohol Self-Administration in Heavy Drinkers https://clinicaltrials.gov/show/NCT04596267	A1
26	NCT04886518	Safety and Efficacy of Pitolisant on Excessive Daytime Sleepiness and Other Non-Muscular Symptoms in Patients With Myotonic Dystrophy Type 1 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04886518	A1

[1] Ein Teil der im EU-CTR und in der WHO-ICTRP identifizierten Studien wurden auch bereits bei clinicaltrials.gov identifiziert. Insgesamt wurden 28 Studien in der Registersuche identifiziert.

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 4-115 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 4-115 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie HAROSA I (P09-08) ist eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte multizentrische Phase-III Studie. Ziele der Studie waren: • Der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Pitolisant bei einer Verabreichung von 5, 10 oder 20 mg pro Tag im Vergleich zu Placebo während des 12-wöchigen doppelblinden Behandlungszeitraums zur Behandlung von übermäßiger Tagesschläfrigkeit (EDS) bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer obstruktiver Schlafapnoe (OSA), die trotz regelmäßiger Anwendung von nasalem kontinuierlichen Atemwegsüberdruck (nCPAP) eine Restschläfrigkeit empfinden. • Die Beurteilung der Langzeitverträglichkeit sowie der Aufrechterhaltung der Wirksamkeit von Pitolisant bei einer Verabreichung von 5, 10 oder 20 mg pro Tag während des 40-wöchigen Open-Label-Extension-Zeitraums
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Studiendesign:** Prospektive, doppelblinde, randomisierte (3:1), Placebo-kontrollierte multizentrische Phase-III-Parallelgruppenstudie, durchgeführt bei Patienten, bei denen eine mittelschwere oder schwere OSA diagnostiziert wurde, die sich einer nCPAP-Therapie über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten unterzogen haben und EDS erleben. **Studienphasen:** Nach einem Screening-Zeitraum von 2 Wochen beginnt der 12-wöchige doppelblinde Behandlungszeitraum, bestehend aus einer Phase der Dosis-Eskalation, gefolgt von der Behandlung mit der gewählten Dosis. Nach diesem Zeitraum konnten die Patienten optional an dem Open-Label-Extension-Zeitraum der Studie teilnehmen, in der nur die aktive Medikation bis zur Woche 52 nach Behandlungsbeginn (40 Wochen) verabreicht wurde und der aus einer Phase mit eskalierender Dosis desselben Schemas wie im ersten Teil der Studie bestand, gefolgt von einer Phase mit der gewählten Dosis. <u>Screening-Zeitraum</u> • Screening-Visite (V0) zwei Wochen vor Randomisierung. • Auswaschung von Medikationen, die in der Studie nicht gestattet waren, in der ersten Woche. • Telefonkontakt (T1) eine Woche nach V0.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Doppelblinder Behandlungszeitraum • Baseline-Visite (V2), geeignete Patienten werden in einem Verhältnis von 3:1 randomisiert, um entweder eine Behandlung mit Pitolisant oder Placebo zu erhalten. • Doppelblinde Behandlung beginnt einen Tag nach V2 und setzt sich aus einer 3-wöchigen Phase mit eskalierender Dosis (V2 bis V4) und einer 9-wöchigen Phase mit der gewählten Dosis (V4 bis V6) zusammen. • Den Patienten wurde die Teilnahme an einem Open-Label-Extension-Zeitraum mit der Behandlung mit Pitolisant angeboten. • Patienten, die nicht zu einer Fortsetzung der Studie bereit waren, hatten ihre End-of-Study-Visite nach einer einwöchigen Auswaschung mit Placebo (V7). In einem Telefongespräch drei Tage nach V6 berichteten die Patienten über die Verträglichkeit des Absetzens der Studienmedikation. Open-Label-Extension-Zeitraum • Bei Patienten, die eine Fortsetzung mit dem Open-Label-Extension-Zeitraum wünschten, wurde die Behandlung mit Pitolisant während eines zusätzlichen Zeitraums von 40 Wochen fortgesetzt, der sich aus einer 4-wöchigen Phase mit eskalierender Dosis (V6 bis V8) und einer anschließenden 36-wöchigen Phase mit ausgewählter Dosis zusammensetzt. • Nach V8 überprüft ein Prüfarzt alle drei Monate (V9, V10) die Angemessenheit der verabreichten Tagesdosis und modifiziert gegebenenfalls die Dosierung in Abhängigkeit von der Verträglichkeit der Studienmedikation. • Bei V11 wurden die Langzeitverträglichkeit und Wirksamkeit von Pitolisant untersucht. • Nach einer einwöchigen Auswaschung wurden die Patienten zu einer letzten Visite (V12) geladen. In einem Telefongespräch drei Tage nach V11 (T2) berichteten die Patienten über die Verträglichkeit des Absetzens der Studienmedikation.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Änderungen in der Durchführung der Studie** Protokolländerung 1 (Genehmigt am 6. April 2011) Ein Fragebogen wurde am Ende der Behandlung hinzugefügt, um die Abwesenheit amphetaminähnlicher Entzugssymptome zu bestätigen. Für Patienten, die nur am doppelblinden Behandlungs-zeitraum teilnahmen, wurde der Fragebogen drei Tage nach V6 telefonisch und während V7 (letzte Visite) abgefragt. Bei Patienten, die nach dem doppelblinden Behandlungszeitraum an dem optionalen Open-Label-Extension-Zeitraum teilnahmen, wurde der Fragebogen drei Tage nach V11 telefonisch und während V12 (letzte Visite) abgefragt. Es wurde festgelegt, dass sich ein Callcenter mit dem Patienten in Verbindung setzen konnte, um die Fragen des Schlaftagebuchs zu stellen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Protokolländerung 2 (Genehmigt am 6. Oktober 2011) Ursprünglich war der Epworth Sleepiness Scale (ESS)-Score zu Baseline als Mittelwert der Werte bei V1 und V2 definiert. Da jedoch vorherige Behandlungen bei V1 beendet wurden, schien es sinnvoll, nur V2 für den Baseline-Wert zu berücksichtigen. Die Modalitäten für das Ausfüllen des Schlaftagebuches wurden geändert: es konnte entweder in Papierform oder in elektronischer Form (Telefonanruf) erfolgen und musste Montag, Dienstag und Mittwoch vor dem nächsten Besuch ausgefüllt werden, um das Wochenende zu vermeiden, an dem der Patient seinen Lebensrhythmus ändert. Neue teilnehmende Prüfärzte wurden hinzugefügt. Weitere Protokolländerungen Das Protokoll sah vor, die Einhaltung des nCPAP bei jedem Besuch zu überprüfen. Diese Daten wurden nur bei V1 erfasst. **Änderungen in der geplanten Analyse der Studie** Änderung der geplanten Analysesätze Das Protokoll sah die Berücksichtigung der folgenden Analysedatensätze vor: Der vollständige Analysesatz ist die gesamte Stichprobe der randomisierten Patienten, unabhängig von ihrem Ergebnis. Diese Stichprobe wird nach dem Intention-to-Treat (ITT)-Prinzip die Hauptanalyse darstellen. Die Stichprobe Per-Protocol (PP) ist definiert als die Teilmenge der ITT-Stichprobe, die die Studie rechtzeitig, gemäß dem Protokoll und in Übereinstimmung mit dem vorgeschriebenen Regime abschließt. Die Analyse auf Grundlage der PP-Stichprobe wird unterstützend sein. • Intention-to-Treat (ITT)-Population: bestand aus allen Patienten, die randomisiert wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine valide Post-Baseline-Auswertung (einschließlich jeglicher UE) vorliegt. • Per Protocol-Population: bestand aus allen Patienten, die zur ITT-Population gehörten und die folgenden Kriterien erfüllten: o Keine größere Protokollverletzung im Hinblick auf Ein- oder Ausschlusskriterien. o Keine größere Protokollverletzung im Verlauf des Behandlungszeitraums. o Keine Unterbrechung der Studienmedikation, die länger als 3 aufeinanderfolgende Tage dauert. • Safety-Population (SAF): Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und die mindestens eine valide Post-Dosis-Auswertung (einschließlich jeglicher UE) hatten.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Da für die Patienten, die an dem Open-Label-Extension-Zeitraum teilnahmen, eine separate Analyse durchgeführt wurde, wurden in den statistischen Analyseplänen (SAP) die folgenden Analysesets definiert: Für alle Patienten: • Intention-to-Treat (ITT)-Population: Alle randomisierten Patienten. Die statistischen Analysen des doppelblinden Behandlungszeitraums basieren auf der Behandlung, zu der der Patient randomisiert wurde. • Safety-Population (SAF): Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, unabhängig vom Outcome, und für die mindestens eine valide Post-Baseline-Auswertung (einschließlich jeglicher UE) vorliegt. Die statistischen Analysen des doppelblinden Behandlungszeitraums basieren auf der Behandlung, die dem Patienten zu V2 ausgehändigt wurde. Die Anforderung, dass mindestens eine valide Post-Baseline-Auswertung vorliegen muss, setzt nicht voraus, dass seine geplante Post-Baseline-Visite stattgefunden haben muss. • Per Protocol (PP)-Population: Alle Patienten in der ITT-Population, die die folgenden Kriterien erfüllen: o Keine größere Protokollverletzung im Hinblick auf Ein- oder Ausschlusskriterien. o Keine größere Protokollverletzung im Verlauf des Behandlungszeitraums. o Keine Unterbrechung der Studienmedikation, die länger als 3 aufeinanderfolgende Tage dauert. Da keine genauen Informationen über die Dauer der Unterbrechungen bei der Einnahme der Studienmedikation verfügbar waren, wurde das letzte Kriterium durch die Erfassung des vorzeitigen Studienabbruchs im CRF ersetzt. Für Patienten, die in dem Open-Label-Extension-Zeitraum blieben: • Open-Label-Intention-to-Treat (OL-ITT)-Population: Alle randomisierten Patienten, die am Open-Label-Extension-Zeitraum der Studie teilgenommen haben. Die statistischen Analysen basieren auf der Behandlung, zu der der Patient in dem doppelblinden Behandlungszeitraum randomisiert wurde. • Open-Label-Safety-Population (OL-SAF): Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Open-Label-Studienmedikation erhalten haben, unabhängig vom Outcome, und für die mindestens eine valide Post-V6-Auswertung (einschließlich jeglicher UE) vorliegt. Die statistischen Analysen basieren auf der Behandlung, die dem Patienten bei V2 während des doppelblinden Behandlungszeitraums ausgehändigt wurde. • Open-Label-Per-Protocol (OL-PP)-Population: Alle Patienten in der OL-ITT-Population, die die folgenden Kriterien erfüllen: o Keine größere Protokollverletzung in Bezug auf Ein- oder Ausschlusskriterien.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Keine größere Protokollverletzung im Behandlungszeitraum und dem Open-Label-Extension-Zeitraum. ○ Keine Unterbrechung der Studienmedikation, die länger als 3 aufeinanderfolgende Tage dauert. Da keine genauen Informationen über die Dauer der Unterbrechungen bei der Einnahme der Studienmedikation verfügbar waren, wurde das letzte Kriterium durch die Erfassung des vorzeitigen Studienabbruchs im CRF ersetzt. ESS Um den ESS am Ende des Open-Label-Extension-Zeitraums der Studie bei den Patienten, die während des doppelblinden Behandlungszeitraums mit Pitolisant und Placebo behandelt wurden, zu vergleichen, wurde eine zusätzliche Analyse mithilfe eines ANCOVA-Modells durchgeführt, wobei die Behandlung als fester Faktor, das Zentrum als Zufallsfaktor und ESS und BMI bei V2 als Kovariate zur Adjustierung betrachtet wurden. OSleR-Test Um das geometrische Mittel der Schlaflatenz berechnen zu können, sah der SAP vor, Werte von 0 Sekunden durch 1 Sekunde zu ersetzen. Da die 3 Aufzeichnungen der Schlaflatenz in Minuten ausgedrückt werden, wurden diese durch 10 Sekunden ersetzt (die Hälfte der kleinstmöglicheren mittleren Schlaflatenz). Um mit fehlenden Daten besser umgehen zu können, wurde eine Post-hoc-Analyse mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen durchgeführt, das zu den Log(OSL)-Daten bei V2 und V6 passten, einschließlich Behandlung, Visite und Behandlung × Visite-Interaktion als feste Faktoren und Zentrum als Zufallsfaktor. Die Behandlung × Visite-Interaktion evaluiert den Unterschied der Veränderung zwischen V2 und V6 zwischen den beiden Behandlungsgruppen. EQ-5D z-Score Der SAP hat die für die Normalisierung zu verwendende Population nicht festgelegt. Es wurde beschlossen, die doppelblinde ITT-Population für alle 4 Analysen zu verwenden (doppelblinde und Open-Label-ITT- und PP-Populationen) Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ) Da die Getting to Sleep (GTS)-Skala des Leeds Sleep Evaluation Questionnaire zur Beurteilung der Leichtigkeit des abendlichen Einschlafens entwickelt und validiert wurde und in der Indikation der vorliegenden Studie davon ausgegangen wurde, dass der Patient die Fragen unter Berücksichtigung aller Schlafepisoden am Tag oder Abend beantwortet, wurde beschlossen, die Skala unter Verwendung einer modifizierten GTS-Skala umzukehren, definiert als:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Modifizierter GTS = 100 minus den Durchschnitt der Items 1, 2 und 3 Und außerdem einen globalen Score zu berücksichtigen, definiert als Durchschnitt der 4 Skalen: Globaler LSEQ-Score = (modifizierter GTS + Schlafqualität (Quality of Sleep, QOS) + Wach nach Schlaf (Awake following Sleep, AFS) + Verhalten nach Schlaf (Behavior following Sleep, BFW)) / 4. <u>Definition von Entzugssyndrom</u> Die Untersuchung des möglichen Auftretens und Musters des amphetaminähnlichen Entzugssyndroms war im Protokoll eine Woche nach Absetzen des Studienmedikaments vorgesehen. Um zwischen den Pitolisant-Studien konsistent zu bleiben, wurden Entzugssymptome gemäß der vorherigen Harmony I-Studie verwendeten DSM-IV-Definition identifiziert, d.h. Dysphorie in Kombination mit mindestens 2 der folgenden Symptome: Fatigue, lebhafte und unangenehme Träume, Insomnie oder Hypersomnie, erhöhter Appetit und psychomotorische Retardierung oder Erregung. <u>Dosis</u> Für den doppelblinden Behandlungszeitraum der Studie sah der SAP die Verwendung linearer gemischter Modelle zum Vergleich der maximalen und stabilen Dosis in den beiden Behandlungsgruppen vor. Da diese Variablen nur 2 bzw. 3 Werte annehmen können, wurde beschlossen, logistische gemischte Modelle zu verwenden (ordinale logistische Standardregression für die maximale Dosis). <u>Compliance</u> Der SAP sah vor, die vorgesehenen Zeiträume zwischen den Visiten für die Berechnung der Compliance zu verwenden. Um die Compliance besser einschätzen zu können, wurde beschlossen, statt der vorgesehenen Zeiträume zwischen den Visiten die Daten der Visiten zu verwenden. Der SAP ging davon aus, dass die Patienten Kapseln mit 20 mg Studienmedikation während des doppelblinden Behandlungszeitraums der Studie ab Visite 3 erhielten, wohingegen sie während der gesamten Studie Kapseln mit der vorgeschriebenen Dosis erhielten. Die Berechnungen für den doppelblinden Behandlungszeitraum wurden entsprechend angepasst und die Berechnungen für die gesamte Compliance in den 2 Zeiträumen konsistent gestaltet. <u>Zusätzliche Daten zu einer Subgruppe von Patienten</u> In einer Subgruppe von 15 Patienten, die innerhalb von 12 Monaten vor der Auswahl keine Polysomnographie hatten, sollte in der letzten Woche vor V2 und V6, bei V9 und bei V11 eine Polysomnographie, ambulante Blutdruckmessung, Spirometrie zur Bewertung der Lungenfunktion und Messung der reaktiven Hyperämie mit peripher arteriellen Tonometrie zur Beurteilung der Endothelfunktion durchgeführt werden. Diese Teilstudie war im Protokoll nur für zwei französische Standorte vorgesehen (Grenoble, Pr Pepin, und Montpellier, Pr Dauviliers). Da

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		jedoch nur 7 Patienten an diesen beiden Standorten eingeschlossen waren, wurden diese Daten nicht für den Bericht analysiert. Falls analysiert, werden die Ergebnisse in einem separaten Bericht vorgelegt. <u>Protokollverletzungen (Open-Label-Extension-Zeitraum)</u> Der SAP sah vor, Häufigkeitsverteilungen von Patienten mit mindestens einer Protokollverletzung nach Art der Verletzung darzustellen. Für den Open-Label-Extension-Zeitraum wurden diese nicht erstellt, da die Daten für die geringfügigen Protokollverletzungen nicht verfügbar waren.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Männliche oder weibliche ambulante Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren. 2. Patienten, die mindestens 3 Monate lang einer nCPAP-Therapie unterzogen wurden und trotz der zuvor unternommenen Bemühungen, eine effiziente nCPAP-Therapie zu erreichen, über übermäßige Tagesschläfrigkeit klagen. 3. Durchführung einer Polysomnographie unter nCPAP zwischen V1 und V2 oder während der letzten 12 Monate mit: • Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) unter nCPAP-Therapie ≤ 10. • Periodische Bewegungsstörung der Gliedmaßen, definiert durch einen PLM-Arousal-Index (PLMAI) ≤ 10 pro Stunde. 4. nCPAP ≥ 4 Stunden/Tag (die Einhaltung wird auf dem Zeitzähler des CPAP-Gerätes überprüft). 5. Mini-Mental-Status-Test (MMST) ≥ 28. 6. Beck Depression Inventory (BDI)-13-Items: Score < 15 und Item G (Selbstmordgedanken) BDI13 = 0. 7. Body-Mass-Index (BMI) ≤ 40 kg/m². 8. Epworth-Sleepiness-Scale-Score (ESS-Score) ≥ 12. 9. Weibliche gebärfähige Patientinnen, die eine medizinisch anerkannte Methode der Empfängnisverhütung (d.h. orale Kontrazeptiva mit normaler durchschnittlicher Dosierung) anwenden und sich damit einverstanden erklären, diese Methode während der gesamten Studie und während des auf das Behandlungsende folgenden Monats fortzusetzen, und deren bei der Screening-Visite durchgeführter Serum-Schwangerschaftstest negativ ausfällt. 10. Wenn vom Prüfarzt spezifiziert, mussten die Patienten bereit sein, für die Dauer der Studie oder solange der Prüfer es für klinisch indiziert hielt, kein Auto zu fahren (bei Schläfrigkeit am Steuer) oder keine schweren Maschinen zu bedienen. Darüber hinaus mussten die Patienten dazu bereit sein, während der Studie ihre üblichen Verhaltensweisen, die ihre Tagesschläfrigkeit beeinflussen könnten (z.B. circadiane

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Rhythmik, Koffeinkonsum und nächtliche Schlafdauer), beizubehalten. 11. Patienten, die die Einverständniserklärung unterschrieben und datiert haben. <u>Ausschlusskriterien</u> 1. Patient leidet an einer chronischen schweren Insomnie nach der Internationalen Klassifikation der Schlafstörungen (ICSD 2005) ohne OSA. 2. Patient mit gleichzeitig bestehender Narkolepsie (ICSD 2005), beurteilt nach klinischen Kriterien. 3. Patient mit Schlafmangel, der nicht auf OSA zurückzuführen ist (nach ärztlicher Einschätzung). 4. Patient mit nicht-respiratorischer Schlaffragmentierung (Restless-Legs-Syndrom). 5. Schichtarbeit – Berufskraftfahrer. 6. Weigerung des Patienten, eine laufende Therapie der übermäßigen Tagesschläfrigkeit abzubrechen, oder vorhersehbare Risiken für den Patienten, die Therapie abzubrechen. 7. Patient leidet an einer psychiatrischen Erkrankung. 8. Akute oder chronische Erkrankung, die die Beurteilung der Verbesserung verhindert (schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung [COPD]). 9. Aktuelle oder kürzliche (innerhalb eines Jahres) Vorgeschichte mit Drogen, Alkohol, Betäubungsmitteln oder sonstigem Substanzmissbrauch oder Abhängigkeit. 10. Jede signifikant schwerwiegende Anomalie des kardiovaskulären Systems, z.B. kürzlicher Myokardinfarkt, Angina pectoris, Bluthochdruck oder Rhythmusstörungen (innerhalb der letzten 6 Monate), nach Bazett korrigiertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm höher als 450 ms, Vorgeschichte einer linksventrikulären Hypertrophie oder eines Mitralklappenprolaps. 11. Schwere komorbide medizinische oder biologische Erkrankung, die nach Ermessen des Prüfarztes die Teilnahme an der Studie gefährden könnte (insbesondere im kardiovaskulären System oder instabiler Diabetes). 12. Positive serologische Tests (HCV-Hepatitis-B-Oberflächenantigen [HbsAg]) und optional HIV). 13. Schwangere oder stillende Frauen. 14. Gebärfähige Frauen ohne effiziente Verhütungsmethode. 15. Patient ist nicht in der Lage, das Studienprotokoll zu verstehen. 16. Patient mit vermuteter oder bekannter Überempfindlichkeit gegenüber der Studienmedikation. 17. Patient mit Defizienz des dominanten Arms, die die Durchführung des Tests behindert. 18. Patient wendet unzulässige Behandlungen an.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		19. Angeborene Galaktosevergiftung, Glukose- und Galaktosemalabsorption, Laktasemangel (Laktose in Placebo). 20. Patient nimmt an einer anderen Studie teil oder befindet sich in der Nachbeobachtungsphase einer anderen Studie.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurch-führung	Multizentrische Studie, durchgeführt in 38 Studienzentren in 9 europäischen Ländern. Von 298 gescreenten Patienten wurden 244 Patienten von 35 Studienzentren in 9 Ländern in die Studie eingeschlossen: Belgien (4 Zentren), Bulgarien (6 Zentren), Dänemark (2 Zentren), Finnland (3 Zentren), Frankreich (8 Zentren), Deutschland (3 Zentren), Mazedonien (2 Zentren), Spanien (5 Zentren) und Schweden (2 Zentren).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Doppelblinder Behandlungszeitraum</u> Prüfintervention: Pitolisant-Kapseln • Kapseln mit Pitolisant, 5 mg: ¼ Tablette von Pitolisant 20 mg • Kapseln mit Pitolisant, 10 mg: ½ Tablette von Pitolisant 20 mg • Kapseln mit pitolisant, 20 mg: 1 Tablette von Pitolisant 20 mg Vergleichsintervention: Placebo-Kapseln <u>Open-Label-Extensions-Phase</u> Prüfintervention: Pitolisant 20 mg-Tabletten • ¼ Tablette von Pitolisant 20 mg • ½ Tablette von Pitolisant 20 mg • 1 Tablette von Pitolisant 20 mg Eine individuelle Titration von Pitolisant wurde auf der Grundlage der individuellen Verträglichkeit durchgeführt, um das Risiko eines vorzeitigen Studienabbruchs zu minimieren. Die Anpassung der Dosierung erfolgte auf der Grundlage der klinischen Verträglichkeit, die vom Patienten und vom Prüfarzt nach zwei und drei Wochen der Behandlung eingeschätzt wurde. **Administration:** <u>Doppelblinder Behandlungszeitraum</u> • Die Behandlung begann am Tag nach der Einschlussvisite (V2) und wurde während des 12-wöchigen doppelblinden Behandlungszeitraums verabreicht, der sich aus einer 3-wöchigen Phase mit eskalierender Dosis und einer 9-wöchigen Phase mit der gewählten Dosis zusammensetzte. • Die Patienten wurden angewiesen, das Prüfpräparat täglich morgens nach dem Aufwachen und vor dem Frühstück oral mit einem Glas Wasser einzunehmen. • Die therapeutischen Einheiten wurden den Patienten gemäß einem individuellen Titrationsprogramm und der während der Titrationsphase festgelegten Dosierung verschrieben: o Von Tag 1 bis Tag 7 war die Dosis von Pitolisant 5 mg/Tag (oder Placebo).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Von Tag 8 bis Tag 14 (V3) war die Dosis 10 mg/Tag (oder Placebo). ○ Zu Tag 15 wurde die Dosis auf 20 mg/Tag Pitolisant (oder Placebo) erhöht, wenn die Verträglichkeit akzeptabel war. Wenn dies nicht der Fall war (d.h. bei Beschwerden der Schlaflosigkeit), setzte der Patient die Einnahme von 10 mg/Tag oder Placebo fort, oder die Dosierung wurde auf 5 mg/Tag oder Placebo reduziert. ○ Zu Tag 21 (V4) wurde die Dosis entsprechend der Verträglichkeit beibehalten oder reduziert, aber es wurde keine Dosiserhöhung zugelassen. ○ Danach blieb die Dosis über einen Zeitraum von neun Wochen (bis Tag 84, V6) stabil. ○ Von Tag 84 bis Tag 91 erhielten Patienten, die nicht an dem optionalen Open-Label-Extension-Zeitraum teilnehmen wollten, ein Auswasch-Placebo. <u>Open-Label-Extension-Zeitraum</u> • Ab Tag 84 wurde Pitolisant in einem zusätzlichen 40-wöchigen Zeitraum verabreicht, bestehend aus einer ersten 4-wöchigen Phase mit eskalierender Dosis, gefolgt von einer 36-wöchigen Phase mit ausgewählter Dosis. • Bei jeder Visite erhielten die Patienten 30 kreuzweise eingekerbte Tabletten mit Pitolisant 20 mg. Während der Eskalationsphase nahm der Patient für eine Woche ¼ der Kreuztablette mit 20 mg pro Tag und danach eine Woche ½ der Kreuztablette mit 20 mg pro Tag ein. Ab V7 nahm der Patient eine Kreuztablette mit 20 mg pro Tag ein, sofern die Verträglichkeit akzeptabel war. Andernfalls setzte der Patient die Behandlung mit 10 mg/Tag fort oder reduzierte auf 5 mg/Tag. • Zu den Visiten V8, V9 und V10 war jeweils in Abhängigkeit von der Verträglichkeit der Erhalt, die Erhöhung oder die Verringerung der vorherigen Dosis für die nächsten drei Monate möglich. • Ab dem Ende des Open-Label-Extension-Zeitraums (V11) folgte eine einwöchige Auswasch-Phase ohne Behandlung mit Pitolisant oder Placebo. **Vorherige und begleitende Therapie** Die folgenden Behandlungen waren während der Studie verboten: • Alle Medikamente, die für Somnolenz indiziert sind. • Alle Hypnotika nach dem Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Klassifikationssystem.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Trizyklische Antidepressiva wie Clomipramin, Imipramin, Desmethylimipramin und Protiptylin mit Histamin-H1-Rezeptor-Antagonist-Aktivität. • Zentrale Antihypertensiva (Clonidin...). • Jede Rezeptur, die Kodein enthält. • Psychostimulanzien (Amphetamin und amphetaminähnliche Stimulanzien des zentralen Nervensystems, Methylphenidat, Modafinil und andere). • H1-Antihistaminika, (insbesondere solche mit Wirkung auf das zentrale Nervensystem wie z.B. Phenyraminmaleat, Chlorpheniramin, Diphenydramin, Promethazin, Mepyramin usw.). • Medikamente, die Dextropropoxyphen enthalten • Medikamente, die Natriumoxybat enthalten. • Chirurgische Eingriffe einschließlich Unterkiefer-Protrusionsschiene und Uvulopalatopharyngoplastik. Alle pharmakologisch verbotenen Behandlungen mussten bei der Screening-Visite abgebrochen werden. Die Auswaschungsphase und die Baseline-Phase umfassten 2 Wochen vor dem Einschluss. Die gleichzeitige Einnahme einer anderen Behandlung wurde während des gesamten Studienverlaufs so weit wie möglich vermieden. Dennoch konnten chronische Behandlungen, die für den Patienten als notwendig erachtet wurden, einschließlich eines milden Hypnotikums oder nicht-trizyklischen Antidepressivums, fortgesetzt werden, sofern sie vor V1 mindestes einen Monat lang in einer stabilen Dosis verordnet worden waren. Die Behandlungen mussten während der gesamten Studiendauer unverändert bleiben und sollten die Tagesschläfrigkeit nicht beeinflussen.
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	**Primärer Endpunkt** Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ist die Veränderung des Epworth-Sleepiness-Scale-Scores (ESS-Score) zwischen Baseline und dem Ende der Behandlung. **Sekundäre Endpunkte** • Epworth Response. • Oxford Sleep Resistance Test (OSleR). • Patientenschlaftagebuch (Schläfrigkeit und Schlafepisoden). • Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ). • Trail Making Test (TMT) Teile A und B. • Clinical Global Impressions of Severity and Change (CGI-S und CGI-C). • EuroQol-5 Dimensions (EQ-5D) Lebensqualitätsfragebogen. • Pichot Fatigue Skala. • Patient's Global Opinion of Efficacy (PGOE) **Sicherheit**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Sicherheit wurde durch die Evaluation von unerwünschten Ereignissen (UE), klinischen Laborparametern (Hämatologie, Biochemie und Elektrolyte), Vitalparametern, körperlichen Untersuchungen, Elektrokardiogramm (EKG)-Daten, BDI-13-Items, amphetaminähnlichen Entzugssymptomen nach DSM IV und der Gesamtevaluation der Verträglichkeit durch den Patienten bewertet. **Erhebungszeitpunkte** Der Fragebogen zur ESS wurde zu den Visiten 1 bis 12 ausgefüllt (V7 nur bei Patienten, die nicht an dem Open-Label-Extension-Zeitraum teilnahmen). Der OSleR-Test wurde während der Studie bei den Visiten V2, V6 und optional bei V11 durchgeführt. Die Patientenschlaftagebücher wurden von den Patienten an drei aufeinanderfolgenden Tagen während der Woche vor jeder Visite (Visiten 2 bis 12) in einem digitalen Format über das ePro Interactive Voice Response System (IVRS) ausgefüllt. Patienten konnten die Verwendung des IVRS verweigern und stattdessen ein Papierformat verwenden. Der EQ-D5-Lebensqualitätsfragebogen und der Fragenbogen LSEQ wurden an V2, V6 und V11 während der Studie ausgefüllt. Die Pichot-Fatigue-Skala wurden an den Visiten V2 und V6 bis 12 (V7 nur für Patienten, die nicht an dem Open-Label-Extension-Zeitraum teilnahmen) durchgeführt. Die Teile A und B des TMTs wurden an den Visiten V2, V6 und V11 durchgeführt. Der CGI-S wurde bei V1 und V2 durchgeführt, der CGI-C bei V6, V7, V9 bis V12 (bei V7 nur bei Patienten, die nicht an dem Open-Label-Extension-Zeitraum teilnahmen). Der PGOE wurde bei den Visiten V6, V7, V9 bis V12 (bei V7 nur bei Patienten, die nicht an dem Open-Label-Extension-Zeitraum teilnahmen) und bei dem Telefonkontakt Nummer 2 (T2) evaluiert. Unerwünschte Ereignisse wurden in dem Zeitraum von V1 bis einen Monat nach der letzten Visite (V7 bei Patienten, die nicht an der Open-Label-Phase teilgenommen haben und V12 für Patienten, die an dem Open-Label-Extension-Zeitraum teilnahmen) beobachtet. Die Vitalparameter wie Gewicht, BMI, systolischer und diastolischer Blutdruck und Herzfrequenz wurden bei jeder Visite gemessen, während die Körpergröße nur bei V1 gemessen wurde. Eine vollständige körperliche Untersuchung (Allgemeinzustand, Herz-Kreislauf, Atmung, Abdomen, Neurologie, Bewegungsapparat und Dermatologie) wurde bei jeder Visite durchgeführt. Signifikante Anomalien wurden bei jeder Visite und jede Änderung seit der letzten Visite bei den Visiten V2 bis V12 aufgezeichnet. Ein EKG wurde bei der Screening-Visite (V1) und bei den Visiten 2 bis 12 gemessen (bei V7 bei Patienten, die nicht an dem Open-Label-Extension-Zeitraum teilnahmen).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Der Fragebogen zu amphetaminähnlichen Entzugssymptomen wurde von Patienten, die nach der Doppelblindphase aus der Studie ausschieden, telefonisch drei Tage nach V6 und zu V7 ausgefüllt und von Patienten, die an der Open-Label-Phase teilnahmen, telefonisch drei Tage nach V11 und zu V12. Der Fragebogen BDI-13 wurde bei V1, V2 und V6 bis V12 ausgefüllt (V7 bei Patienten, die nicht an dem Open-Label-Extension-Zeitraum teilnahmen). Ein vollständiger Labortest wurde bei der Screening-Visite (V1) und bei V6 für Patienten durchgeführt, die den doppelblinden Behandlungszeitraum abgeschlossen haben. Für Patienten, die an dem Open-Label-Extension-Zeitraum teilnahmen, wurden zusätzliche Labortests bei V11 durchgeführt. Bei V3 (getrennt für die erste und zweite Behandlungswoche) und bei V4 bis V12 gaben die Patienten eine Gesamtevaluation der Verträglichkeit der Studienmedikation ab.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Ergebnisse aus explorativen Studien zu Pitolisant lieferten eine Schätzung der ESS-Restvariabilität der Standardabweichung = 6. Die minimale relevante Differenz wurde festgelegt auf ESS = 3, was einer Effektgröße (ES) = 0,5 entspricht. Die Korrelation zwischen End- und Baseline-ESS wurde konservativ geschätzt auf r = 0,4. Bei Annahme einer ANCOVA mit einem Konfidenzniveau von 0,95 als Hauptkonfirmationstest sollte ein Unterschied von mindestens Delta = 3 mit einer Power von 90 % bei Verwendung von mindestens 60 Patienten in der Placebo-Gruppe und 180 Patienten in der Pitolisant-Behandlungsgruppe festgestellt worden sein.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine Zwischenanalyse zum Zweck eines vorzeitigen Studienabbruchs wegen einer vorzeitigen Ablehnung der H_0-Annahme (Nichtüberlegenheit des getesteten Medikaments) vorgesehen. Eine Futility-Analyse wurde durchgeführt, wenn 60 Patienten die Studie beendet hatten. Diese Analyse ergab, dass es keinen Grund für einen Studienabbruch gab.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung eines Patienten zu einer Behandlungsgruppe wurde über einen elektronischen Web-Randomisierungsserver (eWRS) durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisie-rung,Stratifizierung)	Doppelblinder Behandlungszeitraum

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Studienmedikation wurde den Patienten basierend auf einem 3:1 (3 Pitolisant zu 1 Placebo)-Verhältnis nach einer Randomisierungsliste zugeordnet. Open-Label-Extension-Zeitraum Alle Patienten, die an dem Open-Label-Extension-Zeitraum teilnahmen, erhielten Pitolisant.
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	Doppelblinder Behandlungszeitraum Der eWRS wurde verwendet, um beim Screening automatisch eine Patientennummer zuzuweisen und bei der Randomisierung eines Patienten automatisch eine am Standort verfügbare Studienbehandlungsnummer zuzuweisen.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungs-liste erstellt, wer nahm die Probanden/Patien-ten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patien-ten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde zentralisiert und über einen eWRS durchgeführt. Der eWRS wurde verwendet, um beim Screening automatisch eine Patientennummer zuzuweisen und bei der Randomisierung eines Patienten automatisch eine am Standort verfügbare Studienbehandlungsnummer zuzuweisen. Die Randomisierungsliste basierte auf einem 3:1 (3 Pitolisant zu 1 Placebo)-Verhältnis.
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	Doppelblinder Behandlungszeitraum a) verblindet b) verblindet c) verblindet Das doppelblinde Studiendesign ergab sich daraus, dass den Patienten und dem Studienpersonal die zugewiesene Behandlung unbekannt war. In Situationen, in der die Kenntnis der Behandlung zwingend und dringlich erschien, stand eine Prozedur zur Öffnung des Codes für den individuellen Patienten zur Verfügung. Zwei Sets versiegelter Umschläge (einer für den Pharmazeuten und ein weiterer für den Prüfarzt), die mit der Studiennummer gekennzeichnet sind, enthielten die Identität der dem entsprechenden Patienten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Verblindung vorgenommen?	zugeteilten Behandlung. Diese Umschläge konnten nur dann geöffnet werden, wenn es zum Schutz der Gesundheit und des Wohlbefindens des Patienten unbedingt notwendig war, die zugewiesene Behandlung zu kennen, wie z.B. eine freiwillige oder keine freiwillige Überdosierung. Die Entblindung musste in dem Erhebungsbogen des Patienten mit Datum, Uhrzeit und Gründen dokumentiert werden. Ein unabhängiges Komitee zur Überwachung der Sicherheitsdaten (Safety Data Monitoring Committee, SDMC) wurde eingerichtet und diente der Überwachung des Fortschritts, der Sicherheitsdaten und gegebenenfalls der Wirksamkeitsendpunkte. Es setzte sich aus unabhängigen externen Ärzten mit einschlägiger Expertise und Erfahrung in klinischen Studien zusammen. Das SDMC überprüfte verblindete Studieninformationen während der Durchführung der Studie und gab dem Sponsor Empfehlungen zur Änderung, Fortsetzung und Abbruch der Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Während des doppelblinden Behandlungszeitraums wurden die Prüfpräparate in Kapseln verabreicht. Die Kapseln waren im Aussehen identisch (Form, Dimension, Farbe und Geschmack), um sicherzustellen, dass weder der Patient noch der Prüfarzt oder das klinische Personal die Identität der Studienmedikation kannten.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Studienpopulationen** Für alle Patienten • Intention-to-Treat (ITT)-Population: Alle randomisierten Patienten. Die statistischen Analysen des doppelblinden Behandlungszeitraums basieren auf der Behandlung, zu der der Patient randomisiert wurde. • Safety-Population (SAF): Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, unabhängig vom Ergebnis, und für die mindestens eine valide Post-Baseline-Auswertung (einschließlich jeglicher UE) vorliegt. Die statistischen Analysen des doppelblinden Behandlungszeitraums basieren auf der Behandlung, die dem Patienten zu V2 ausgehändigt wurde. Die Anforderung, dass mindestens eine valide Post-Baseline-Auswertung vorliegen muss, setzt nicht voraus, dass seine geplante Post-Baseline-Visite stattgefunden haben muss. • Per Protocol (PP)-Population: Alle Patienten in der ITT-Population, die die folgenden Kriterien erfüllen: o Keine größere Protokollverletzung im Hinblick auf Ein- oder Ausschlusskriterien. o Keine größere Protokollverletzung im Verlauf des Behandlungszeitraums. o Der doppelblinde Behandlungszeitraum wurde nicht vorzeitig abgebrochen. Die PP-Population wurde durch eine verblindete Überprüfung der Daten vor der Datenbanksperre bestimmt. Die Analyse der demographischen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Daten und anderer Baseline-Charakteristika wurde für die ITT-Population durchgeführt. Die Wirksamkeitsanalyse wurde für die ITT-Population und die PP-Population durchgeführt; die Analyse auf der Grundlage der ITT-Population wurde als Primäranalyse betrachtet. Die Analyse der Sicherheit, der Begleitmedikamente, der Exposition, der Dosierung und der Compliance wurde für die SAF-Population durchgeführt. Die Daten von V7 wurden bei der Analyse der Wirksamkeit und Sicherheit für den doppelblinden Zeitraum der Studie nur für Patienten berücksichtigt, die nicht den Open-Label-Extension-Zeitraum der Studie fortsetzten. Die bei V7 aufgezeichneten Daten für Patienten, die die Studie fortsetzten (Tagebuchdaten, Aktivität und alle Sicherheitsdaten mit Ausnahme von EKG und BDI), sollten in der Analyse nicht berücksichtigt werden. <u>Für Patienten, die in dem Open-Label-Extension-Zeitraum blieben</u> • Open-Label-Intention-to-Treat (OL-ITT)-Population: Alle randomisierten Patienten, die am Open-Label-Extension-Zeitraum der Studie teilgenommen haben. Die statistischen Analysen basieren auf der Behandlung, zu der der Patient in dem doppelblinden Behandlungszeitraumrandomisiert wurde. • Open-Label-Safety-Population (OL-SAF): Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Open-Label-Studienmedikation erhalten haben, unabhängig vom Outcome, und für die mindestens eine valide Post-V6-Auswertung (einschließlich jeglicher UE) vorliegt. Die statistischen Analysen basieren auf der Behandlung, die dem Patienten bei V2 während des doppelblinden Behandlungszeitraums ausgehändigt wurde. • Open-Label-Per-Protocol (OL-PP)-Population: Alle Patienten in der OL-ITT-Population, die die folgenden Kriterien erfüllen: o Keine größere Protokollverletzung in Bezug auf Ein- oder Ausschlusskriterien. o Keine größere Protokollverletzung im Behandlungszeitraum und dem Open-Label-Extension-Zeitraum. o Der Open-Label-Extension-Zeitraum der Studie wurde nicht vorzeitig abgebrochen. Die OL-PP-Population wurde während eines Review-Meetings bestimmt, das vor der Datenbanksperre stattfand. Die Analyse der demographischen Daten und anderer Baseline-Charakteristika wurde für die OL-ITT-Population und die OL-PP-Population durchgeführt; die Analyse auf der Grundlage der OL-ITT-Population wurde als Primäranalyse betrachtet. Die Analyse der Sicherheit, der Begleitmedikamente, der Exposition, der Dosierung und der Compliance wurde für die OL-SAF-Population durchgeführt. **Zusammenfassende Statistiken**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die folgenden Parameter wurden zur Zusammenfassung der Daten verwendet: • „Deskriptive Statistik“ für die quantitativen Variablen, einschließlich Mittelwert, 95% Konfidenzintervall des Mittelwerts, Standardabweichung, Minimum, 1. Quartil, Median, 3. Quartil, Maximum, Anzahl der verfügbaren und Anzahl der fehlenden Beobachtungen. • „Häufigkeitsverteilung“ für die ordinalen und nominalen Variablen, einschließlich der Anzahl und des Prozentsatzes für jeden der Werte oder Kategorien und der Anzahl der Beobachtungen. Für ausgewählte Variablen werden exakte 95% Konfidenzintervalle angegeben. Deskriptive Statistiken zu den Patienten-Charakteristika zu Studienbeginn wurden für alle Patienten angegeben und nach Behandlungsgruppe aufgegliedert. Deskriptive Statistiken der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten wurden nur nach Behandlungsgruppe aufgegliedert. Für die primäre Wirksamkeitsvariable wurden die Beschreibungen auch nach Behandlungsgruppe für jeden Standort aufgegliedert angegeben. Für ausgewählte Variablen wurden auch deskriptive Statistiken für die Veränderung gegenüber Baseline (Visite minus Baseline) angegeben. **Inferenzstatistik** Alle statistischen Tests wurden zweiseitig bei einem Signifikanzniveau von 5% durchgeführt. Die folgenden inferentiellen statistischen Analysen wurden verwendet: <u>Doppelblinder Behandlungszeitraum (Alle Patienten)</u> Die Wirksamkeitsvariablen wurden hauptsächlich mit Hilfe von nichtlinearen logistischen gemischten Modellen für kategoriale und binäre Variablen und linearen gemischten Modellen für quantitative Variablen bewertet. Für die linearen gemischten Modelle wurde eine logarithmische Transformation verwendet, abhängig davon, ob die Residuen von einer Normalverteilung abweichen. Die Entscheidung, eine logarithmische Transformation zu verwenden, basierte auf der visuellen Inspektion des q-q-Diagramms auf standardisierte studentisierte Residuen. Die Analyse der Sicherheitsdaten war deskriptiv mit Ausnahme von: • Vergleichen zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Häufigkeiten von Patienten mit während der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignissen (treatment-emergent adverse events, TEAE), während der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (TEAESI), behandlungsbedingten TEAEs, während der Behandlung aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAE) und TEAE, die einen vorzeitigen Studienabbruch verursachen, mittels logistischer Regression.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Der Verwendung eines linearen gemischten Modells und einer ordinalen logistischen Regression zur Bewertung des BDI, da diese Daten manchmal auch als relevant für die Bewertung der Wirksamkeit angesehen werden. <u>Für Patienten, die in dem Open-Label-Extension-Zeitraum blieben</u> Für die Bewertung der Aufrechterhaltung der Wirksamkeit während des Open-Label-Extension-Zeitraums der Studie wurden folgende Modelle verwendet, getrennt für Patienten, die während des doppelblinden Behandlungszeitraums mit Pitolisant und Placebo behandelt wurden: • Für quantitative Variablen lineare gemischte Modelle zur Bewertung der Veränderung gegenüber Baseline angepasst an das Zentrum als Zufallsfaktor. Für diese Analysen wurde eine Log-Transformation verwendet, abhängig davon, ob die Residuen von einer Normalverteilung abweichen. Die Entscheidung, eine Log-Transformation zu verwenden, basierte auf einer visuellen Inspektion des q-q-Diagramms auf standardisierte studentisierte Residuen. • Für binäre Variablem wurde die Änderung während des Open-Label-Extension-Zeitraums mit dem McNemar-Test ausgewertet. **Berücksichtigung multipler Zentren** Die statistische Analyse berücksichtigte die Möglichkeit einer Unausgewogenheit zwischen den Zentren und der Behandlung, indem ein Zufallsfaktor für Zentren berücksichtigt wurde. **Multiples Testen** Diese Studie wurde im Kontext eines einzelnen Endpunktes (ESS) durchgeführt, der mit einem Analyseset (ITT) assoziiert ist, mit einem Test, der Pitolisant mit Placebo über eine statistische Hauptanalyse (ANCOVA) vergleicht. Daher war multiples Testen in dieser Studie nicht relevant. Darüber hinaus wurden sekundäre Endpunkte als unterstützend oder hypothesengenerierend betrachtet. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig bei einem 5% Signifikanzniveau durchgeführt. Für die Multiplizität wurden keine Korrekturen vorgenommen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanaly-sen und adjustierte Analysen	<u>Subgruppenanalysen:</u> • Geschlecht (Männlich; Weiblich) • Alter (<35; 35 – < 50; 50 – < 65; ≥ 65) <u>Sensitivitätsanalysen</u>: Fehlende Daten für die primäre Wirksamkeitsvariable ESS und für die ESS-Response werden in der Hauptanalyse des doppelblinden Behandlungszeitraums nach der Last-Observation-Carried-Forward (LOCF)-Methode, definiert als die letzte verfügbare Bewertung bei V2, V3 und V4, imputiert. Eine Sensitivitätsanalyse für die primäre

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Wirksamkeitsvariable wurde unter Verwendung der Baseline-Observation-Carried-Forward (BOCF)-Methode durchgeführt. Bei Patienten, die mit dem Open-Label-Extension-Zeitraum fortsetzten, wurden fehlende Daten für die auf dem ESS basierenden Variablen nach der LOCF-Methode, definiert als die letzte verfügbare Beurteilung bei V6 bis V9, imputiert. Sensitivitätsanalysen für dieser Variablen (mit Ausnahme der Response) wurden unter Verwendung der Baseline-Observation (des doppelblinden und des Open-Label-Extension-Zeitraums)-Carried-Forward (BOCF)-Methode durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	298 Patienten wurden für den Einschluss in die Studie gescreent. Von diesen kamen 244 Patienten für den Eintritt in die doppelblinde Behandlungsphase der Studie in Frage. Diese 244 Patienten wurden randomisiert zu Pitolisant (n = 183) oder Placebo (n = 61). Siehe Flow-Chart.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungs-gruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Inter-vention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Doppelblinder Behandlungszeitraum</u> Pitolisant a) n =183 b) n = 183 (mindestes eine Dosis), n = 174 (vollständige Behandlung) c) n = 183 Placebo a) n = 61 b) n = 61 (mindestens eine Dosis), n = 58 (vollständige Behandlung) c) n = 61 <u>Open-Label-Extension-Zeitraum</u> Pitolisant a) n = 199 b) n = 199 (mindestens eine Dosis), n = 172 (vollständige Behandlung) c) n = 199
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Doppelblinder Behandlungszeitraum</u> 36 von 244 Patienten der ITT-Population, 29 in der Pitolisant-Behandlungsgruppe und 7 in der Placebogruppe, hatten mindestens eine größere Protokollverletzung und wurden daher aus der PP-Population ausgeschlossen. 12 Patienten der ITT-Population brachen den doppelblinden Behandlungszeitraum der Studie vorzeitig ab, 9 in der Pitolisant-Behandlungsgruppe und 3 in der Placebogruppe. 6 Patienten (Pitolisant n = 4, Placebo n = 2) brachen wegen eines unerwünschte Ereignisses ab, 1 Patient (Pitolisant n = 1) hatte eine Protokollverletzung, 1 Patient (Pitolisant n = 1) war Lost to Follow-up und bei 4 Patienten (Pitolisant

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		n = 3, Placebo n = 1) war es die Entscheidung des Patienten, den doppelblinden Zeitraum der Studie abzubrechen. Von den 12 Patienten, die die Studie vorzeitig abbrachen, hatten 4 Patienten außerdem mindestens eine größere Protokollverletzung. Daher wurden insgesamt 44 Patienten aus der PP-Population ausgeschlossen, welche aus 200 Patienten bestand, 148 in der Pitolisant-Behandlungsgruppe und 52 in der Placebogruppe. <u>Open-Label-Extension-Zeitraum</u> 33 der 199 Patienten der OL-ITT-Population, 28 von der Pitolisant-Behandlungsgruppe und 5 von der Placebogruppe, hatten mindestens eine größere Protokollverletzung und wurden daher aus der OL-PP-Population ausgeschlossen. 28 Patienten der OL-ITT-Population brachen den Open-Label-Extension-Zeitraum der Studie vorzeitig ab, 21 von der Pitolisant-Behandlungsgruppe und 7 von der Placebogruppe. 8 Patienten (Pitolisant n = 5, Placebo n = 3) brachen wegen eines unerwünschten Ereignisses ab, bei 6 Patienten (Pitolisant n = 5, Placebo n = 1) war es die Entscheidung des Patienten, den Open-Label-Extension-Zeitraum der Studie abzubrechen, 5 hatten Protokollverletzungen (Pitolisant n = 3, Placebo n = 2), 3 Patienten wegen Unwirksamkeit (Pitolisant n = 3), 3 Patienten schließen den Open-Label-Extension-Zeitraum der Studie nicht ab, 1 Patient (Pitolisant n = 1) war Lost to Follow-up und 2 Patienten (Pitolisant n = 1, Placebo n =1) wegen anderen Gründen. Von den 28 Patienten, die die Open-Label-Extensionsphase der Studie vorzeitig abbrachen, hatten 7 Patienten (Pitolisant n = 6, Placebo n = 1) außerdem mindestens eine größere Protokollverletzung. Daher wurden insgesamt 54 Patienten aus der OL-PP-Population ausgeschlossen, welche aus 145 Patienten bestand, 108 von der Pitolisant-Behandlungsgruppe und 37 von der Placebogruppe.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	**Datum des Studienbeginns** Der erste Patient wurde aufgenommen: 12. August 2011 **Datum des Studienabschlusses** Letzter Patient schloss den doppelblinden Behandlungszeitraum ab: 21. Juni 2013 Letzter Patient schloss den Open-Label-Extension-Zeitraum ab: 22. März 2014
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.

a: nach CONSORT 2010.

AFS: Wach nach Schlaf (Awake following Sleep)

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch BDI: Beck Depression Inventory BFW: Verhalten nach Schlaf (Behaviour following Sleep) BMI: Body-Mass-Index BOCF: Baseline Observation Carried Forward COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease) CGI-C: Clinical Global Impression of Change CGI-S: Clinical Global Impression of Severity CRF: Erhebungsbogen (case report form) EDS: Übermäßige Tagesschläfrigkeit (excessive daytime sleepiness) EKG: Elektrokardiogramm ESS: Epworth-Sleepiness-Scale eWRS: elektronischer Web-Randomisierungsserver (electronic Web Randomization Server) GTS: Getting to Sleep HbsAg: Hepatitis-B-Oberflächenantigen (Hepatitis B surface antigen) HCV: Hepatitis-C-Virus HIV: Humanes Immundefizienz-Virus ICSD: Internationale Klassifikation der Schlafstörungen (International Classification of Sleep Disorders) ITT: Intention-to-Treat IVRS: Interactive Voice Response System LOCF: Last Observation Carried Forward LSEQ: Leeds Sleep Evaluation Questionnaire MMST: Mini-Mental-Status-Test nCPAP: Nasaler kontinuierlicher Atemwegsüberdruck (nasal continuous positive airway pressure) OL-ITT: Open Label Intention to Treat OL-PP: Open Label Per Protocol OL-SAF: Open-Label-Safety-Population OSA: Obstruktive Schlafapnoe OSleR: Oxford Sleep Resistance text (OSleR) PLM: Periodische Bewegung der Gliedmaßen (periodic limb movement) PLMAI: Periodic limb movement arousal index PP: Per Protocol QOS: Schlafqualität (Quality of Sleep) SAE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (serious adverse event) SAF: Safety-Population SAP: Statistischer Analyseplan SDMC: Komitee zur Überwachung der Sicherheitsdaten (Safety Data Monitoring Commitee) TMT: Trail Making Test TEAE: Während der Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event) TEAESI: TEAE von speziellem Interesse (TEAE of special interest) UE: Unerwünschtes Ereignis		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

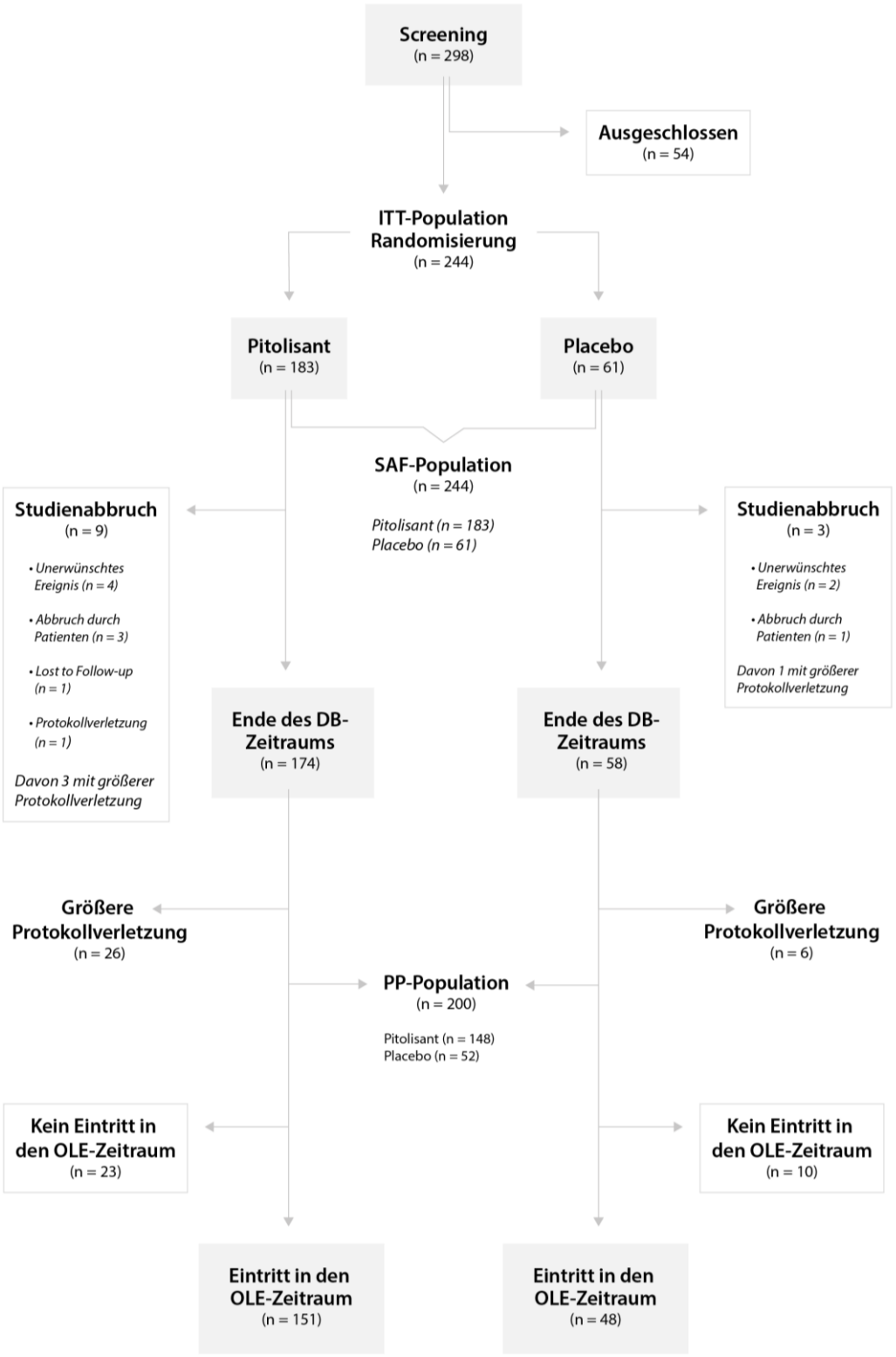


Abbildung 4-19: Patientenflussdiagramm nach CONSORT für den doppelblinden Behandlungszeitraum der Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt)

DB: doppelblinde Behandlung; ITT: Intention-to-treat; SAF: Safety; OLE: Open-Label-Extension; PP: Per-Protocol

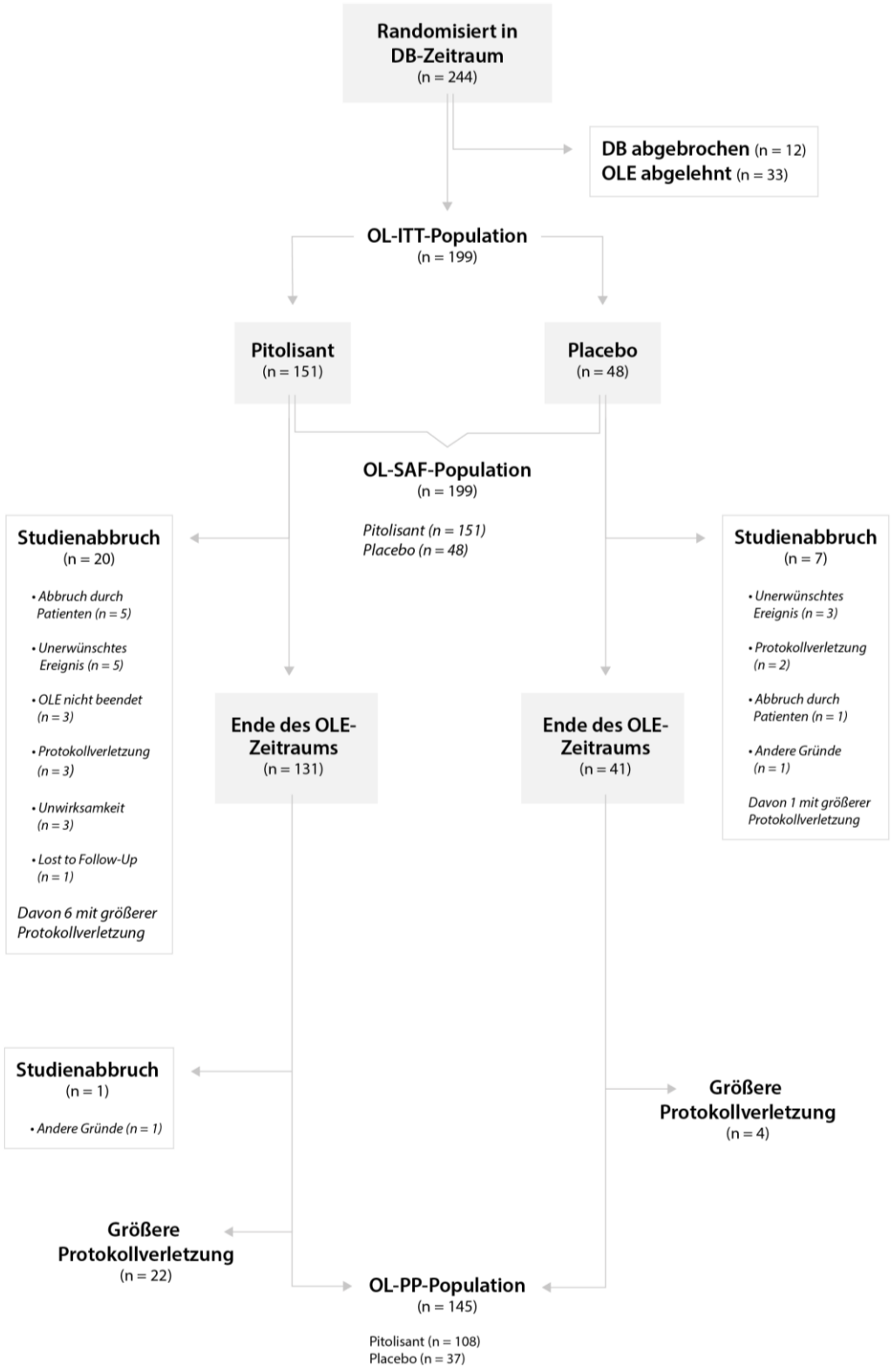


Abbildung 4-20: Patientenflussdiagramm nach CONSORT für den Open-Label-Extension-Zeitraum der Studie HAROSA I (ergänzend dargestellt)

Während des OLE-Zeitraums erhielten sowohl die Patienten der Pitolisant-Gruppe als auch die Patienten der Placebo-Gruppe die aktive Behandlung (Pitolisant). DB: Doppelblinde Behandlung; OL-ITT: Open-Label-Intention-to-treat; OL-SAF: Open-Label-Safety; OLE: Open-Label-Extension; OL-PP: Open-Label-Per-Protocol

Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie HAROSA II (P09-09) ist eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte multizentrische Phase-III Studie. Ziele der Studie waren: • Der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Pitolisant bei einer Verabreichung von 5, 10 oder 20 mg pro Tag im Vergleich zu Placebo während des 12-wöchigen doppelblinden Behandlungszeitraums zur Behandlung von übermäßiger Tagesschläfrigkeit (EDS) bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer obstruktiver Schlafapnoe (OSA), die die Anwendung von nasalem kontinuierlichen Atemwegsüberdruck (nCPAP) verweigerten. • Die Beurteilung der Langzeitverträglichkeit sowie der Aufrechterhaltung der Wirksamkeit von Pitolisant bei einer Verabreichung von 5, 10 oder 20 mg pro Tag während des 40-wöchigen Open-Label-Extension-Zeitraums
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Studiendesign:** Prospektive, doppelblinde, randomisierte (3:1), Placebo-kontrollierte multizentrische Phase-III-Parallelgruppenstudie, durchgeführt bei Patienten, bei denen eine mittelschwere oder schwere OSA diagnostiziert wurde, die keine bedeutsame kardiovaskuläre Erkrankung haben, die eine nCPAP-Therapie verweigern und EDS erleben. **Studienphasen:** Nach einem Screening-Zeitraum von 2 Wochen beginnt der 12-wöchige doppelblinde Behandlungszeitraum, bestehend aus einer Phase der Dosis-Eskalation, gefolgt von der Behandlung mit der gewählten Dosis. Nach diesem Zeitraum konnten die Patienten optional an dem Open-Label-Extension-Zeitraum der Studie teilnehmen, in der nur die aktive Medikation bis zur Woche 52 nach Behandlungsbeginn (40 Wochen) verabreicht wurde und der aus einer Phase mit eskalierender Dosis desselben Schemas wie im ersten Teil der Studie bestand, gefolgt von einer Phase mit der gewählten Dosis. <u>Screening-Zeitraum</u> • Screening-Visite (V0) zwei Wochen vor Randomisierung.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Auswaschung von Medikationen, die in der Studie nicht gestattet waren, in der ersten Woche. • Telefonkontakt (T1) eine Woche nach V0. <u>Doppelblinder Behandlungszeitraum</u> • Baseline-Visite (V2), geeignete Patienten werden in einem Verhältnis von 3:1 randomisiert, um entweder eine Behandlung mit Pitolisant oder Placebo zu erhalten. • Doppelblinde Behandlung beginnt einen Tag nach V2 und setzt sich aus einer 3-wöchigen Phase mit eskalierender Dosis (V2 bis V4) und einer 9-wöchigen Phase mit der gewählten Dosis (V4 bis V6) zusammen. • Den Patienten wurde die Teilnahme an einem Open-Label-Extension-Zeitraum mit der Behandlung mit Pitolisant angeboten. • Patienten, die nicht zu einer Fortsetzung der Studie bereit waren, hatten ihre End-of-Study-Visite nach einer einwöchigen Auswaschung mit Placebo (V7). In einem Telefongespräch drei Tage nach V6 berichteten die Patienten über die Verträglichkeit des Absetzens der Studienmedikation. <u>Open-Label-Extension-Zeitraum</u> • Bei Patienten, die eine Fortsetzung mit dem Open-Label-Extension-Zeitraum wünschten, wurde die Behandlung mit Pitolisant während eines zusätzlichen Zeitraums von 40 Wochen fortgesetzt, der sich aus einer 4-wöchigen Phase mit eskalierender Dosis (V6 bis V8) und einer anschließenden 36-wöchigen Phase mit ausgewählter Dosis zusammensetzt. • Nach V8 überprüft ein Prüfarzt alle drei Monate (V9, V10) die Angemessenheit der verabreichten Tagesdosis und modifiziert gegebenenfalls die Dosierung in Abhängigkeit von der Verträglichkeit der Studienmedikation. • Bei V11 wurden die Langzeitverträglichkeit und Wirksamkeit von Pitolisant untersucht. • Nach einer einwöchigen Auswaschung wurden die Patienten zu einer letzten Visite (V12) geladen. In einem Telefongespräch drei Tage nach V11 (T2) berichteten die Patienten über die Verträglichkeit des Absetzens der Studienmedikation. Die Patienten wurden bei V3 bis V11 unter Berücksichtigung ihres kardiovaskulären Profils gefragt, ob sie ihre Meinung zur Anwendung von nCPAP überdenken wollten, und ihnen sollte die Möglichkeit gegeben werden, die Studie abzubrechen, wenn sie mit der nCPAP-Therapie einverstanden waren.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B.	**Änderungen in der Durchführung der Studie** <u>Protokolländerung 1 (Genehmigt am 6. April 2011 und 4. Mai 2011)</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Ergänzung des Fragebogens zu amphetaminähnlichen Entzugssymptomen, der 3 Tage nach V6 für die Probanden auszufüllen ist, die die Studie nach der Auswasch-Phase beenden, geringfügige Änderung des Schlaftagebuchs (unwesentliche Änderung) und Aktualisierung der Prüferinformation mit präklinischen Daten (wesentliche Änderung). Protokolländerung 2 (Genehmigt am 5. Oktober 2011) Die Vorschriften zur Bewertung des primären Endpunktes (ESS) wurden modifiziert (wesentliche Änderung): Der zu berücksichtigende Baseline-Epworth-Sleepiness-Scale (ESS)-Score ist der ESS-Score bei V2 anstelle des Mittelwerts der ESS-Scores der ESS-Scores bei V1 und V2, da die Patienten ihre vorherige Medikation bei V1 absetzen mussten. Bei Zustimmung des Patienten bestand für das Schlaftagebuch die Möglichkeit, die Daten per Telefon elektronisch zu erfassen (die ersten 3 Tage der Woche vor dem nächsten Besuch). Patienten, die die Papiervariante bevorzugten, konnten diese beibehalten. Diese Patenten sollten 3 Tage vor dem nächsten Besuch ein Papiertagebuch ausfüllen (unwesentliche Änderung). **Änderungen in der geplanten Analyse der Studie** Änderung der geplanten Analysesätze Das Protokoll sah die Berücksichtigung der folgenden Analysedatensätze vor: Die Primärpopulation wird der vollständige Analysesatz (Full Analysis Set, FAS) in Übereinstimmung mit dem Intention-to-Treat (ITT)-Prinzip sein. Alle randomisierten Patienten wurden unabhängig von ihrem Ergebnis analysiert. Die Per Protocol (PP)-Analyse ist definiert als eine Subgruppe des FAS, bestehend aus Patienten, die das Behandlungsregime einhielten und rechtzeitig beendeten. Da für die Patienten, die an dem Open-Label-Extension-Zeitraum teilnahmen, eine separate Analyse durchgeführt wurde, wurden in den statistischen Analyseplänen (SAP) die folgenden Analysesets definiert: Für alle Patienten: • Intention-to-Treat (ITT)-Population: Alle randomisierten Patienten. Die statistischen Analysen des doppelblinden Behandlungszeitraums basieren auf der Behandlung, zu der der Patient randomisiert wurde. • Safety-Population (SAF): Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, unabhängig vom Outcome, und für die mindestens eine valide Post-Baseline-Auswertung (einschließlich jeglicher UE) vorliegt. Die statistischen Analysen des doppelblinden Behandlungszeitraums basieren auf der Behandlung, die dem Patienten zu V2 ausgehändigt wurde. • Per Protocol (PP)-Population: Alle Patienten in der ITT-Population, die die folgenden Kriterien erfüllen: ○ Keine größere Protokollverletzung im Hinblick auf Ein- oder Ausschlusskriterien.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Keine größere Protokollverletzung im Verlauf des Behandlungszeitraums. ○ Keine Unterbrechung der Studienmedikation, die länger als 3 aufeinanderfolgende Tage dauert. Da keine genauen Informationen über die Dauer der Unterbrechungen bei der Einnahme der Studienmedikation verfügbar waren, wurde das letzte Kriterium durch die Erfassung des vorzeitigen Studienabbruchs im CRF ersetzt. Für Patienten, die in dem Open-Label-Extension-Zeitraum blieben: • Open-Label-Intention-to-Treat (OL-ITT)-Population: Alle randomisierten Patienten, die am Open-Label-Extension-Zeitraum der Studie teilgenommen haben. Die statistischen Analysen basieren auf der Behandlung, zu der der Patient in dem doppelblinden Behandlungszeitraum randomisiert wurde. • Open-Label-Safety-Population (OL-SAF): Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Open-Label-Studienmedikation erhalten haben, unabhängig vom Outcome, und für die mindestens eine valide Post-V6-Auswertung (einschließlich jeglicher UE) vorliegt. Die statistischen Analysen basieren auf der Behandlung, die dem Patienten bei V2 während des doppelblinden Behandlungszeitraums ausgehändigt wurde. • Open-Label-Per-Protocol (OL-PP)-Population: Alle Patienten in der OL-ITT-Population, die die folgenden Kriterien erfüllen: ○ Keine größere Protokollverletzung in Bezug auf Ein- oder Ausschlusskriterien. ○ Keine größere Protokollverletzung im Behandlungszeitraum und dem Open-Label-Extension-Zeitraum. ○ Keine Unterbrechung der Studienmedikation, die länger als 3 aufeinanderfolgende Tage dauert. Da keine genauen Informationen über die Dauer der Unterbrechungen bei der Einnahme der Studienmedikation verfügbar waren, wurde das letzte Kriterium durch die Erfassung des vorzeitigen Studienabbruchs im CRF ersetzt. <u>ESS</u> Um den ESS am Ende des Open-Label-Extension-Zeitraums der Studie bei den Patienten, die während des doppelblinden Behandlungszeitraums mit Pitolisant und Placebo behandelt wurden, zu vergleichen, wurde eine zusätzliche Analyse mithilfe eines ANCOVA-Modells durchgeführt, wobei die Behandlung als fester Faktor, das Zentrum als Zufallsfaktor und ESS und Body-Mass-Index (BMI) bei V2 als Kovariate zur Adjustierung betrachtet wurden. <u>Oxford Sleep Resistance (OSleR)-Test</u> Um das geometrische Mittel der Schlaflatenz berechnen zu können, sah der SAP vor, Werte von 0 Sekunden durch 1 Sekunde zu ersetzen. Da die 3 Aufzeichnungen der Schlaflatenz in Minuten ausgedrückt werden,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		wurden diese durch 10 Sekunden ersetzt (die Hälfte der kleinstmöglicheren mittleren Schlaflatenz). Um mit fehlenden Daten besser umgehen zu können, wurde eine Post-hoc-Analyse mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen durchgeführt, das zu den Log(OSL)-Daten bei V2 und V6 passt, einschließlich Behandlung, Visite und Behandlung × Visite-Interaktion als feste Faktoren und Zentrum als Zufallsfaktor. Die Behandlung × Visite-Interaktion evaluiert den Unterschied der Veränderung zwischen V2 und V6 zwischen den beiden Behandlungsgruppen. <u>EuroQol-5 Dimensions (EQ-5D) z-Score</u> Der SAP hat die für die Normalisierung zu verwendende Population nicht festgelegt. Es wurde beschlossen, die doppelblinde ITT-Population für alle 4 Analysen zu verwenden (doppelblinde und Open-Label-ITT- und PP-Populationen) <u>Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ)</u> Da die Getting to Sleep (GTS)-Skala des Leeds Sleep Evaluation Questionnaire zur Beurteilung der Leichtigkeit des abendlichen Einschlafens entwickelt und validiert wurde und in der Indikation der vorliegenden Studie davon ausgegangen wurde, dass der Patient die Fragen unter Berücksichtigung aller Schlafepisoden am Tag oder Abend beantwortet, wurde beschlossen, die Skala unter Verwendung einer modifizierten GTS-Skala umzukehren, definiert als: Modifizierter GTS = 100 minus den Durchschnitt der Items 1, 2 und 3 Und außerdem einen globalen Score zu berücksichtigen, definiert als Durchschnitt der 4 Skalen: Globaler LSEQ-Score = (modifizierter GTS + Schlafqualität (Quality of Sleep, QOS) + Wach nach Schlaf (Awake following Sleep, AFS) + Verhalten nach Schlaf (Behavior following Sleep, BFW)) / 4. <u>Definition von Entzugssyndrom</u> Die Untersuchung des möglichen Auftretens und Musters des amphetaminähnlichen Entzugssyndroms war im Protokoll eine Woche nach Absetzen des Studienmedikaments vorgesehen. Um zwischen den Pitolisant-Studien konsistent zu bleiben, wurden Entzugssymptome gemäß der vorherigen Harmony I-Studie verwendeten DSM-IV-Definition identifiziert, d.h. Dysphorie in Kombination mit mindestens 2 der folgenden Symptome: Fatigue, lebhafte und unangenehme Träume, Insomnie oder Hypersomnie, erhöhter Appetit und psychomotorische Retardierung oder Erregung. <u>Dosis</u> Für den doppelblinden Behandlungszeitraum der Studie sah der SAP die Verwendung linearer gemischter Modelle zum Vergleich der maximalen und stabilen Dosis in den beiden Behandlungsgruppen vor. Da diese Variablen nur 2 bzw. 3 Werte annehmen können, wurde beschlossen,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		logistische gemischte Modelle zu verwenden (ordinale logistische Standardregression für die maximale Dosis). <u>Compliance</u> Der SAP sah vor, die vorgesehenen Zeiträume zwischen den Visiten für die Berechnung der Compliance zu verwenden. Um die Compliance besser einschätzen zu können, wurde beschlossen, statt der vorgesehenen Zeiträume zwischen den Visiten die Daten der Visiten zu verwenden. Der SAP ging davon aus, dass die Patienten Kapseln mit 20 mg Studienmedikation während des doppelblinden Behandlungszeitraums der Studie ab Visite 3 erhielten, wohingegen sie während der gesamten Studie Kapseln mit der vorgeschriebenen Dosis erhielten. Die Berechnungen für den doppelblinden Behandlungszeitraum wurden entsprechend angepasst und die Berechnungen für die gesamte Compliance in den 2 Zeiträumen konsistent gestaltet. <u>Zusätzliche Daten zu einer Subgruppe von Patienten</u> In einer Subgruppe von 15 Patienten, die innerhalb von 12 Monaten vor der Auswahl keine Polysomnographie hatten, sollte in der letzten Woche vor V2 und V6, bei V9 und bei V11 eine Polysomnographie, ambulante Blutdruckmessung, Spirometrie zur Bewertung der Lungenfunktion und Messung der reaktiven Hyperämie mit peripher arteriellen Tonometrie zur Beurteilung der Endothelfunktion durchgeführt werden. Diese Teilstudie war im Protokoll nur für zwei französische Standorte vorgesehen (Grenoble, Prof. J.-L: Pepin, und Montpellier, Prof. Y. Dauvilliers). Da jedoch nur 7 Patienten an diesen beiden Standorten eingeschlossen waren, wurden diese Daten nicht für den Bericht analysiert. Falls analysiert, werden die Ergebnisse in einem separaten Bericht vorgelegt. <u>Protokollverletzungen (Open-Label-Extension-Zeitraum)</u> Der SAP sah vor, Häufigkeitsverteilungen von Patienten mit mindestens einer Protokollverletzung nach Art der Verletzung darzustellen. Für den Open-Label-Extension-Zeitraum wurden diese nicht erstellt, da die Daten für die geringfügigen Protokollverletzungen nicht verfügbar waren.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Männliche oder weibliche ambulante Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren. 2. Patienten, die eine Behandlung mit der nCPAP-Therapie verweigerten und über übermäßige Tagesschläfrigkeit klagen. 3. Durchführung einer Polysomnographie zwischen V1 und V2 oder während der letzten 12 Monate mit: • Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) ≥ 15. • Periodische Bewegungsstörung der Gliedmaßen (periodic limb movement disorder, PLMD), definiert

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		durch einen PLM-Arousal-Index (PLMAI) ≤ 10 pro Stunde. 4. Mini-Mental-Status-Test (MMST) ≥ 28. 5. Beck Depression Inventory (BDI)-13-Items: Score < 16 und Item G = 0. 6. Body-Mass-Index (BMI) ≤ 40 kg/m². 7. Epworth-Sleepiness-Scale-Score (ESS-Score) ≥ 12. 8. Weibliche gebärfähige Patientinnen, die eine medizinisch anerkannte Methode der Empfängnisverhütung (d.h. orale Kontrazeptiva mit normaler durchschnittlicher Dosierung) anwenden und sich damit einverstanden erklären, diese Methode während der gesamten Studie und während des auf das Behandlungsende folgenden Monats fortzusetzen, und deren bei der Screening-Visite durchgeführter Serum-Schwangerschaftstest negativ ausfällt. 9. Wenn vom Prüfarzt spezifiziert, mussten die Patienten bereit sein, für die Dauer der Studie oder solange der Prüfer es für klinisch indiziert hielt, kein Auto zu fahren (bei Schläfrigkeit am Steuer) oder keine schweren Maschinen zu bedienen. Darüber hinaus mussten die Patienten dazu bereit sein, während der Studie ihre üblichen Verhaltensweisen, die ihre Tagesschläfrigkeit beeinflussen könnten (z.B. zirkadiane Rhythmik, Koffeinkonsum und nächtliche Schlafdauer), beizubehalten. 10. Patienten, die die Einverständniserklärung unterschrieben und datiert haben. <u>Ausschlusskriterien</u> 1. Patient leidet an einer chronischen schweren Insomnie nach der Internationalen Klassifikation der Schlafstörungen (ICSD 2005) ohne OSA. 2. Patient mit gleichzeitig bestehender Narkolepsie (ICSD 2005), beurteilt nach klinischen Kriterien. 3. Patient mit Schlafmangel, der nicht auf OSA zurückzuführen ist (nach ärztlicher Einschätzung). 4. Patient mit nicht-respiratorischer Schlaffragmentierung (Restless-Legs-Syndrom …). 5. Schichtarbeit – Berufskraftfahrer. 6. Weigerung des Patienten, eine laufende Therapie der übermäßigen Tagesschläfrigkeit abzubrechen, oder vorhersehbare Risiken für den Patienten, die Therapie abzubrechen. 7. Patient leidet an einer psychiatrischen Erkrankung. 8. Akute oder chronische Erkrankung, die die Beurteilung der Verbesserung von EDS verhindern könnte (d.h. schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung [COPD]).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		9. Aktuelle oder kürzliche (innerhalb eines Jahres) Vorgeschichte mit Drogen, Alkohol, Betäubungsmitteln oder sonstigem Substanzmissbrauch oder Abhängigkeit. 10. Patient mit Defizienz des dominanten Arms, die die Durchführung des Tests behindert. 11. Jede signifikante schwerwiegende Anomalie des kardiovaskulären Systems, z.B. kürzlicher Myokardinfarkt, Angina pectoris, Bluthochdruck oder Rhythmusstörungen (innerhalb der letzten 6 Monate), nach Bazett korrigiertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm höher als 450 ms, Vorgeschichte einer linksventrikulären Hypertrophie oder eines Mitralklappenprolaps. 12. Schwere komorbide medizinische oder biologische Erkrankung, die nach Ermessen des Prüfarztes die Teilnahme an der Studie gefährden könnte (insbesondere im kardiovaskulären System oder instabiler Diabetes). 13. Positive serologische Tests (optional HIV-HCV-Hepatitis-B-Oberflächenantigen [HbsAg]). 14. Schwangere oder stillende Frauen. 15. Gebärfähige Frauen ohne effiziente Verhütungsmethode. 16. Patient ist nicht in der Lage, das Studienprotokoll zu verstehen. 17. Patient mit vermuteter oder bekannter Überempfindlichkeit gegenüber der Studienmedikation. 18. Patient wendet unzulässige Behandlungen an. 19. Angeborene Galaktosevergiftung, Glukose- und Galaktosemalabsorption, Laktasemangel (Laktose in Placebo). 20. Patient nimmt an einer anderen Studie teil oder befindet sich in der Nachbeobachtungsphase einer anderen Studie.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, durchgeführt in 29 Studienzentren in 10 Europäischen Staaten: Belgien (2 Zentren), Bulgarien (6 Zentren), Dänemark (1 Zentrum), Finnland (3 Zentren), Frankreich (5 Zentren), Deutschland (1 Zentrum), Mazedonien (3 Zentren), Serbien (3 Zentren), Spanien (3 Zentren) und Schweden (2 Zentren). Von 298 gescreenten Patienten wurden 268 Patienten von 28 Studienzentren in 10 Staaten in die Studie eingeschlossen. Ein Zentrum in Spanien screente einen Patienten, randomisierte aber keine Patienten.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Doppelblinder Behandlungszeitraum</u> Prüfintervention: Pitolisant-Kapseln • Kapseln mit Pitolisant, 5 mg: ¼ Tablette von Pitolisant 20 mg • Kapseln mit Pitolisant, 10 mg: ½ Tablette von Pitolisant 20 mg • Kapseln mit Pitolisant, 20 mg: 1 Tablette von Pitolisant 20 mg Vergleichsintervention: Placebo-Kapseln (Laktose-Monohydrat) <u>Open-Label-Extensions-Phase</u> Prüfintervention: Pitolisant 20 mg-Tabletten • ¼ Tablette von Pitolisant 20 mg • ½ Tablette von Pitolisant 20 mg

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 1 Tablette von Pitolisant 20 mg Eine individuelle Titration von Pitolisant wurde auf der Grundlage der individuellen Verträglichkeit durchgeführt, um das Risiko eines vorzeitigen Studienabbruchs zu minimieren. Die Anpassung der Dosierung erfolgte auf der Grundlage der klinischen Verträglichkeit, die vom Patienten und vom Prüfarzt nach zwei und drei Wochen der Behandlung eingeschätzt wurde. **Administration:** <u>Doppelblinder Behandlungszeitraum</u> • Die Behandlung begann am Tag nach der Einschlussvisite (V2) und wurde während des 12-wöchigen doppelblinden Behandlungszeitraums verabreicht, der sich aus einer 3-wöchigen Phase mit eskalierender Dosis und einer 9-wöchigen Phase mit der gewählten Dosis zusammensetzte. • Die Patienten wurden angewiesen, das Prüfpräparat täglich morgens nach dem Aufwachen und vor dem Frühstück oral mit einem Glas Wasser einzunehmen. • Die therapeutischen Einheiten wurden den Patienten gemäß einem individuellen Titrationsprogramm und der während der Titrationsphase festgelegten Dosierung verschrieben: o Von Tag 1 bis Tag 7 war die Dosis von Pitolisant 5 mg/Tag (oder Placebo). o Von Tag 8 bis Tag 14 (V3) war die Dosis 10 mg/Tag (oder Placebo). o Zu Tag 15 wurde die Dosis auf 20 mg/Tag Pitolisant (oder Placebo) erhöht, wenn die Verträglichkeit akzeptabel war. Wenn dies nicht der Fall war (d.h. bei Beschwerden der Schlaflosigkeit), setzte der Patient die Einnahme von 10 mg/Tag oder Placebo fort, oder die Dosierung wurde auf 5 mg/Tag oder Placebo reduziert. o Zu Tag 21 (V4) wurde die Dosis entsprechend der Verträglichkeit beibehalten oder reduziert, aber es wurde keine Dosiserhöhung zugelassen. o Danach blieb die Dosis über einen Zeitraum von neun Wochen (bis Tag 84, V6) stabil. o Von Tag 84 bis Tag 91 erhielten Patienten, die nicht an dem optionalen Open-Label-Extension-Zeitraum teilnehmen wollten, ein Auswasch-Placebo. <u>Open-Label-Extension-Zeitraum</u> • Ab Tag 84 wurde Pitolisant in einem zusätzlichen 40-wöchigen Zeitraum verabreicht, bestehend aus einer ersten 4-wöchigen Phase mit eskalierender Dosis, gefolgt von einer 36-wöchigen Phase mit ausgewählter Dosis.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Bei jeder Visite erhielten die Patienten 30 kreuzweise eingekerbte Tabletten mit Pitolisant 20 mg. Während der Eskalationsphase nahm der Patient für eine Woche ¼ der Kreuztablette mit 20 mg pro Tag und danach eine Woche ½ der Kreuztablette mit 20 mg pro Tag ein. Ab V7 nahm der Patient eine Kreuztablette mit 20 mg pro Tag ein, sofern die Verträglichkeit akzeptabel war. Andernfalls setzte der Patient die Behandlung mit 10 mg/Tag fort oder reduzierte auf 5 mg/Tag. • Zu den Visiten V8, V9 und V10 war jeweils in Abhängigkeit von der Verträglichkeit der Erhalt, die Erhöhung oder die Verringerung der vorherigen Dosis für die nächsten drei Monate möglich. • Ab dem Ende des Open-Label-Extension-Zeitraums (V11) folgte eine einwöchige Auswasch-Phase ohne Behandlung mit Pitolisant oder Placebo. **Vorherige und begleitende Therapie** Die folgenden Behandlungen waren während der Studie verboten: • Alle Medikamente, die für Somnolenz indiziert sind. • Alle Hypnotika nach dem Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Klassifikationssystem. • Trizyklische Antidepressiva wie Clomipramin, Imipramin, Desmethylimipramin und Protiptylin mit Histamin-H1-Rezeptor-Antagonist-Aktivität, die die Aktivität von Pitolisant beeinflussen könnte, indem sie die Wirkung der endogenen Histaminfreisetzung aufheben. • Zentrale Antihypertensiva (Clonidin...). • Jede Rezeptur, die Kodein enthält. • Psychostimulanzien (Amphetamin und amphetaminähnliche Stimulanzien des zentralen Nervensystems, Methylphenidat, Modafinil oder andere). • H1-Antihistaminika, (insbesondere solche mit Wirkung auf das zentrale Nervensystem wie z.B. Phenyraminmaleat, Chlorpheniramin, Diphenydramin, Promethazin, Mepyramin usw.). • Medikamente, die Dextropropoxyphen enthalten • Medikamente, die Natriumoxybat enthalten. • Chirurgische Eingriffe einschließlich Unterkiefer-Protrusionsschiene und Uvulopalatopharyngoplastik. Alle pharmakologisch verbotenen Behandlungen mussten bei der Screening-Visite abgebrochen werden. Die Auswaschungsphase und die Baseline-Phase umfassten 2 Wochen vor dem Einschluss. Die gleichzeitige Einnahme einer anderen Behandlung wurde während des gesamten Studienverlaufs so weit wie möglich vermieden. Dennoch konnten chronische Behandlungen, die für den Patienten als notwendig erachtet wurden, einschließlich eines milden Hypnotikums oder nicht-trizyklischen Antidepressivums, fortgesetzt werden, sofern sie vor V1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		mindestes einen Monat lang in einer stabilen Dosis verordnet worden waren. Die Behandlungen mussten während der gesamten Studiendauer unverändert bleiben und sollten die Tagesschläfrigkeit nicht beeinflussen.
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	**Primärer Endpunkt** Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ist die Veränderung des Epworth-Sleepiness-Scale-Scores (ESS-Score) zwischen Baseline und dem Ende der Behandlung. **Sekundäre Endpunkte** • Epworth Response. • Oxford Sleep Resistance Test (OSleR). • Patientenschlaftagebuch (Schläfrigkeit und Schlafepisoden). • Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ). • Trail Making Test (TMT) Teile A und B. • Clinical Global Impressions of Severity and Change (CGI-S und CGI-C). • EuroQol-5 Dimensions (EQ-5D) Lebensqualitätsfragebogen. • Pichot Fatigue Skala. • Patient's Global Opinion of Efficacy (PGOE) **Sicherheit** Die Sicherheit wurde durch die Evaluation von unerwünschten Ereignissen (UE), klinischen Laborparametern (Hämatologie, Biochemie und Elektrolyte), Vitalparametern, körperlichen Untersuchungen, Elektrokardiogramm (EKG)-Daten, BDI-13-Items, amphetaminähnlichen Entzugssymptomen nach DSM IV und der Gesamtevaluation der Verträglichkeit durch den Patienten bewertet. **Erhebungszeitpunkte** Der ESS-Fragebogen wurde zu den Visiten 1 bis 12 ausgefüllt (V7 nur bei Patienten, die nicht an dem Open-Label-Extension-Zeitraum teilnahmen). Der OSleR-Test wurde während der Studie bei den Visiten V2, V6 und optional bei V11 durchgeführt. Die Patientenschlaftagebücher wurden von den Patienten an drei aufeinanderfolgenden Tagen während der Woche vor jeder Visite (Visiten 2 bis 12) in einem digitalen Format über das ePro Interactive Voice Response System (IVRS) ausgefüllt. Patienten konnten die Verwendung des IVRS verweigern und stattdessen ein Papierformat verwenden. Der EQ-D5-Lebensqualitätsfragebogen und der Fragenbogen LSEQ wurden an V2, V6 und V11 während der Studie ausgefüllt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Pichot-Fatigue-Skala wurden an den Visiten V2 und V6 bis 12 (V7 nur für Patienten, die nicht an dem Open-Label-Extension-Zeitraum teilnahmen) durchgeführt. Die Teile A und B des TMTs wurden an den Visiten V2, V6 und V11 durchgeführt. Der CGI-S wurde bei V1 und V2 durchgeführt, der CGI-C bei V6, V7, V9 bis V12 (bei V7 nur bei Patienten, die nicht an dem Open-Label-Extension-Zeitraum teilnahmen). Der PGOE wurde bei den Visiten V6, V7, V9 bis V12 (bei V7 nur bei Patienten, die nicht an dem Open-Label-Extension-Zeitraum teilnahmen) und bei dem Telefonkontakt Nummer 2 (T2) evaluiert. Unerwünschte Ereignisse wurden in dem Zeitraum von V1 bis einen Monat nach der letzten Visite (V7 bei Patienten, die nicht an der Open-Label-Phase teilgenommen haben und V12 für Patienten, die an dem Open-Label-Extension-Zeitraum teilnahmen) beobachtet. Die Vitalparameter wie Gewicht, BMI, systolischer und diastolischer Blutdruck und Herzfrequenz wurden bei jeder Visite gemessen, während die Körpergröße nur bei V1 gemessen wurde. Eine vollständige körperliche Untersuchung (Allgemeinzustand, Herz-Kreislauf, Atmung, Abdomen, Neurologie, Bewegungsapparat und Dermatologie) wurde bei jeder Visite durchgeführt. Signifikante Anomalien wurden bei jeder Visite und jede Änderung seit der letzten Visite bei den Visiten V2 bis V12 aufgezeichnet. Ein EKG wurde bei der Screening-Visite (V1) und bei den Visiten 2 bis 12 gemessen (bei V7 bei Patienten, die nicht an dem Open-Label-Extension-Zeitraum teilnahmen). Der Fragebogen zu amphetaminähnlichen Entzugssymptomen wurde von Patienten, die nach der Doppelblindphase aus der Studie ausschieden, telefonisch drei Tage nach V6 und zu V7 ausgefüllt und von Patienten, die an der Open-Label-Phase teilnahmen, telefonisch drei Tage nach V11 und zu V12. Der Fragebogen BDI-13 wurde bei V1, V2 und V6 bis V12 ausgefüllt (V7 bei Patienten, die nicht an dem Open-Label-Extension-Zeitraum teilnahmen). Ein vollständiger Labortest wurde bei der Screening-Visite (V1) und bei V6 für Patienten durchgeführt, die den doppelblinden Behandlungszeitraum abgeschlossen haben. Für Patienten, die an dem Open-Label-Extension-Zeitraum teilnahmen, wurden zusätzliche Labortests bei V11 durchgeführt. Bei V3 (getrennt für die erste und zweite Behandlungswoche) und bei V4 bis V12 gaben die Patienten eine Gesamtevaluation der Verträglichkeit der Studienmedikation ab.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe 3b.
7	Fallzahl	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Ergebnisse aus explorativen Studien zu Pitolisant lieferten eine Schätzung der ESS-Restvariabilität der Standardabweichung = 6. Die minimale relevante Differenz wurde festgelegt auf ESS = 3, was einer Effektgröße (ES) = 0,5 entspricht. Die Korrelation zwischen End- und Baseline-ESS wurde konservativ geschätzt auf r = 0,4. Bei Annahme einer ANCOVA mit einem Konfidenzniveau von 0,95 als Hauptkonfirmationstest sollte ein Unterschied von mindestens Delta = 3 mit einer Power von 90 % bei Verwendung von mindestens 60 Patienten in der Placebo-Gruppe und 180 Patienten in der Pitolisant-Behandlungsgruppe festgestellt worden sein.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine Zwischenanalyse zum Zweck eines vorzeitigen Studienabbruchs wegen einer vorzeitigen Ablehnung der H_0-Annahme (Nichtüberlegenheit des getesteten Medikaments) vorgesehen. Zwei Futility-Analysen wurde durchgeführt, eine Analyse, wenn 60 Patienten die Studie beendet hatten und eine Analyse, wenn 120 Patienten die Studie beendet hatten. Diese Analysen ergaben, dass es keinen Grund für einen Studienabbruch gab.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung eines Patienten zu einer Behandlungsgruppe wurde über einen elektronischen Web-Randomisierungsserver (eWRS) durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<u>Doppelblinder Behandlungszeitraum</u> Die Studienmedikation wurde den Patienten basierend auf einem 3:1 (3 Pitolisant zu 1 Placebo)-Verhältnis nach einer Randomisierungsliste zugeordnet. <u>Open-Label-Extension-Zeitraum</u> Alle Patienten, die an dem Open-Label-Extension-Zeitraum teilnahmen, erhielten Pitolisant.
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	<u>Doppelblinder Behandlungszeitraum</u> Der eWRS wurde verwendet, um beim Screening automatisch eine Patientennummer zuzuweisen und bei der Randomisierung eines Patienten automatisch eine am Standort verfügbare Studienbehandlungsnummer zuzuweisen.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste	Die Randomisierung wurde zentralisiert und über einen eWRS durchgeführt. Der eWRS wurde verwendet, um beim Screening automatisch eine Patientennummer zuzuweisen und bei der Randomisierung eines Patienten automatisch eine am Standort

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	verfügbare Studienbehandlungsnummer zuzuweisen. Die Randomisierungsliste basierte auf einem 3:1 (3 Pitolisant zu 1 Placebo)-Verhältnis.
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?	<u>Doppelblinder Behandlungszeitraum</u> a) verblindet b) verblindet c) verblindet Das doppelblinde Studiendesign ergab sich daraus, dass den Patienten und dem Studienpersonal die zugewiesene Behandlung unbekannt war. In Situationen, in der die Kenntnis der Behandlung zwingend und dringlich erschien, stand eine Prozedur zur Öffnung des Codes für den individuellen Patienten zur Verfügung. Ein Set versiegelter Umschläge, die mit der Studiennummer gekennzeichnet sind, enthielten die Identität der dem entsprechenden Patienten zugeteilten Behandlung. Diese Umschläge konnten nur dann geöffnet werden, wenn es zum Schutz der Gesundheit und des Wohlbefindens des Patienten unbedingt notwendig war, die zugewiesene Behandlung zu kennen, wie z.B. eine freiwillige oder keine freiwillige Überdosierung. Die Entblindung musste in dem Erhebungsbogen des Patienten mit Datum, Uhrzeit und Gründen dokumentiert werden. Ein unabhängiges Komitee zur Überwachung der Sicherheitsdaten (Safety Data Monitoring Committee, SDMC) wurde eingerichtet und diente der Überwachung des Fortschritts, der Sicherheitsdaten und gegebenenfalls der Wirksamkeitsendpunkte. Es setzte sich aus unabhängigen externen Ärzten mit einschlägiger Expertise und Erfahrung in klinischen Studien zusammen. Das SDMC überprüfte verblindete Studieninformationen während der Durchführung der Studie und gab dem Sponsor Empfehlungen zur Änderung, Fortsetzung und Abbruch der Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Während des doppelblinden Behandlungszeitraums wurden die Prüfpräparate in Kapseln verabreicht. Die Kapseln waren im Aussehen identisch (Gewicht, Farbe, Form und Größe), um sicherzustellen, dass weder der Patient noch der Prüfarzt oder das klinische Personal die Identität der Studienmedikation kannten.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Studienpopulationen** <u>Für alle Patienten</u> • Intention-to-Treat (ITT)-Population: Alle randomisierten Patienten. Die statistischen Analysen des doppelblinden Behandlungszeitraums basieren auf der Behandlung, zu der der Patient randomisiert wurde.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Safety-Population (SAF): Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, unabhängig vom Ergebnis, und für die mindestens eine valide Post-Baseline-Auswertung (einschließlich jeglicher UE) vorliegt. Die statistischen Analysen des doppelblinden Behandlungszeitraums basieren auf der Behandlung, die dem Patienten zu V2 ausgehändigt wurde. Die Anforderung, dass mindestens eine valide Post-Baseline-Auswertung vorliegen muss, setzt nicht voraus, dass eine geplante Post-Baseline-Visite stattgefunden haben muss. • Per Protocol (PP)-Population: Alle Patienten in der ITT-Population, die die folgenden Kriterien erfüllen: o Keine größere Protokollverletzung im Hinblick auf Ein- oder Ausschlusskriterien. o Keine größere Protokollverletzung im Verlauf des Behandlungszeitraums. o Der doppelblinde Behandlungszeitraum wurde nicht vorzeitig abgebrochen. Die PP-Population wurde durch eine verblindete Überprüfung der Daten vor der Datenbanksperre bestimmt. Die Analyse der demographischen Daten und anderer Baseline-Charakteristika wurde für die ITT-Population durchgeführt. Die Wirksamkeitsanalyse wurde für die ITT-Population und die PP-Population durchgeführt; die Analyse auf der Grundlage der ITT-Population wurde als Primäranalyse betrachtet. Die Analyse der Sicherheit, der Begleitmedikamente, der Exposition, der Dosierung und der Compliance wurde für die SAF-Population durchgeführt. Die Daten von V7 wurden bei der Analyse der Wirksamkeit und Sicherheit für den doppelblinden Zeitraum der Studie nur für Patienten berücksichtigt, die nicht den Open-Label-Extension-Zeitraum der Studie fortsetzten. Die bei V7 aufgezeichneten Daten für Patienten, die die Studie fortsetzten (Tagebuchdaten, Aktivität und alle Sicherheitsdaten mit Ausnahme von EKG und BDI), sollten in der Analyse nicht berücksichtigt werden. <u>Für Patienten, die in dem Open-Label-Extension-Zeitraum blieben</u> • Open-Label-Intention-to-Treat (OL-ITT)-Population: Alle randomisierten Patienten, die am Open-Label-Extension-Zeitraum der Studie teilgenommen haben. Die statistischen Analysen basieren auf der Behandlung, zu der der Patient in dem doppelblinden Behandlungszeitraum randomisiert wurde. • Open-Label-Safety-Population (OL-SAF): Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Open-Label-Studienmedikation erhalten haben, unabhängig vom Outcome, und für die mindestens eine valide Post-V6-Auswertung (einschließlich jeglicher UE) vorliegt. Die statistischen Analysen basieren auf der Behandlung, die dem Patienten bei V2 während des doppelblinden Behandlungszeitraums ausgehändigt wurde.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Open-Label-Per-Protocol (OL-PP)-Population: Alle Patienten in der OL-ITT-Population, die die folgenden Kriterien erfüllen: o Keine größere Protokollverletzung in Bezug auf Ein- oder Ausschlusskriterien. o Keine größere Protokollverletzung im Behandlungszeitraum und dem Open-Label-Extension-Zeitraum. o Der Open-Label-Extension-Zeitraum der Studie wurde nicht vorzeitig abgebrochen. Die OL-PP-Population wurde während eines Review-Meetings bestimmt, das vor der Datenbanksperre stattfand. Die Analyse der demographischen Daten und anderer Baseline-Charakteristika wurde für die OL-ITT-Population und die OL-PP-Population durchgeführt; die Analyse auf der Grundlage der OL-ITT-Population wurde als Primäranalyse betrachtet. Die Analyse der Sicherheit, der Begleitmedikamente, der Exposition, der Dosierung und der Compliance wurde für die OL-SAF-Population durchgeführt. **Zusammenfassende Statistiken** Die folgenden Parameter wurden zur Zusammenfassung der Daten verwendet: • „Deskriptive Statistik“ für die quantitativen Variablen, einschließlich Mittelwert, 95% Konfidenzintervall des Mittelwerts, Standardabweichung, Minimum, 1. Quartil, Median, 3. Quartil, Maximum, Anzahl der verfügbaren und Anzahl der fehlenden Beobachtungen. • „Häufigkeitsverteilung“ für die ordinalen und nominalen Variablen, einschließlich der Anzahl und des Prozentsatzes für jeden der Werte oder Kategorien und der Anzahl der Beobachtungen. Für ausgewählte Variablen werden exakte 95% Konfidenzintervalle angegeben. Deskriptive Statistiken zu den Patienten-Charakteristika zu Studienbeginn wurden für alle Patienten angegeben und nach Behandlungsgruppe aufgegliedert. Deskriptive Statistiken der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten wurden nur nach Behandlungsgruppe aufgegliedert. Für die primäre Wirksamkeitsvariable wurden die Beschreibungen auch nach Behandlungsgruppe für jeden Standort aufgegliedert angegeben. Für ausgewählte Variablen wurden auch deskriptive Statistiken für die Veränderung gegenüber Baseline (Visite minus Baseline) angegeben. **Inferenzstatistik** Die folgenden inferentiellen statistischen Analysen wurden verwendet: <u>Doppelblinder Behandlungszeitraum (Alle Patienten)</u> Die Wirksamkeitsvariablen wurden hauptsächlich mit Hilfe von nichtlinearen logistischen gemischten Modellen für kategoriale und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		binäre Variablen und linearen gemischten Modellen für quantitative Variablen bewertet. Für die linearen gemischten Modelle wurde eine logarithmische Transformation verwendet, abhängig davon, ob die Residuen von einer Normalverteilung abweichen. Die Entscheidung, eine logarithmische Transformation zu verwenden, basierte auf der visuellen Inspektion des q-q-Diagramms auf standardisierte studentisierte Residuen. Die Analyse der Sicherheitsdaten war deskriptiv mit Ausnahme von: • Vergleichen zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Häufigkeiten von Patienten mit während der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignissen (treatment-emergent adverse events, TEAE), während der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (TEAESI), behandlungsbedingten TEAEs, während der Behandlung aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAE) und TEAE, die einen vorzeitigen Studienabbruch verursachen, mittels logistischer Regression. • Der Verwendung eines linearen gemischten Modells und einer ordinalen logistischen Regression zur Bewertung des BDI, da diese Daten manchmal auch als relevant für die Bewertung der Wirksamkeit angesehen werden. <u>Für Patienten, die in dem Open-Label-Extension-Zeitraum blieben</u> Für die Bewertung der Aufrechterhaltung der Wirksamkeit während des Open-Label-Extension-Zeitraums der Studie wurden folgende Modelle verwendet, getrennt für Patienten, die während des doppelblinden Behandlungszeitraums mit Pitolisant und Placebo behandelt wurden: • Für quantitative Variablen lineare gemischte Modelle zur Bewertung der Veränderung gegenüber Baseline angepasst an das Zentrum als Zufallsfaktor. Für diese Analysen wurde eine Log-Transformation verwendet, abhängig davon, ob die Residuen von einer Normalverteilung abweichen. Die Entscheidung, eine Log-Transformation zu verwenden, basierte auf einer visuellen Inspektion des q-q-Diagramms auf standardisierte studentisierte Residuen. • Für binäre Variablem wurde die Änderung während des Open-Label-Extension-Zeitraums mit dem McNemar-Test ausgewertet. **Berücksichtigung multipler Zentren** Die statistische Analyse berücksichtigte die Möglichkeit einer Unausgewogenheit zwischen den Zentren und der Behandlung, indem ein Zufallsfaktor für Zentren berücksichtigt wurde. **Multiples Testen** Diese Studie wurde im Kontext eines einzelnen Endpunktes (ESS) durchgeführt, der mit einem Analyseset (ITT) assoziiert ist, mit einem

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Test, der Pitolisant mit Placebo über eine statistische Hauptanalyse (ANCOVA) vergleicht. Daher war multiples Testen in dieser Studie nicht relevant. Darüber hinaus wurden sekundäre Endpunkte als unterstützend oder hypothesengenerierend betrachtet. Alle statistischen Tests für die Daten vom Open-Label-Extension-Zeitraum wurden zweiseitig bei einem 5% Signifikanzniveau durchgeführt. Für die Multiplizität wurden keine Korrekturen vorgenommen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen: • Geschlecht (Männlich; Weiblich) • Alter (<35; 35 – < 50; 50 – < 65; ≥ 65) Sensitivitätsanalysen: Fehlende Daten für die primäre Wirksamkeitsvariable ESS und für die ESS-Response werden in der Hauptanalyse des doppelblinden Behandlungszeitraums nach der Last-Observation-Carried-Forward (LOCF)-Methode, definiert als die letzte verfügbare Bewertung bei V2, V3 und V4, imputiert. Eine Sensitivitätsanalyse für die primäre Wirksamkeitsvariable wurde unter Verwendung der Baseline-Observation-Carried-Forward (BOCF)-Methode durchgeführt. Bei Patienten, die mit dem Open-Label-Extension-Zeitraum fortsetzten, wurden fehlende Daten für die auf dem ESS basierenden Variablen nach der LOCF-Methode, definiert als die letzte verfügbare Beurteilung bei V6 bis V9, imputiert. Sensitivitätsanalysen für dieser Variablen (mit Ausnahme der Response) wurden unter Verwendung der Baseline-Observation (des doppelblinden und des Open-Label-Extension-Zeitraums) -Carried-Forward (BOCF)-Methode durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	298 Patienten wurden für den Einschluss in die Studie gescreent. Von diesen kamen 268 Patienten für den Eintritt in die doppelblinde Behandlungsphase der Studie in Frage. Diese 268 Patienten wurden randomisiert zu Pitolisant (n = 201) oder Placebo (n = 67). Siehe Flow-Chart.
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	Doppelblinder Behandlungszeitraum Pitolisant a) n = 201 b) n = 200 (mindestes eine Dosis), n = 190 (vollständige Behandlung) c) n = 201 Placebo a) n = 67 b) n = 67 (mindestens eine Dosis), n = 65 (vollständige Behandlung) c) n = 67 Open-Label-Extension-Zeitraum Pitolisant

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		a) n = 236 b) n = 236 (mindestens eine Dosis), n = 205 (vollständige Behandlung) c) n = 236
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Doppelblinder Behandlungszeitraum</u> 1 Patient der ITT-Population, der in die Pitolisant-Behandlungsgruppe randomisiert wurde, nahm seine Medikation nicht ein und brach auf eigene Entscheidung die Studie ab. 13 Patienten von 267 Patienten der SAF-Population brachen den doppelblinden Behandlungszeitraum der Studie vorzeitig ab, 10 in der Pitolisant-Behandlungsgruppe und 3 in der Placebogruppe. 4 Patienten (Pitolisant n = 3, Placebo n = 1) brachen wegen eines unerwünschte Ereignisses ab, 2 Patienten (Pitolisant n = 2) waren Lost to Follow-up, und bei 7 Patienten (Pitolisant n = 5, Placebo n = 2) war es die Entscheidung des Patienten, den doppelblinden Behandlungszeitraum der Studie abzubrechen. 12 Patienten der SAF-Population, 9 in der Pitolisant-Behandlungsgruppe und 3 in der Placebogruppe, hatten mindestens eine größere Protokollverletzung und wurden daher aus der PP-Population ausgeschlossen. Daher wurden insgesamt 26 Patienten aus der PP-Population ausgeschlossen, welche aus 242 Patienten bestand, 181 in der Pitolisant-Behandlungsgruppe und 61 in der Placebogruppe. <u>Open-Label-Extension-Zeitraum</u> 31 Patienten der 236 Patienten der OL-ITT-Population brachen den Open-Label-Extension-Zeitraum der Studie vorzeitig ab, 23 von der Pitolisant-Behandlungsgruppe und 8 von der Placebogruppe. 6 Patienten (Pitolisant n = 4, Placebo n = 2) brachen wegen eines unerwünschten Ereignisses ab, bei 16 Patienten (Pitolisant n = 11, Placebo n = 5) war es die Entscheidung des Patienten, den Open-Label-Extension-Zeitraum der Studie abzubrechen, 3 Patienten (Pitolisant n = 3) wegen Unwirksamkeit, 2 Patienten (Pitolisant n = 2) waren Lost to Follow-up, 1 Patient (Pitolisant n = 1) aus medizinischen Gründen, 1 Patient (Pitolisant n = 1) hatte eine Protokollverletzung, und 2 Patienten (Pitolisant n =1, Placebo n = 1) wegen anderen Gründen. 20 der 236 Patienten der OL-ITT-Population, 15 von der Pitolisant-Behandlungsgruppe und 5 von der Placebogruppe, hatten mindestens eine größere Protokollverletzung und wurden daher aus der OL-PP-Population ausgeschlossen. Von den 31 Patienten, die die Open-Label-Extensionsphase der Studie vorzeitig abbrachen, hatten 6 Patienten (Pitolisant n = 4, Placebo n = 2) außerdem mindestens eine größere Protokollverletzung. Daher wurden insgesamt 45 Patienten aus der OL-PP-Population ausgeschlossen, welche aus 191 Patienten bestand, 147 von der Pitolisant-Behandlungsgruppe und 44 von der Placebogruppe.
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	**Datum des Studienbeginns** Der erste Patient wurde aufgenommen: 6. Oktober 2011 **Datum des Studienabschlusses** Letzter Patient schloss den doppelblinden Behandlungszeitraum ab: 29. Juli 2013 Letzter Patient schloss den Open-Label-Extension-Zeitraum ab: 7. Mai 2014
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.

a: nach CONSORT 2010.

AFS: Wach nach Schlaf (Awake following Sleep)

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index,

ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch

BDI: Beck Depression Inventory

BFW: Verhalten nach Schlaf (Behaviour following Sleep)

BMI: Body-Mass-Index

BOCF: Baseline Observation Carried Forward

COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease)

CGI-C: Clinical Global Impression of Change

CGI-S: Clinical Global Impression of Severity

CRF: Erhebungsbogen (case report form)

EDS: Übermäßige Tagesschläfrigkeit (excessive daytime sleepiness)

EKG: Elektrokardiogramm

EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions

ESS: Epworth-Sleepiness-Scale

eWRS: elektronischer Web-Randomisierungsserver (electronic Web Randomization Server)

FAS: vollständiger Analysesatz (Full Analysis Set)

GTS: Getting to Sleep

HbsAg: Hepatitis-B-Oberflächenantigen (Hepatitis B surface antigen)

HCV: Hepatitis-C-Virus

HIV: Humanes Immundefizienz-Virus

ICSD: Internationale Klassifikation der Schlafstörungen (International Classification of Sleep Disorders)

ITT: Intention-to-Treat

IVRS: Interactive Voice Response System

LOCF: Last Observation Carried Forward

LSEQ: Leeds Sleep Evaluation Questionnaire

MMST: Mini-Mental-Status-Test

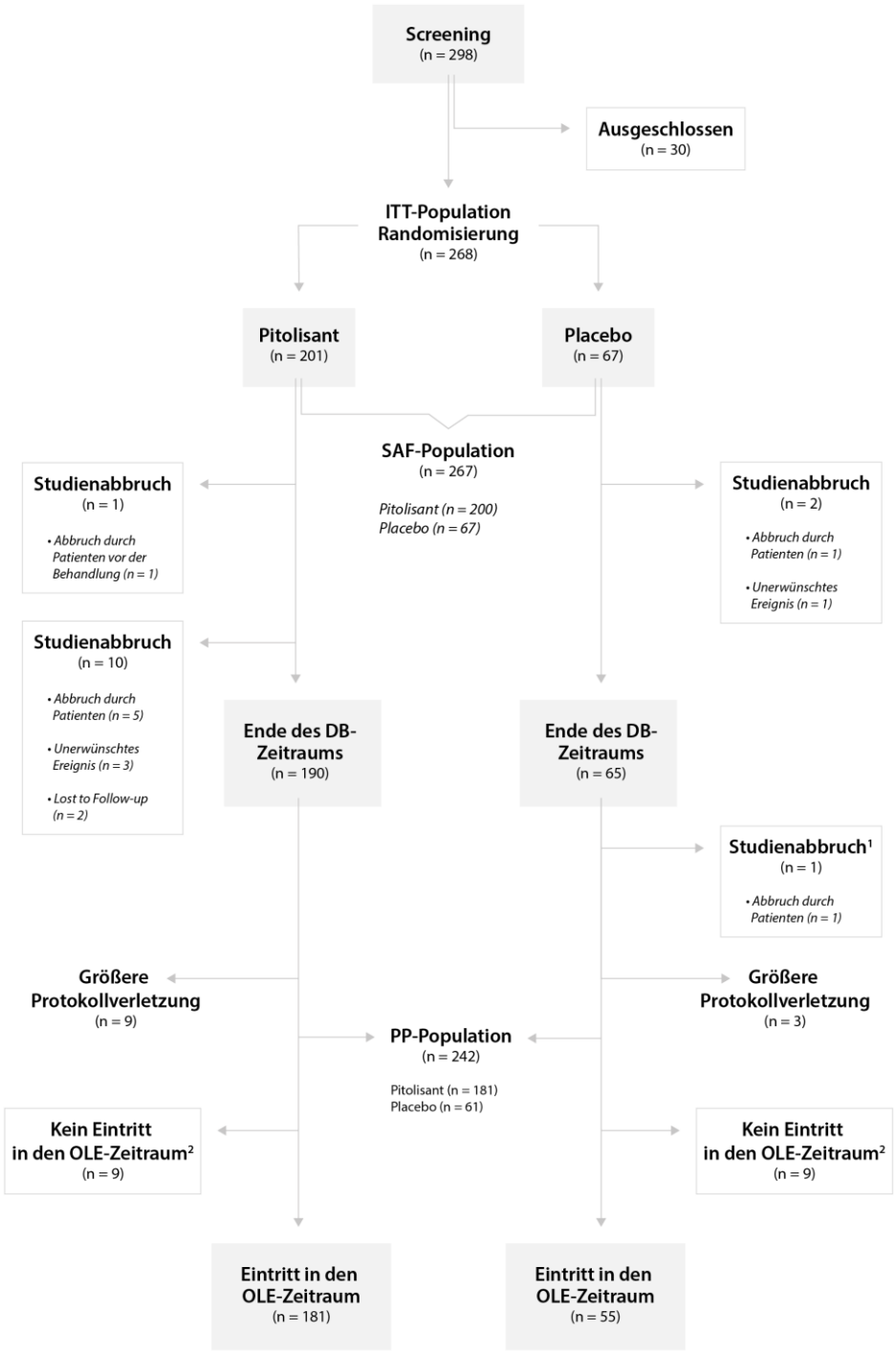
nCPAP: Nasaler kontinuierlicher Atemwegsüberdruck (nasal continuous positive airway pressure)

OL-ITT: Open-Label-Intention-to-Treat

OL-PP: Open-Label-Per-Protocol

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
OL-SAF: Open-Label-Safety-Population OSA: Obstruktive Schlafapnoe OSleR: Oxford Sleep Resistance test (OSleR) PGOE: Patient's Global Opinion of Efficacy PLMD: Periodische Bewegungsstörung der Gliedmaßen (periodic limb movement disorder) PLMAI: Periodic limb movement arousal index PP: Per Protocol QOS: Schlafqualität (Quality of Sleep) SAE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (serious adverse event) SAF: Safety-Population SAP: Statistischer Analyseplan SDMC: Komitee zur Überwachung der Sicherheitsdaten (Safety Data Monitoring Commitee) TMT: Trail Making Test TEAE: Während der Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event) TEAESI: TEAE von speziellem Interesse (TEAE of special interest) UE: Unerwünschtes Ereignis		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



[1] Der Patient brach die Studie zur Visite am Ende der doppelblinden Behandlung (V6) ab. Er trat weder in den OLE-Zeitraum ein, noch nahm er an der End-of-Study-Visite (V7) teil.

[2] Patienten, die nicht in den OLE-Zeitraum eintraten, hatten nach einer einwöchigen Auswaschung mit Placebo eine End-of-Study-Visite (V7).

Abbildung 4-21: Patientenflussdiagramm nach CONSORT für den doppelblinden Behandlungszeitraum der Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt)
DB: doppelblinde Behandlung; ITT: Intention-to-treat; SAF: Safety; OLE: Open-Label-Extension; PP: Per-Protocol

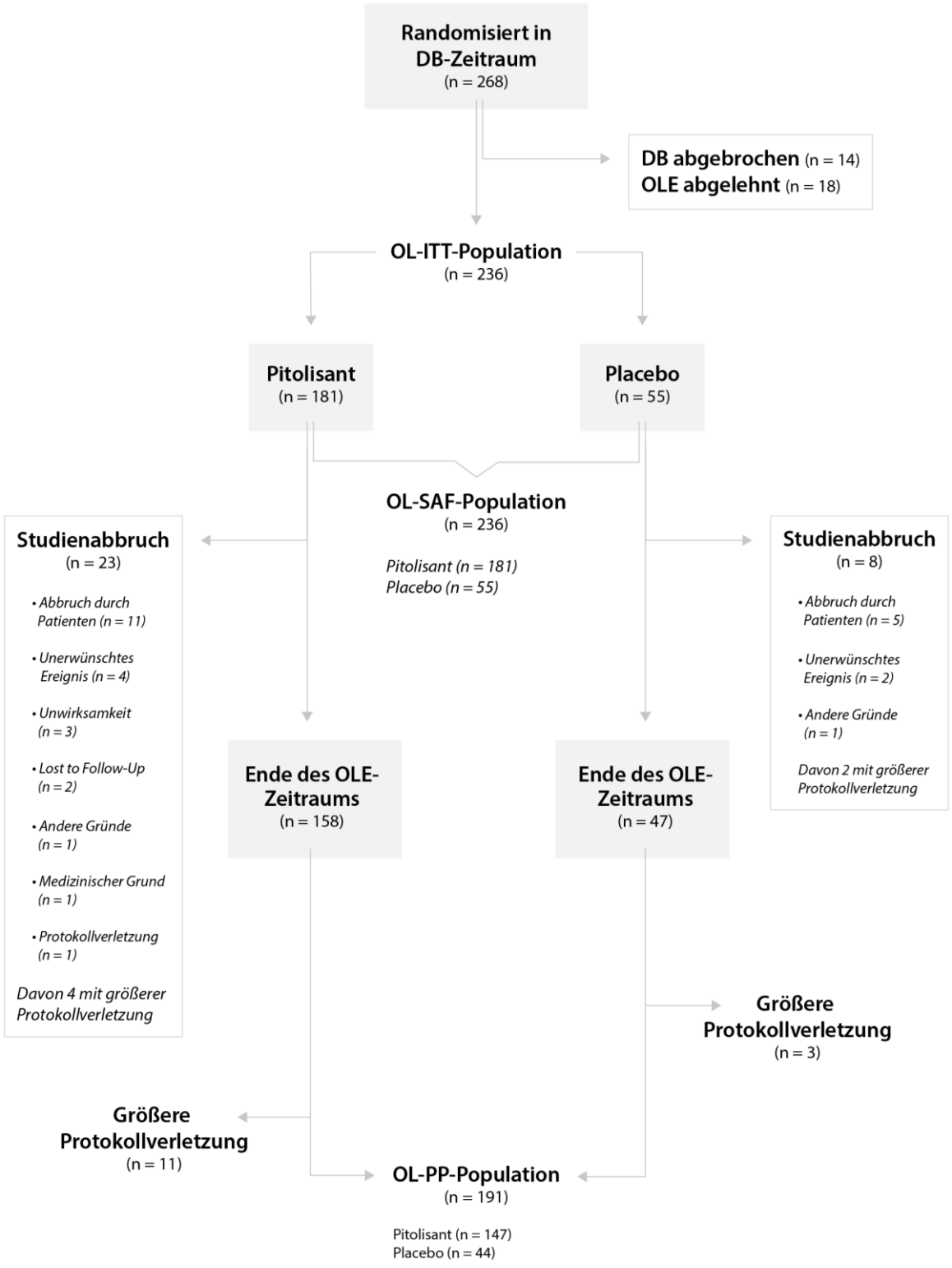


Abbildung 4-22: Patientenflussdiagramm nach CONSORT für den Open-Label-Extension-Zeitraum der Studie HAROSA II (ergänzend dargestellt)
Während des OLE-Zeitraums erhielten sowohl die Patienten der Pitolisant-Gruppe als auch die Patienten der Placebo-Gruppe die aktive Behandlung (Pitolisant). DB: Doppelblinde Behandlung; OL-ITT: Open-Label-Intention-to-treat; OL-SAF: Open-Label-Safety; OLE: Open-Label-Extension; OL-PP: Open-Label-Per-Protocol

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 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HAROSA I

Studie: _____HAROSA I (ergänzend dargestellt)_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht HAROSA I (Clinical Study Report for Protocol P 09-08) Release-Datum: 02.08.2019	A
Publikation: Pépin *et al.* 2020	B
clinicaltrials.gov-Eintrag NCT01071876 zur Studie P 09-08 (HAROSA I)	C
EU-CTR-Eintrag 2009-017248-14 zur Studie P 09-08 (HAROSA I)	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich bei der Studie P 09-08 (HAROSA I) um eine randomisierte, kontrollierte Parallelgruppenstudie. Die Patienten wurden in zwei Behandlungsgruppen randomisiert:
- Pitolisant
- Placebo

A, B, C, D

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 auf einer balancierten 3:1-Basis (3 Pitolisant pro 1 Placebo) erzeugt. Die Randomisierung wurde mittels eWRS durchgeführt.
A

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen erfolgte verdeckt mittels eines elektronischen Web Randomization Servers (eWRS).
A

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren über den gesamten doppelblinden Behandlungszeitraum gegenüber der Behandlung, die sie erhielten, verblindet. Zu der aktiven Behandlung (Pitolisant) gab es ein entsprechendes Placebo mit identischer physischer Erscheinung.
A

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Der Prüfarzt und das gesamte Personal des Studienzentrums waren über den gesamten doppelblinden Behandlungszeitraum gegenüber der Behandlungsgruppe jedes Patienten verblindet. Zu der aktiven Behandlung (Pitolisant) gab es ein entsprechendes Placebo mit identischer physischer Erscheinung.
A

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan (SAP) vor. Die ergebnisunabhängige Berichterstattung ist damit gewährleistet.
A

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie HAROSA I ist eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studien. Für die Nutzenbewertung ist der doppelblinde Behandlungszeitraum relevant. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 3:1 mittels eines elektronischen Web-Randomisierungs-Servers. Die adäquate Randomisierung sowie die verdeckte Gruppenzuteilung waren damit gewährleistet. Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren verblindet; die Verblindung durfte nur im Notfall aufgehoben werden. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt. Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Studie HAROSA I als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____Mortalität: Todesfälle_____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sämtliche an der Studie beteiligten Personen waren gegenüber der Behandlung verblindet. Zu der aktiven Behandlung (Pitolisant) gab es ein entsprechendes Placebo mit identischer physischer Erscheinung.
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse wurden alle Patienten der Sicherheitspopulation eingeschlossen, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor.
A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in der Studie HAROSA I als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. In die Analyse wurden alle Patienten der Sicherheitspopulation eingeschlossen, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: _____Morbidität: Epworth Sleepiness Scale (ESS)_____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sämtliche an der Studie beteiligten Personen waren gegenüber der Behandlung verblindet. Zu der aktiven Behandlung (Pitolisant) gab es ein entsprechendes Placebo mit identischer physischer Erscheinung.
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
Der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt für die Operationalisierungen „ESS-Ansprechen“ (Hauptanalyse, LOCF) und „Veränderung im ESS-Gesamtscore gegenüber Baseline“ (ergänzende Analysen ANCOVA [LOCF], MMRM) jeweils über 95 %.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor.
A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in der Studie HAROSA I als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. In die Analyse wurden über 95 % der Patienten der ITT-Population eingeschlossen, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: _____Morbidität: Oxford Sleep Resistance Test (OSleR)_____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sämtliche an der Studie beteiligten Personen waren gegenüber der Behandlung verblindet. Zu der aktiven Behandlung (Pitolisant) gab es ein entsprechendes Placebo mit identischer physischer Erscheinung.
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt für die Operationalisierungen „OSleR-Erfolg“ (Hauptanalyse, NRI) und „Veränderung im OSleR-Score gegenüber Baseline“ (ergänzende Analyse, ANCOVA und MMRM) jeweils unter 95 % aber über 70 %. A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor. A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können. A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in der Studie HAROSA I als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population, der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt jedoch unter 95 %. Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als hoch eingestuft.

Endpunkt: _____Morbidität: Pichot Fatigue Scale _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sämtliche an der Studie beteiligten Personen waren gegenüber der Behandlung verblindet. Zu der aktiven Behandlung (Pitolisant) gab es ein entsprechendes Placebo mit identischer physischer Erscheinung.
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
Der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt für die Operationalisierungen „Pichot Fatigue Scale Score > 22“ (Hauptanalyse, NRI) und „Veränderung im Pichot Fatigue Scale Score gegenüber Baseline“ (ergänzende Analyse, ANCOVA) jeweils über 95 %.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor.
A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in der Studie HAROSA I als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. In die Analyse wurden über 95 % der Patienten der ITT-Population eingeschlossen, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: _____Morbidität: Clinical Global Impression of Change (CGI-C)_____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sämtliche an der Studie beteiligten Personen waren gegenüber der Behandlung verblindet. Zu der aktiven Behandlung (Pitolisant) gab es ein entsprechendes Placebo mit identischer physischer Erscheinung.
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
Der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt für die Operationalisierungen „CGI-C-Verbesserung“ (Hauptanalyse, NRI) und „Veränderung im CGI-C gegenüber dem CGI-S zu Baseline“ (ergänzende Analyse, ANCOVA) jeweils unter 95 % aber über 70 %.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor.
A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in der Studie HAROSA I als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population, der Anteil

der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt jedoch unter 95 %. Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als hoch eingestuft.

Endpunkt: _____Morbidität: Patient's Global Opinion of Efficacy (PGOE)_____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sämtliche an der Studie beteiligten Personen waren gegenüber der Behandlung verblindet. Zu der aktiven Behandlung (Pitolisant) gab es ein entsprechendes Placebo mit identischer physischer Erscheinung.
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
Der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt für die Operationalisierung „PGOE-Verbesserung" (Hauptanalyse, NRI) über 95 %.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor.
A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in der Studie HAROSA I als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. In die Analyse wurden über 95 % der Patienten der ITT-Population eingeschlossen, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: _____Morbidität: EQ-5D VAS_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sämtliche an der Studie beteiligten Personen waren gegenüber der Behandlung verblindet. Zu der aktiven Behandlung (Pitolisant) gab es ein entsprechendes Placebo mit identischer physischer Erscheinung.
A

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
Der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt für die Operationalisierungen „EQ-5D-VAS-Verbesserung um ≥ 7 mm“ (Hauptanalyse, NRI) und „Veränderung in der EQ-5D VAS gegenüber Baseline“ (ergänzende Analyse, ANCOVA) jeweils unter 95 % aber über 70 %.
A

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor.
A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in der Studie HAROSA I als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population, der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt jedoch unter 95 %. Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als hoch eingestuft.

Endpunkt: _____Morbidität: Schlaftagebuch_____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sämtliche an der Studie beteiligten Personen waren gegenüber der Behandlung verblindet. Zu der aktiven Behandlung (Pitolisant) gab es ein entsprechendes Placebo mit identischer physischer Erscheinung.
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
Der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt für die Operationalisierungen „Veränderung der Beobachtungen aus dem Schlaftagebuch gegenüber Baseline“ (ANCOVA und MMRM) jeweils unter 95 %.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor.
A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in der Studie HAROSA I als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population, der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt jedoch unter 95 %. Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als hoch eingestuft.

Endpunkt: _____Morbidität: Trail Making Test (TMT)_____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sämtliche an der Studie beteiligten Personen waren gegenüber der Behandlung verblindet. Zu der aktiven Behandlung (Pitolisant) gab es ein entsprechendes Placebo mit identischer physischer Erscheinung.
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
Der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt für die Operationalisierung „Veränderung im TMT gegenüber Baseline“ (ANCOVA) unter 95 % aber über 70 %.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor.
A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in der Studie HAROSA I als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population, der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt jedoch unter 95 %. Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als hoch eingestuft.

Endpunkt: _____Morbidität: Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ)_____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sämtliche an der Studie beteiligten Personen waren gegenüber der Behandlung verblindet. Zu der aktiven Behandlung (Pitolisant) gab es ein entsprechendes Placebo mit identischer physischer Erscheinung.
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt für die Operationalisierung „Veränderung im LSEQ gegenüber Baseline“ (ANCOVA) über 95 %.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor.
A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in der Studie HAROSA I als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. In die Analyse wurden über 95 % der Patienten der ITT-Population eingeschlossen, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: _____Morbidität: Beck Depression Inventory (BDI)_____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sämtliche an der Studie beteiligten Personen waren gegenüber der Behandlung verblindet. Zu der aktiven Behandlung (Pitolisant) gab es ein entsprechendes Placebo mit identischer physischer Erscheinung.
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt für die Operationalisierung „Veränderung im BDI-Gesamtscore gegenüber Baseline“ (ANCOVA) über 95 %. A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor. A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können. A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in der Studie HAROSA I als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. In die Analyse wurden über 95 % der Patienten der ITT-Population eingeschlossen, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: _____Verträglichkeit_____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sämtliche an der Studie beteiligten Personen waren gegenüber der Behandlung verblindet. Zu der aktiven Behandlung (Pitolisant) gab es ein entsprechendes Placebo mit identischer physischer Erscheinung.
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse wurden alle Patienten der Sicherheitspopulation eingeschlossen, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor.
A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in der Studie HAROSA I als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. In die Analyse wurden alle Patienten der Sicherheitspopulation eingeschlossen, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird daher als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HAROSA II

Studie: _____HAROSA II (ergänzend dargestellt)_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht HAROSA II (Clinical Study Report for Protocol P 09-09) Release-Datum: 02.08.2019	A
Publikation: Dauvilliers *et al.* 2020	B
clinicaltrials.gov-Eintrag NCT01072968 zur Studie P 09-09 (HAROSA II)	C
EU-CTR-Eintrag 2009-017251-94 zur Studie P 09-09 (HAROSA II)	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich bei der Studie P 09-09 (HAROSA II) um eine randomisierte, kontrollierte Parallelgruppenstudie. Die Patienten wurden in zwei Behandlungsgruppen randomisiert:
- Pitolisant
- Placebo

A, B, C, D

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 auf einer balancierten 3:1-Basis (3 Pitolisant pro 1 Placebo) erzeugt. Die Randomisierung wurde mittels eWRS durchgeführt.
A

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen erfolgte verdeckt mittels eines elektronischen Web Randomization Servers (eWRS).
A

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren über den gesamten doppelblinden Behandlungszeitraum gegenüber der Behandlung, die sie erhielten, verblindet. Zu der aktiven Behandlung (Pitolisant) gab es ein entsprechendes Placebo mit identischer physischer Erscheinung.
A

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Der Prüfarzt und das gesamte Personal des Studienzentrums waren über den gesamten doppelblinden Behandlungszeitraum gegenüber der Behandlungsgruppe jedes Patienten verblindet. Zu der aktiven Behandlung (Pitolisant) gab es ein entsprechendes Placebo mit identischer physischer Erscheinung.
A

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan (SAP) vor. Die ergebnisunabhängige Berichterstattung ist damit gewährleistet.
A

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie HAROSA II ist eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studien. Für die Nutzenbewertung ist der doppelblinde Behandlungszeitraum relevant. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 3:1 mittels eines elektronischen Web-Randomisierungs-Servers. Die adäquate Randomisierung sowie die verdeckte Gruppenzuteilung waren damit gewährleistet. Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren verblindet; die Verblindung durfte nur im Notfall aufgehoben werden. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt. Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Studie HAROSA II als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____Mortalität: Todesfälle_____

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sämtliche an der Studie beteiligten Personen waren gegenüber der Behandlung verblindet. Zu der aktiven Behandlung (Pitolisant) gab es ein entsprechendes Placebo mit identischer physischer Erscheinung.
A

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse wurden alle Patienten der Sicherheitspopulation eingeschlossen, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt.
A

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor.
A

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in der Studie HAROSA II als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. In die Analyse wurden alle Patienten der Sicherheitspopulation eingeschlossen, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: _____Morbidität: Epworth Sleepiness Scale (ESS)_____

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sämtliche an der Studie beteiligten Personen waren gegenüber der Behandlung verblindet. Zu der aktiven Behandlung (Pitolisant) gab es ein entsprechendes Placebo mit identischer physischer Erscheinung.
A

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
Der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt für die Operationalisierungen „ESS-Ansprechen“ (Hauptanalyse, LOCF) und „Veränderung im ESS-Gesamtscore gegenüber Baseline“ (ergänzende Analysen ANCOVA [LOCF], MMRM) jeweils über 95 %.
A

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor.
A

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in der Studie HAROSA II als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. In die Analyse wurden über 95 % der Patienten der ITT-Population eingeschlossen, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als niedrig eingestuft.

Endpunkt: _____Morbidität: Oxford Sleep Resistance Test (OSleR)_____

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sämtliche an der Studie beteiligten Personen waren gegenüber der Behandlung verblindet. Zu der aktiven Behandlung (Pitolisant) gab es ein entsprechendes Placebo mit identischer physischer Erscheinung.
A

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt für die Operationalisierungen „OSleR-Erfolg“ (Hauptanalyse, NRI) und „Veränderung im OSleR-Score gegenüber Baseline“ (ergänzende Analyse, ANCOVA und MMRM) jeweils unter 95 % aber über 70 %. A

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor. A

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können. A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in der Studie HAROSA II als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population, der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt jedoch unter 95 %. Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als hoch eingestuft.

Endpunkt: _____Morbidität: Pichot Fatigue Scale _____

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sämtliche an der Studie beteiligten Personen waren gegenüber der Behandlung verblindet. Zu der aktiven Behandlung (Pitolisant) gab es ein entsprechendes Placebo mit identischer physischer Erscheinung.
A

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
Der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt für die Operationalisierungen „Pichot Fatigue Scale Score > 22“ (Hauptanalyse, NRI) und „Veränderung im Pichot Fatigue Scale Score gegenüber Baseline“ (ergänzende Analyse, ANCOVA) jeweils unter 95 % aber über 70 %.
A

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor.
A

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in der Studie HAROSA II als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population, der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt jedoch unter 95 %. Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als hoch eingestuft.

Endpunkt: _____Morbidität: Clinical Global Impression of Change (CGI-C)_____

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sämtliche an der Studie beteiligten Personen waren gegenüber der Behandlung verblindet. Zu der aktiven Behandlung (Pitolisant) gab es ein entsprechendes Placebo mit identischer physischer Erscheinung.
A

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
Der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt für die Operationalisierungen „CGI-C-Verbesserung“ (Hauptanalyse, NRI) und „Veränderung im CGI-C gegenüber dem CGI-S zu Baseline“ (ergänzende Analyse, ANCOVA) jeweils unter 95 % aber über 70 %.
A

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor.
A

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in der Studie HAROSA II als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population, der Anteil

der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt jedoch unter 95 %. Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als hoch eingestuft.

Endpunkt: _____Morbidität: Patient's Global Opinion of Efficacy (PGOE)_____

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sämtliche an der Studie beteiligten Personen waren gegenüber der Behandlung verblindet. Zu der aktiven Behandlung (Pitolisant) gab es ein entsprechendes Placebo mit identischer physischer Erscheinung.
A

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
Der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt für die Operationalisierung „PGOE-Verbesserung" (Hauptanalyse, NRI) unter 95 % aber über 70 %.
A

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor.
A

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in der Studie HAROSA II als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population, der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt jedoch unter 95 %. Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als hoch eingestuft.

Endpunkt: _____Morbidität: EQ-5D VAS_____

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sämtliche an der Studie beteiligten Personen waren gegenüber der Behandlung verblindet. Zu der aktiven Behandlung (Pitolisant) gab es ein entsprechendes Placebo mit identischer physischer Erscheinung.
A

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
Der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt für die Operationalisierungen „EQ-5D-VAS-Verbesserung um ≥ 7 mm“ (Hauptanalyse, NRI) und „Veränderung in der EQ-5D VAS gegenüber Baseline“ (ergänzende Analyse, ANCOVA) jeweils unter 95 % aber über 70 %.
A

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor.
A

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in der Studie HAROSA II als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population, der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt jedoch unter 95 %. Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als hoch eingestuft.

Endpunkt: _____Morbidität: Schlaftagebuch_____

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sämtliche an der Studie beteiligten Personen waren gegenüber der Behandlung verblindet. Zu der aktiven Behandlung (Pitolisant) gab es ein entsprechendes Placebo mit identischer physischer Erscheinung.
A

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
Der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt für die Operationalisierungen „Veränderung der Beobachtungen aus dem Schlaftagebuch gegenüber Baseline“ (ANCOVA und MMRM) jeweils unter 95 % aber über 70 %.
A

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor.
A

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in der Studie HAROSA II als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population, der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt jedoch unter 95 %. Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als hoch eingestuft.

Endpunkt: _____Morbidität: Trail Making Test (TMT)_____

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sämtliche an der Studie beteiligten Personen waren gegenüber der Behandlung verblindet. Zu der aktiven Behandlung (Pitolisant) gab es ein entsprechendes Placebo mit identischer physischer Erscheinung.
A

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
Der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt für die Operationalisierung „Veränderung im TMT gegenüber Baseline“ (ANCOVA) unter 95 % aber über 70 %.
A

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor.
A

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in der Studie HAROSA II als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population, der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt jedoch unter 95 %. Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als hoch eingestuft.

Endpunkt: _____Morbidität: Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ)_____

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sämtliche an der Studie beteiligten Personen waren gegenüber der Behandlung verblindet. Zu der aktiven Behandlung (Pitolisant) gab es ein entsprechendes Placebo mit identischer physischer Erscheinung.
A

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt für die Operationalisierung „Veränderung im LSEQ gegenüber Baseline“ (ANCOVA) unter 95 % aber über 70 %.
A

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor.
A

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in der Studie HAROSA II als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population, der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt jedoch unter 95 %. Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als hoch eingestuft.

Endpunkt: _____Morbidität: Beck Depression Inventory (BDI)_____

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sämtliche an der Studie beteiligten Personen waren gegenüber der Behandlung verblindet. Zu der aktiven Behandlung (Pitolisant) gab es ein entsprechendes Placebo mit identischer physischer Erscheinung.
A

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt für die Operationalisierung „Veränderung im BDI-Gesamtscore gegenüber Baseline“ (ANCOVA) unter 95 % aber über 70 %. A

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor. A

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können. A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in der Studie HAROSA II als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population, der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt jedoch unter 95 %. Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als hoch eingestuft.

Endpunkt: _____Verträglichkeit_____

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sämtliche an der Studie beteiligten Personen waren gegenüber der Behandlung verblindet. Zu der aktiven Behandlung (Pitolisant) gab es ein entsprechendes Placebo mit identischer physischer Erscheinung.
A

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse wurden alle Patienten der Sicherheitspopulation eingeschlossen, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt.
A

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor.
A

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde in der Studie HAROSA I als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. In die Analyse wurden alle Patienten der Sicherheitspopulation eingeschlossen, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird daher als niedrig eingestuft.

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: