

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pitolisant (Wakix[®])

Bioprojet Deutschland GmbH
als örtlicher Vertreter von Bioprojet Pharma SAS

Modul 4 A

*Narkolepsie bei Jugendlichen und Kindern ab einem
Alter von 6 Jahren mit oder ohne Kataplexie*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 04.04.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	9
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	10
4.2 Methodik	17
4.2.1 Fragestellung	17
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	19
4.2.3 Informationsbeschaffung	22
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	22
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	22
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	23
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	25
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	26
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	26
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	28
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	28
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	28
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	29
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	30
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	31
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	32
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	35
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	35
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	35
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	35
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	37
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	40
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	41
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	43
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	46
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	47
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	47
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	52
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	55

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	56
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	56
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	56
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	57
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	57
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	57
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	60
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	60
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	60
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	60
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	61
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	62
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	62
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	63
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	64
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	64
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	64
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	65
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	65
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	65
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	66
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	66
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	66
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	66
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	67
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	75
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	75
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	75
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	76
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	76
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	76
4.6	Referenzliste.....	77
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	80
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	84
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	86
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	88
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	97

Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 100

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein und Ausschlusskriterien für Studien zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens	11
Tabelle 4-2: Wirksamkeitsergebnisse für den doppelblinden Behandlungszeitraum der pädiatrischen Studie P11-06.....	12
Tabelle 4-3: Sicherheitsergebnisse für den doppelblinden Behandlungszeitraum der pädiatrischen Studie P11-06.....	14
Tabelle 4-4: Ein und Ausschlusskriterien für Studien zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens	20
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	36
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	50
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-18 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	53
Tabelle 4-19: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	54
Tabelle 4-20: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	57
Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	58
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	58
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	59
Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	59
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	61
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	62
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	62
Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	63
Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	65
Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	65
Tabelle: 4-32: Wirksamkeitsergebnisse für den doppelblinden Behandlungszeitraum der pädiatrischen Studie P11-06.....	71
Tabelle 4-33: Sicherheitsergebnisse für den doppelblinden Behandlungszeitraum der pädiatrischen Studie P11-06.....	73
Tabelle 4-34: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	75
Tabelle 4-35 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>	98
Tabelle 4-36 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	101

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	39
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	52

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
BMI	Body-Mass-Index
CDI	Childhood Depression Inventory
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EDS	Excessive Daytime Sleepiness (Schwerste Tagesschläfrigkeit)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
ICSD-3	International Classification of Sleep Disorder, Third Edition
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
LS-MWD	Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwert-Differenz
LS-MW	Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwert
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MWT	Maintenance of Wakefulness Tests
NT1	Narkolepsie-Typ 1
NT2	Narkolepsie-Typ 2
PDSS	Pediatric Daytime Sleepiness Scale
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
SE	Standardfehler

SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte mittlere Differenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UNS	Ullanlinna Narcolepsy Scale
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Pitolisant ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie (Bioprojet Pharma 2023).

Das vorliegende Dossier betrifft die Zulassungserweiterung für Pitolisant auf Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie. In dem Anwendungsgebiet zur Behandlung von Erwachsenen (Patienten ab 18 Jahren) mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie ist Pitolisant bereits vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bewertet worden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2017).

Ziel des vorliegenden Moduls 4 A ist die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pitolisant hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte für die Behandlung von Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie.

Pitolisant ist zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie als „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rats anerkannt (European Medicines Agency 2023). Der medizinische Zusatznutzen gilt daher gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt; für Pitolisant ist daher keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2022).

Datenquellen

Zur Informationsbeschaffung wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials sowie eine Suche in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov, European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) und International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) durchgeführt. Zu Studien, die in diesen Suchen identifiziert wurden, wurde ergänzend im Suchportal Clinical Data der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) sowie auf der Website des G-BA nach weiteren für die Nutzenbewertung relevanten Informationen gesucht.

Die Studie P11-06 wurde im Rahmen der Informationsbeschaffung als relevante Studie für die Nutzenbewertung identifiziert: eine doppelblinde, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Pitolisant bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 6 bis 17 Jahren mit Narkolepsie mit/ohne Kataplexie, gefolgt von einer Open-Label-Phase.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Um Studien zu identifizieren, die für die Beantwortung der Fragestellung relevant sind, wurden Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische Auswahl von Studien zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pitolisant definiert. Sie sind in Tabelle 4-1 dargestellt. Die Verletzung eines der Einschlusskriterien führte zum Ausschluss der entsprechenden Datenquelle.

Tabelle 4-1: Ein und Ausschlusskriterien für Studien zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens

Patientenpopulation
E1/A1: Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie
Intervention
E2/A2: Pitolisant gemäß Fachinformation
Vergleichstherapie/Brückenkompator
E3/A3: Keine Einschränkung
Endpunkte
E4/A4: Daten zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus mindestens einer der folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit
Studientyp
E5/A5: Randomisierte, kontrollierte klinische Studie (RCT)
Studiendauer
E6/A6: Keine Einschränkung
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
RCT: randomisierte, kontrollierte Studie

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

Nicht zutreffend. Pitolisant ist zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie als „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rats anerkannt. Gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Unterlagen, die im Rahmen eines Dossiers zur Nutzenbewertung einzureichen sind, müssen damit für Pitolisant in Modul 4 nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 ausgefüllt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse der pädiatrischen Studie P11-06 sind in Tabelle 4-2 dargestellt.

Tabelle 4-2: Wirksamkeitsergebnisse für den doppelblinden Behandlungszeitraum der pädiatrischen Studie P11-06

Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie					
Wirksamkeitsendpunkt	Pitolisant (N = 72)	Placebo (N = 38)	Pitolisant vs. Placebo		
	LS-MW (SE)	LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI]	p- Wert	SMD [95%-KI]
UNS-Gesamtscore zur Beurteilung der Häufigkeit von Narkolepsie-Symptomen (EDS und Kataplexien) <i>Veränderung gegenüber Baseline</i>	-6,29 (1,14)	-2,60 (1,35)	-3,69 [-6,38; -0,99]	0,0073	-0,53 [-0,93; -0,13]
PDSS-Gesamtscore zur Beurteilung der EDS <i>Veränderung gegenüber Baseline</i>	-5,53 (0,66)	-2,11 (0,89)	-3,41 [-5,52; -1,31]	0,0015	-0,63 [-1,03; -0,23]
Maintenance of Wakefulness Test zur Beurteilung der EDS <i>Zeit bis Schlafbeginn</i>	HR [95%-KI]				p-Wert
	0,748 [0,616; 0,903]				0,004

Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit Kataplexie					
Wirksamkeitsendpunkt	Pitolisant (N = 61)	Placebo (N = 29)	Pitolisant vs. Placebo		
UNS-Kataplexie-Subscore <i>Veränderung gegenüber Baseline</i>	LS-MW (SE)	LS-MW (SE)	LS-MWD [95-%-KI]	p- Wert	SMD [95-%-KI]
	-2,88 (0,44)	-1,12 (0,64)	-1,77 [-3,29; -0,24]	0,0229	-0,51 [-0,96; -0,06]
Schlafstagebuch: Wöchentliche Kataplexie-Rate <i>letzte Woche des Behandlungszeitraums</i>	LS-MW (SE)	LS-MW (SE)	Ratenverhältnis [95-%-KI] (gegenüber Baseline adjustiert)		p-Wert
	2,14 (0,27)	5,05 (0,37)	0,42 [0,18; 1,01]		0,0540
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.					
EDS: Schwerste Tagesschläfrigkeit (Excessive Daytime Sleepiness); HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwert-Differenz; PDSS: Pediatric Daytime Sleepiness Scale; SMD: Standardisierte mittlere Differenz; SE: Standardfehler; UNS: Ullanlinna Narcolepsy Scale					

Zur Bestimmung der Wirksamkeit von Pitolisant wurde als primärer Endpunkt die Veränderung des Ullanlinna Narcolepsy Scale (UNS) Scores (Intensität und Häufigkeit von Narkolepsiesymptomen) im Vergleich zur Baseline erhoben. Mit Pitolisant erreichten die Patienten eine signifikant stärkere Verbesserung des UNS-Scores als mit Placebo.

Als sekundäre Endpunkte wurden darüber hinaus die Veränderung des Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS) Scores und des Maintenance of Wakefulness Tests (MWT) gegenüber Baseline erhoben. In der Pitolisant-Gruppe konnte im Vergleich zu Placebo sowohl eine signifikante stärkere Verbesserung des PDSS als auch des MWT erzielt werden. Somit konnte Pitolisant gegenüber Placebo die EDS in einem relevanten Ausmaß verbessern. Bei Patienten mit Kataplexien wurde zudem die Änderung der wöchentlichen Kataplexie-Raten gemäß Schlafstagebuch sowie die Veränderung des UNS-Cataplexy-Subscores durch den Einfluss von Pitolisant erfasst, wobei bezüglich des UNS-Cataplexy-Subscores eine signifikante stärkere Verbesserung durch Pitolisant erzielt werden konnte und sich bei der Änderung der wöchentlichen Kataplexie-Raten ein numerischer Vorteil für Pitolisant gegenüber Placebo zeigte.

Die Tabelle 4-3 gibt einen Überblick zu den Sicherheitsdaten.

Tabelle 4-3: Sicherheitsergebnisse für den doppelblinden Behandlungszeitraum der pädiatrischen Studie P11-06

Sicherheitsendpunkt	Pitolisant n/N (%)	Placebo n/N (%)
Anzahl (Anteil) Patienten mit mind. 1 UE	22/73 (30,1)	13/37 (35,1)
Anzahl (Anteil) Patienten mit mind. 1 schweren UE	2/73 (2,8)	0/37
Anzahl (Anteil) Patienten mit schwerwiegenden UE	0/73	0/37
Anzahl (Anteil) Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten	0/73	0/37
Anzahl (Anteil) Patienten mit UE mit Todesfolge	0/73	0/37
Anzahl (Anteil) Patienten mit UE von speziellem Interesse – Insomnie	5/73 (6,8)	1/37 (2,7)
Anzahl (Anteil) Patienten mit UE von speziellem Interesse – Angst	1/73 (1,4)	1/37 (2,7)
Anzahl (Anteil) Patienten mit UE von speziellem Interesse – Dyspepsie	1/73 (1,4)	0/37
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation.		
UE: unerwünschtes Ereignis		

Während der pädiatrischen Studie P11-06 traten im doppelblinden Behandlungszeitraum keine unerwünschten Ereignisse auf, die zum Tode führten. Ebenfalls konnten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse oder Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen beobachtet werden.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der pädiatrischen Studie P11-06, dass sich mit Pitolisant die beiden Leitsymptome einer Narkolepsie – EDS und Kataplexien – auch bei Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren signifikant reduzieren lassen. Zeitgleich wurde Pitolisant als aktive Therapie während der pädiatrischen Studie gut vertragen. Das Sicherheitsprofil von Pitolisant ist bei Kindern mit Narkolepsie mit Placebo vergleichbar und ähnelt dem bei Erwachsenen. Es ist bekannt und gut handhabbar.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

EDS und Kataplexien, die beiden Leitsymptome der Narkolepsie, beeinflussen die Lebensqualität der Betroffenen enorm und können zu erheblichen psychosozialen Konsequenzen führen. In Deutschland führt die Diagnose einer Narkolepsie deshalb je nach Schwere der Erkrankung zu einem Grad der Behinderung zwischen 50 und 80 (Bundesministerium für Arbeit und Soziales 2020). Im Kindesalter führt eine Narkolepsie nicht selten zu erheblichen Entwicklungsstörungen. Hinzukommen können weitere Komorbiditäten, vor allem im psychiatrischen Bereich. Dazu gehören Angststörungen, Depressionen oder bipolaren Störungen (Plazzi *et al.* 2018a; Thorpy und Hiller 2017) sowie häufig auch ein Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivität-Syndrom (ADHS) als Kompensationsreaktion auf die Narkolepsie-Symptomatik (Thorpy und Hiller 2017).

Im pädiatrischen Bereich stehen derzeit mit den beiden zugelassenen Wirkstoffen Methylphenidat und Natriumoxybat nur unzureichende Therapiemöglichkeiten für die Behandlung einer Narkolepsie zur Verfügung. Insbesondere fehlte es bisher an Arzneimitteln mit einem günstigen Sicherheitsprofil, da beide bisher verfügbaren Wirkstoffe ein erhöhtes Missbrauchs- und Suchtpotential aufweisen und in Deutschland der Betäubungsmittel-Verordnung unterliegen.

Mit Pitolisant, das bereits seit 2016 zur Behandlung einer Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie bei Erwachsenen in Deutschland zugelassen ist, steht jetzt auch für Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie eine wirksame und sichere Therapieoption ohne erhöhtes Missbrauchs- und Suchtpotential zur Verfügung. Durch seine einfache Einnahme als Tablette am Morgen ist zudem das Risiko für Anwendungsfehler sehr gering. Da Pitolisant in diesem Anwendungsgebiet als „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rats anerkannt ist (European Medicines Agency 2023), gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt.

Die pädiatrische Studie P11-06 ist die bestverfügbare Evidenz für die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pitolisant. Hervorzuheben ist, dass es sich dabei trotz der vulnerablen Patientenpopulation und der Seltenheit der Erkrankung um eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie handelt. Die Studie P11-06 entspricht der Evidenzstufe I b (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 Verfo; Gemeinsamer Bundesausschuss 2022). Die dargestellten Endpunkte sind patientenrelevant, da sie der Erhebung der Leitsymptome der Narkolepsie und der Erfassung von Nebenwirkungen dienen, und wurden standardisiert und verblindet erhoben. Die Aussagekraft der Studie ist als hoch einzuschätzen, sodass die Aussagesicherheit eines Hinweises beansprucht wird. Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Studie P11-06 in Europa durchgeführt wurde. Die Studie P11-06 wird von der EMA gemäß der Zulassung von Pitolisant für die Behandlung von Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren als angemessen und adäquat betrachtet, um Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet zu generieren.

Pitolisant ist das erste für Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren zugelassene Arzneimittel, das beide Leitsymptome der Narkolepsie therapieren kann ohne dabei ein erhöhtes Sucht- oder Missbrauchspotential aufzuweisen. Wirksamkeit und Sicherheit in der pädiatrischen Population konnten in der qualitativ hochwertigen prospektiven klinischen Studie P11-06 gezeigt werden. Im Gegensatz dazu stehen für Methylphenidat keine Daten aus einer randomisierten kontrollierten Studie (Bassetti *et al.* 2021) und für Natriumoxybat nur Daten aus einer Studie im Randomised-Withdrawal-Design mit einem lediglich 2-wöchigen doppelblinden, randomisierten kontrollierten Behandlungszeitraum (Plazzi *et al.* 2018b) zur Verfügung.

Mit Pitolisant wurde eine signifikante Abschwächung schwerwiegender Narkolepsie-Symptome erreicht. Insbesondere für die EDS, als Leitsymptom aller Narkolepsien, hatte Pitolisant einen relevanten Behandlungseffekt. Die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte zeigen eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung. Unter Pitolisant beobachtete Nebenwirkungen waren fast ausschließlich von leichter bis moderater Intensität und werden als gut kontrollierbar eingestuft. Insgesamt ist das Nebenwirkungsprofil von Pitolisant mit Placebo vergleichbar. Medizinischer Nutzen und Zusatznutzen werden durch das Nebenwirkungsprofil von Pitolisant nicht maßgeblich eingeschränkt. Zudem können die mit den bisherigen Therapieoptionen verbundenen Sicherheitsbedenken hinsichtlich Sucht- und Missbrauchspotential mit Pitolisant vermieden werden. In der Gesamtschau wird für Pitolisant für die Behandlung von Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie ein **Hinweis für einen mindestens geringen 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 Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie (Bioprojet Pharma 2023).

Das vorliegende Dossier betrifft die Zulassungserweiterung für Pitolisant auf Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie. In dem Anwendungsgebiet zur Behandlung von Erwachsenen (d. h. Patienten ab 18 Jahren) mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie ist Pitolisant bereits vom G-BA bewertet worden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2017).

Pitolisant ist zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie als „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rats anerkannt (European Medicines Agency 2023). Der medizinische Zusatznutzen gilt daher gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen demnach müssen vorbehaltlich eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3b SGB V nicht erbracht werden.

Lediglich ist gemäß 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo des G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2022).

Ziel des vorliegenden Moduls 4 A ist die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pitolisant hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte für die Behandlung von Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie.

Patientenpopulation:

Die Patientenpopulation umfasst Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie (Bioprojet Pharma 2023).

Intervention:

Die Intervention ist die Behandlung mit Pitolisant gemäß Fachinformation. Pädiatrische Patienten nehmen einmal pro Tag 4,5 mg, 9 mg, 18 mg oder 36 mg ein. Eine Dosis von 36 mg/Tag bzw. 18 mg/Tag bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 40 kg sollte nicht überschritten werden. Pitolisant sollte in Abhängigkeit vom individuellen Ansprechen des Patienten und der individuellen Verträglichkeit in der niedrigsten wirksamen Dosis gemäß einem Dosissteigerungsschema angewendet werden, beginnend mit 4,5 mg (eine 4,5-mg-Tablette) pro Tag zu 18 mg oder 36 mg pro Tag über einwöchige Intervalle.

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 36 mg pro Tag) werden.

Die gesamte Tagesdosis sollte als Einzeldosis am Morgen während des Frühstücks eingenommen werden (Bioprojet Pharma 2023).

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, 20 mg oder 40 mg verwendet wird, ist diese als Pitolisant-Hydrochlorid 5 mg, 10 mg, 20 mg oder 40 mg zu verstehen, die Pitolisant 4,5 mg, 9 mg, 18 mg oder 36 mg entspricht.

Vergleichstherapie:

Pitolisant ist zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie als „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rats anerkannt (European Medicines Agency 2023). Der medizinische

Zusatznutzen gilt daher gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt; für Pitolisant ist daher keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen.

Endpunkte:

Unter der Voraussetzung, dass entsprechende Evidenz verfügbar ist, wird im vorliegenden Modul 4 A das Ausmaß des Zusatznutzens von Pitolisant anhand patientenrelevanter Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen beurteilt.

Studientypen:

Zur Beantwortung der Fragestellung wird nach RCTs gesucht, da dieser Studientyp die größte Ergebnissicherheit liefert.

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 4-4 sind die Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische Auswahl von Studien zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pitolisant dargestellt. Die Verletzung eines der Einschlusskriterien führte zum Ausschluss der entsprechenden Datenquelle.

Tabelle 4-4: Ein und Ausschlusskriterien für Studien zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens

Patientenpopulation
E1/A1: Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie
Intervention
E2/A2: Pitolisant gemäß Fachinformation
Vergleichstherapie/Brückenkompator
E3/A3: Keine Einschränkung
Endpunkte
E4/A4: Daten zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus mindestens einer der folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit
Studientyp
E5/A5: Randomisierte, kontrollierte klinische Studie (RCT)
Studiendauer
E6/A6: Keine Einschränkung
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
RCT, randomisierte, kontrollierte Studie.

Patientenpopulation

Gemäß Zulassungserweiterung umfasst die für die Nutzenbewertung insgesamt relevante Patientenpopulation Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie.

Intervention

Anwendung von Pitolisant gemäß Fachinformation (Bioprojet Pharma 2023)

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.

Die in der Fachinformation angegebenen Pitolisant-Dosierungen 4,5 mg, 9 mg, 18 mg bzw. 36 mg entsprechen 5 mg, 10 mg, 20 mg bzw. 40 mg Pitolisant-Hydrochlorid.

Vergleichstherapie/Brückenkompator

Angaben zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V und VerfO des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss 2022), da Pitolisant ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ist.

Patientenrelevante Endpunkte

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

- Mortalität
- Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Sicherheit

Studientyp

RCTs und systematische Übersichten von RCTs haben im Rahmen von Therapiestudien den höchsten Evidenzgrad (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 VerfO; Gemeinsamer Bundesausschuss 2022). Daher wurden ausschließlich Untersuchungen dieses Studientyps in die Literaturrecherche eingeschlossen.

Studiendauer

Die Behandlungsdauer wurde nicht eingeschränkt.

Studienstatus

Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse publiziert sind, wurden ausgeschlossen, da zur Beurteilung des Ausmaßes des 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 beigelegt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021).

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.

Es wurde nach RCTs 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 4-4 genannten, vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert, um relevante RCT 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 –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der 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 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 Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie ist kein Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V relevant.

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

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 Rechenschritte. 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.

Nicht zutreffend. Pitolisant ist zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie als „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rats anerkannt. Gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Unterlagen, die im Rahmen eines Dossiers zur Nutzenbewertung einzureichen sind, müssen damit für Pitolisant in Modul 4 nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 ausgefüllt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021).

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Nicht zutreffend. Pitolisant ist zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie als „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rats anerkannt. Gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Unterlagen, die im Rahmen eines Dossiers zur Nutzenbewertung einzureichen sind, müssen damit für Pitolisant in Modul 4 nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 ausgefüllt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021).

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.

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.

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.

Nicht zutreffend. Pitolisant ist zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie als „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rats anerkannt. Gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Unterlagen, die im Rahmen eines Dossiers zur Nutzenbewertung einzureichen sind, müssen damit für Pitolisant in Modul 4 nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 ausgefüllt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021).

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 Heterogenitätsschätzung⁵ 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

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.

qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

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

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung werden keine Meta-Analysen dargestellt.

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

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.

Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

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

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

Nicht zutreffend. Pitolisant ist zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie als „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rats anerkannt. Gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Unterlagen, die im Rahmen eines Dossiers zur Nutzenbewertung einzureichen sind, müssen damit für Pitolisant in Modul 4 nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 ausgefüllt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021).

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

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

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.

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

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

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
P11-06	ja	ja	abgeschlossen	06/2016 – 04/2021 ^a	Dosiseskalation <ul style="list-style-type: none"> • Pitolisant 5 mg (Woche 1) • Pitolisant 10 mg (Woche 2) • Pitolisant 5/10/20 mg (Woche 3) • Pitolisant 5/10/20/40 mg (Woche 4) • Placebo (Woche 1 – 4) Gleichbleibende Dosis <ul style="list-style-type: none"> • Pitolisant 5/10/20/40 mg (Woche 5 – 8) • Placebo (Woche 5 – 8)
a: Angabe bezieht sich auf den randomisierten, doppelblinden Teil der Studie					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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: 30.03.2023

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Keine	–

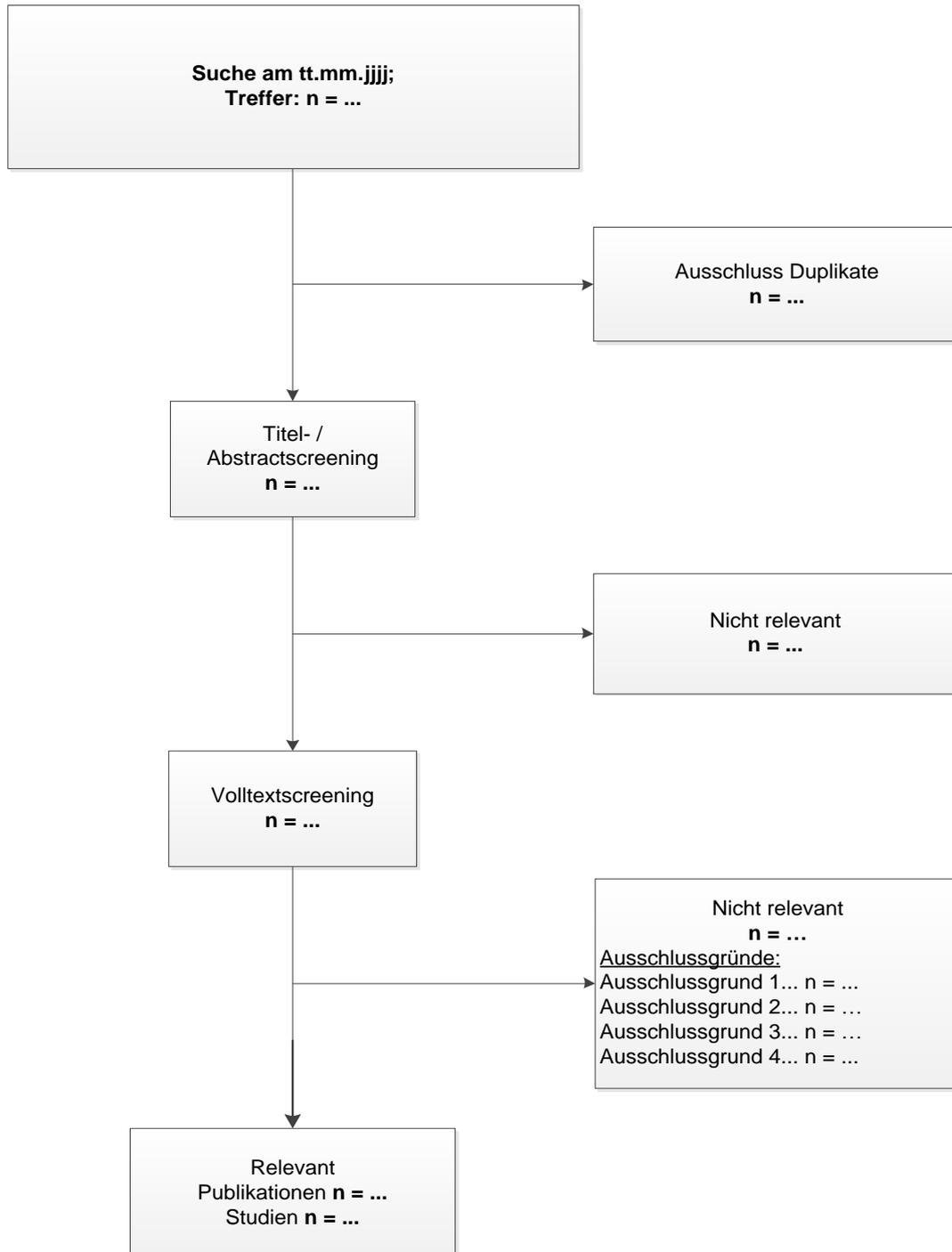
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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 30.03.2023 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane unter Verwendung der in Anhang 4-A dargestellten Suchstrategie durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 280 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten wurden die Titel und Abstracts der Publikationen anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-4) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Anschließend wurden 22 potenziell relevante Publikationen im Volltext gesichtet und ebenfalls anhand der Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert (siehe Anhang 4-C). In Abbildung 1 ist die Auswertung in Form eines Flussdiagramms zusammengefasst. Es konnte die pädiatrische Zulassungsstudie P11-06 (Clinicaltrials.gov 2015a; EU-CTR 2016b; Dauvilliers et al. 2023) als für die Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert werden.

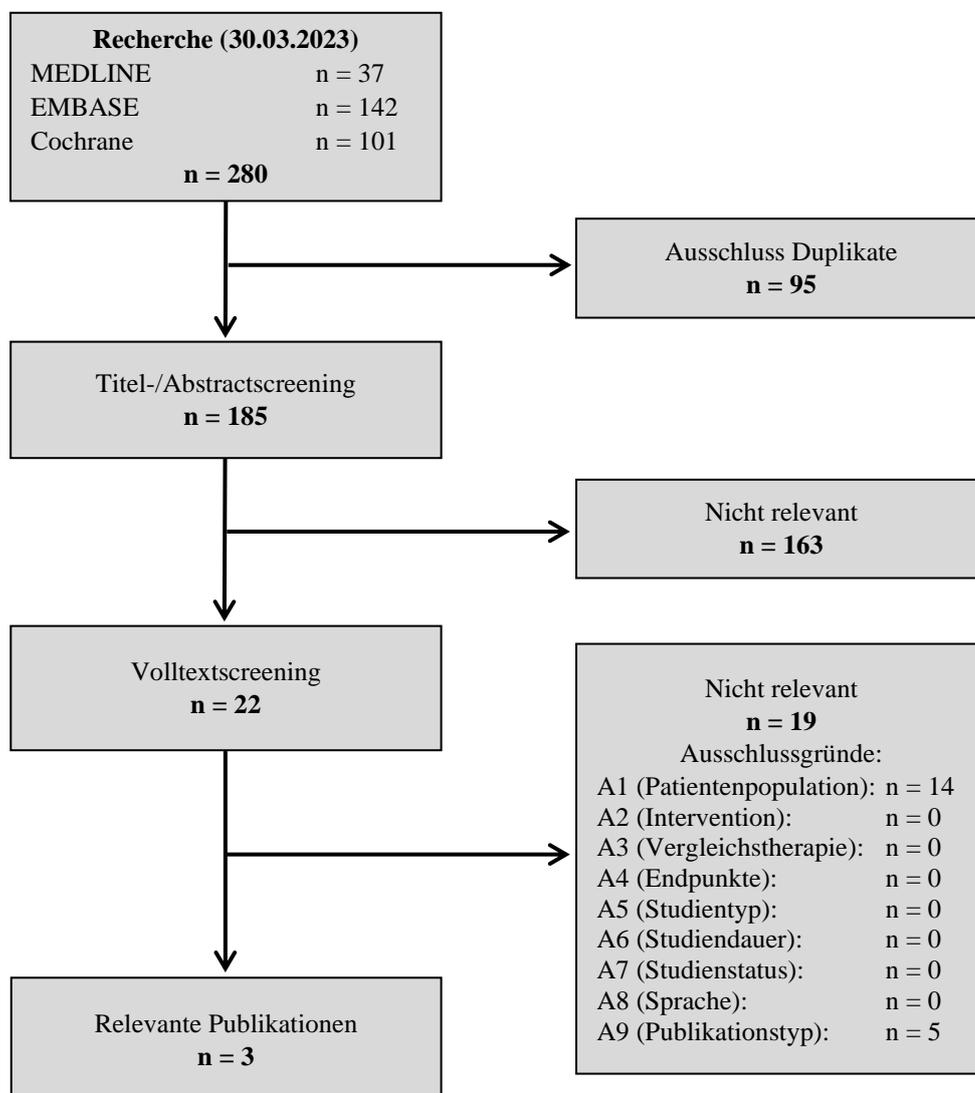


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-5) 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. Insgesamt wurden 78 Treffer erzielt. Nach Entfernung der Duplikate wurden die verbleibenden 34 Studien anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2 Tabelle 4-4) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-D aufgeführt. Es konnte die pädiatrische Zulassungsstudie P11-06 als für die Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert werden, für die in jedem der drei Studienregister jeweils ein Eintrag gefunden wurde (Tabelle 4-7).

Tabelle 4-7: 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)
P11-06	<u>clinicaltrials.gov:</u> NCT02611687 (Clinicaltrials.gov 2015b) <u>EU-CTR:</u> 2013-001506-29 (EU-CTR 2016a) <u>WHO-ICTRP:</u> NCT02611687 (WHO-ICTRP 2015)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 Studienregister/Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO-ICTRP am 30.03.2023 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 4-5) 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 4-8: 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 4-8 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 4-8 bildet den Stand der Suche auf der Internetseite des G-BA am 30.03.2023 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 4-9: 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						
P11-06	ja	ja	nein	ja (Bioprojet Pharma 2022)	ja (Clinicaltrials.gov 2015b; EU-CTR 2016a; WHO-ICTRP 2015)	ja (Clinicaltrials.gov 2015a; EU-CTR 2016b; Dauvilliers <i>et al.</i> 2023)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. 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 4-10: 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
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate 1. Datenschnitt: 1.7.2015 (z. B. geplante Interimsanalyse) 2. Datenschnitt: 1.1.2016 (z. B. Anforderung EMA, ungeplant)	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				

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.

Nicht zutreffend. Pitolisant ist zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie als „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des

Europäischen Parlaments und Rats anerkannt. Gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Unterlagen, die im Rahmen eines Dossiers zur Nutzenbewertung einzureichen sind, müssen damit für Pitolisant in Modul 4 nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 ausgefüllt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021).

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 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend. Pitolisant ist zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie als „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rats anerkannt. Gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Unterlagen, die im Rahmen eines Dossiers zur Nutzenbewertung einzureichen sind, müssen damit für Pitolisant in Modul 4 nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 ausgefüllt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021).

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 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – 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]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-16: 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend. Pitolisant ist zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie als „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rats anerkannt. Gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Unterlagen, die im Rahmen eines Dossiers zur Nutzenbewertung einzureichen sind, müssen damit für Pitolisant in Modul 4 nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 ausgefüllt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021).

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 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend. Pitolisant ist zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie als „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rats anerkannt. Gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Unterlagen, die im Rahmen eines Dossiers zur Nutzenbewertung einzureichen sind, müssen

damit für Pitolisant in Modul 4 nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 ausgefüllt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021).

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend

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 0.¹⁶

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.

¹⁶ unbesetzt

- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z. B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z. B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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 4-18 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 4-19 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 4-19: 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. Pitolisant ist zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie als „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rats anerkannt. Gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Unterlagen, die im Rahmen eines Dossiers zur Nutzenbewertung einzureichen sind, müssen

damit für Pitolisant in Modul 4 nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 ausgefüllt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021).

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 4-20: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verfügbare Quellen
P11-06	Klinischer Studienbericht: Bioprojet Pharma 2022 Registereinträge: Clinicaltrials.gov 2015b; EU-CTR 2016a; WHO-ICTRP 2015 Publikation und sonstige Quellen: Clinicaltrials.gov 2015a; Dauvilliers <i>et al.</i> 2023; EU-CTR 2016b

Referenzliste zu Tabelle 4-20

1. Bioprojet Pharma (2022). Double-blind, multicenter, 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. Clinical study report for part 1 double-blind period.
2. Clinicaltrials.gov (2015a). Efficacy and Safety of Pitolisant in Pediatric Narcoleptic Patients With or Without Cataplexy, Double-blind Study Followed by a Prolonged Open-label Period. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02611687> [Zugriffsdatum: 30.03.2023].
3. Clinicaltrials.gov (2015b). Efficacy and Safety of Pitolisant in Pediatric Narcoleptic Patients With or Without Cataplexy, Double-blind Study Followed by a Prolonged Open-label Period. Verfügbar unter: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01553893/full> [Zugriffsdatum: 30.03.2023].
4. Dauvilliers Y, Lecendreux M, Lammers GJ, Franco P, Poluektov M, Causse C, Lecomte I, Lecomte JM, Lehert P, Schwartz JC, et al. (2023). Safety and efficacy of pitolisant in children aged 6 years or older with narcolepsy with or without cataplexy: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 22, 303-311.
5. EU-CTR (2016a). 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. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001506-29 [Zugriffsdatum: 30.03.2023].

6. EU-CTR (2016b). Study to evaluate the efficacy in reducing residual Excessive Daytime Sleepiness (EDS) and the number of cataplectic episodes (for patients with cataplexy) of BF2.649 (pitolisant) in narcoleptic children from 6 to less than 18 years. Verfügbar unter: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01884286/full>

[Zugriffsdatum: 30.03.2023].

7. WHO-ICTRP (2015). Efficacy and Safety of Pitolisant in Pediatric Narcoleptic Patients With or Without Cataplexy, Double-blind Study Followed by a Prolonged Open-label Period. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02611687>

[Zugriffsdatum: 30.03.2023].

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*

Nicht zutreffend

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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 0.**

Nicht zutreffend

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 0)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und

stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.2 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 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

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 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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.

4.3.2.3.2 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.

Nicht zutreffend. Pitolisant ist zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie als „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rats anerkannt. Gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Unterlagen, die im Rahmen eines Dossiers zur Nutzenbewertung einzureichen sind, müssen damit für Pitolisant in Modul 4 nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 ausgefüllt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021).

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.

Pitolisant zur Deckung des therapeutischen Bedarfs bei Kindern mit Narkolepsie

Bei der Narkolepsie handelt es sich um eine seltene, neurologische und chronische Erkrankung, die Kinder und Erwachsene betrifft. Das Leitsymptom aller Narkolepsien ist eine chronische, schwerste Tagesschläfrigkeit (EDS, Excessive Daytime Sleepiness), die sich meist auch als erstes Krankheitssymptom manifestiert. Zusätzlich treten bei 60 bis 75 % der Kinder

Kataplexien auf, die als spezifisches Symptom der Narkolepsie gelten (Blackwell *et al.* 2022). Narkolepsien mit Kataplexien werden als Narkolepsie-Typ 1 (NT1) klassifiziert, Narkolepsien ohne Kataplexien als Narkolepsie-Typ 2 (NT2) (Blackwell *et al.* 2022, Hanin *et al.* 2021). Beide Leitsymptome führen in der Regel zu erheblichen psychosozialen Konsequenzen und beeinflussen die Lebensqualität der Betroffenen enorm (Blackwell *et al.* 2022, Plazzi *et al.* 2018a).

Das mittlere Diagnosealter einer Narkolepsie bei Kindern beträgt 13,6 Jahre, wobei die ersten Symptome bereits bei einem mittleren Alter von 11,8 Jahren auftreten (Oberle *et al.* 2015). Das Auftreten erster Symptome führt dementsprechend in der Regel nicht unmittelbar zu einer Diagnosestellung. Vor allem bei Kindern ist es schwer, die EDS vom erhöhten Schlafbedürfnis während der kindlichen Entwicklung zu differenzieren. Zusätzlich können Kinder die Symptome meist nur bedingt kommunizieren und einordnen, weshalb insbesondere in dieser Population die Diagnosestellung erheblich erschwert wird (Plazzi *et al.* 2018a).

Die Ursachen für das Auftreten einer Narkolepsie sind noch nicht vollständig bekannt (Plazzi *et al.* 2018a). Die NT1 wird auf ein Defizit des exzitatorischen Neuro-Peptidhormons Hypocretin-1 durch einen Untergang hypocretinerger Neurone zurückgeführt. Für die NT2 sind die pathophysiologischen Mechanismen noch weitgehend unbekannt. In der Literatur wird eine NT2 auch teilweise als prodromale Form einer NT1 beschrieben (Pizza *et al.* 2014; Lopez *et al.* 2017).

Das Ziel der Therapie einer Narkolepsie ist immer die Behandlung der Symptome. Kurative Ansätze stehen momentan nicht zur Verfügung. Derzeit sind in Deutschland im pädiatrischen Bereich lediglich zwei medikamentöse Therapieoptionen zugelassen: Methylphenidat (ab 6 Jahren; zur Behandlung einer Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie) als Tablette und Natriumoxybat (ab 7 Jahren; zur Behandlung einer Narkolepsie mit Kataplexie) als Saft. Beide Arzneimittel unterliegen in Deutschland der Betäubungsmittel-Verordnung und weisen ein erhöhtes Missbrauchs- und Suchtpotential auf (Novartis Pharma 2018; UCB 2021). Während Methylphenidat lediglich einen Einfluss auf die EDS hat, kann Natriumoxybat sowohl EDS als auch Kataplexien positiv beeinflussen. Methylphenidat wird als Tablette vorzugsweise am Morgen eingenommen, Natriumoxybat-Saft muss dagegen zweimal pro Nacht angewendet werden (direkt vor dem Zubettgehen und 2,5 bis 4 Stunden danach). Die korrekte Anwendung von Natriumoxybat stellt somit eine größere Herausforderung für die Patienten dar.

Pitolisant ist bereits seit 2016 in Deutschland zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie bei Erwachsenen (d.h. Patienten ab 18 Jahren) zugelassen. Im Anwendungsgebiet zur Behandlung von Erwachsenen mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie ist Pitolisant bereits vom G-BA bewertet worden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2017). Pitolisant hat sich seitdem im deutschen Versorgungskontext etabliert. Auch in der europäischen Leitlinie aus dem Jahr 2021 ist es als wichtige Therapieoptionen für beide Narkolepsie-Typen aufgeführt (Bassetti *et al.* 2021). Durch die Erweiterung der Zulassung auf die Altersgruppe 6 bis 17 Jahren bereichert Pitolisant die wenigen Behandlungsmöglichkeiten für Kinder und Jugendliche mit Narkolepsie. Pitolisant kann dabei beide Leitsymptome signifikant reduzieren und unterliegt im Gegensatz zu den derzeit verfügbaren Therapieoptionen für Kinder nicht der Betäubungsmittel-

Verordnung. Durch seine einfache Einnahme als Tablette am Morgen ist zudem das Risiko für Anwendungsfehler sehr gering (Bioprojet Pharma 2023). Obwohl es bisher nur für die Therapie bei Erwachsenen zugelassen war, hat Pitolisant bereits Einzug in die europäische Leitlinien-Empfehlungen für Kinder gefunden (Bassetti *et al.* 2021). Dies und die Zulassung als Orphan-Drug unterstreichen den hohen therapeutischen Bedarf.

Ergebnisse der pädiatrischen Studie P11-06

Die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Pitolisant für die Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie bei Jugendlichen und Kindern ab 6 bis 17 Jahren wurde in der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie P11-06 untersucht (Bioprojet Pharma 2022).

Die Studie P11-06 umfasst einen 28-tägigen Screening-Zeitraum gefolgt von einem 8-wöchigen doppelblinden Behandlungszeitraum und einer einwöchigen einzelblinden Auswaschungsphase. Anschließend konnten die Patienten die Behandlung mit Pitolisant in einer Open-Label-Phase fortsetzen.

In die pädiatrische Studie P11-06 wurden weibliche und männliche Kinder ab 6 bis 17 Jahre mit einer Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie eingeschlossen. Die Narkolepsie-Diagnose musste basierend auf den Kriterien der International Classification of Sleep Disorders – Version 3 (ICSD-3) gestellt worden sein. Weitere Einschlusskriterien waren:

- Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS)-Score von ≥ 15 zu Baseline
- Keine Einnahme von nicht-zugelassenen Arzneimitteln, insbesondere Psychostimulanzien, ab dem Zeitpunkt der Screening-Visite

Zu den Ausschlusskriterien gehörten:

- Patienten mit anderen Erkrankungen, die als Hauptursache für die EDS in Frage kommen z. B. schlafbezogene Atmungsstörungen, definiert durch einen Schlafapnoe-Index ≥ 5 pro Stunde oder/und eine Apnoe/Hypopnoe-Index ≥ 10 pro Stunde, chronischer Schlafentzug, zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen oder andere medizinisch oder neurologische Ursache, die für die mit EDS verbundenen Narkolepsie-Symptome verantwortlich sein könnten
- Kataplektische Patienten, die mit Antikataplektika (Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, Natriumoxybat) behandelt wurden und die zum Zeitpunkt des Einschlusses nicht seit mindestens 4 Wochen unter einer stabilen Behandlung standen
- Patienten, die wegen Kataplexien oder einer anderen Pathologie mit trizyklischen Antidepressiva (Clomipramin, Imipramin, Mirtazapin, Desmethylimipramin, Protriptylin) behandelt wurden, da diese Histamin-H1-Rezeptor-Antagonisten-Aktivität aufweisen

- Patienten mit einer schweren Depression ($CDI \geq 16$) oder Suizidgefährdung (C-SSRS)
- Patienten mit psychiatrischen und neurologischen Störungen wie mittelschwere oder schwere Psychosen oder Demenz, Depressionen, Anfallsleiden in der Vorgeschichte oder andere Probleme, die nach Ansicht des Prüfers die Teilnahme des Patienten an der Studie und deren Durchführung unmöglich gemacht hätten oder die eine zuverlässige Darstellung der subjektiven Symptome entgegenstehen.

Die Studie wurde in 11 Zentren in 5 europäischen Ländern (Frankreich, Finnland, Italien, Niederlande, Russland) durchgeführt. Es wurden 110 Kinder in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 randomisiert (Pitolisant: $n = 72$, Placebo: $n = 38$). Die Patienten begannen die Behandlung mit Pitolisant oder Placebo mit einer Dosistitration in den ersten 4 Wochen und einer anschließenden Phase mit stabiler Dosierung, wobei eine Reduktion der Dosis aus Gründen der Verträglichkeit zu jedem Zeitpunkt möglich war. Das Dosierungsschema während der 8-wöchigen Doppelblindphase setzte sich dementsprechend folgendermaßen zusammen:

- Woche 1: 5 mg Pitolisant oder Placebo
- Woche 2: 10 mg Pitolisant oder Placebo
- Woche 3: Wahl der Dosis je nach Beurteilung des Prüfarztes anhand Wirksamkeit und Verträglichkeit; erlaubt waren 5 mg, 10 mg oder 20 mg Pitolisant oder Placebo
- Woche 4: Wahl der Dosis je nach Beurteilung des Prüfers anhand Wirksamkeit und Verträglichkeit; erlaubt waren 5 mg, 10 mg, 20 mg oder 40 mg (Patienten mussten mindestens 40 kg wiegen) Pitolisant oder Placebo
- Ab Woche 5: Eine Erhöhung der Dosis war nicht erlaubt, jedoch war eine Reduktion der Dosis je nach Beurteilung des Prüfarztes anhand der Verträglichkeit möglich; erlaubt waren 5 mg, 10 mg, 20 mg oder 40 mg (Patienten mussten mindestens 40 kg wiegen) Pitolisant oder Placebo.

Nach der 8-wöchigen Doppelblind-Phase erhielten alle Patienten eine Placebo-Kontrolle für eine einwöchige, einfachblinde Auswaschphase.

Das mittlere Alter der Patienten betrug in der Pitolisant-Gruppe 13,0 Jahre und in der Placebo-Gruppe 12,5 Jahre (Spanne jeweils 6 – 17 Jahre). Die Verteilung der Geschlechter war in der Pitolisant-Gruppe nahezu ausgeglichen, während in der Placebo-Gruppe mehr männliche Kinder eingeschlossen wurden (Pitolisant männlich: 51,4 %; Placebo männlich: 63,2 %). Beide Gruppen waren hinsichtlich des Body-Mass-Index (BMI; Pitolisant: Median 23 kg/m^2 , Spanne 15 – 45 kg/m^2 ; Placebo: Median 22 kg/m^2 , Spanne 15 – 41 kg/m^2) vergleichbar.

In beiden Gruppen wurden jeweils mehr Patienten mit einer NT1 als mit einer NT2 eingeschlossen (Pitolisant-Gruppe NT1: 84,7 %; Placebo-Gruppe NT1: 76,3 %). Die meisten Patienten erhielten nach Ende des eskalierenden Dosisschemas eine Dosis von 40 mg Pitolisant

(59,2 %; 20 mg: 23,9 %, 10 mg: 15,5 %; 5 mg: 1,4 %), wobei 82,2 % der Patienten das für die Höchstdosis notwendige Körpergewicht von mindestens 40 kg erreichten.

Die wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse der pädiatrischen Studie P11-06 sind in Tabelle: 4-32 dargestellt. Zur Bestimmung der Wirksamkeit von Pitolisant wurde als primärer Endpunkt die Veränderung des Ullanlinna Narcolepsy Scale (UNS) Scores (Intensität und Häufigkeit von Narkolepsiesymptomen) im Vergleich zur Baseline erhoben. Mit Pitolisant erreichten die Patienten eine signifikant stärkere Verbesserung des UNS-Scores als mit Placebo.

Als sekundäre Endpunkte wurden darüber hinaus die Veränderung des Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS) Scores und des Maintenance of Wakefulness Tests (MWT) gegenüber Baseline erhoben. In der Pitolisant-Gruppe konnte im Vergleich zu Placebo sowohl eine signifikante stärkere Verbesserung des PDSS als auch des MWT erzielt werden. Somit konnte Pitolisant gegenüber Placebo die EDS in einem relevanten Ausmaß verbessern. Bei Patienten mit Kataplexien wurde zudem die Änderung der wöchentlichen Kataplexie-Raten gemäß Schlaftagebuch sowie die Veränderung des UNS-Cataplexy-Subscores durch den Einfluss von Pitolisant erfasst, wobei bezüglich des UNS-Cataplexy-Subscores eine signifikante stärkere Verbesserung durch Pitolisant erzielt werden konnte und sich bei der Änderung der wöchentlichen Kataplexie-Raten ein numerischer Vorteil für Pitolisant gegenüber Placebo zeigte.

Tabelle: 4-32: Wirksamkeitsergebnisse für den doppelblinden Behandlungszeitraum der pädiatrischen Studie P11-06

Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie					
Wirksamkeitsendpunkt	Pitolisant (N = 72)	Placebo (N = 38)	Pitolisant vs. Placebo		
	LS-MW (SE)	LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI]	p- Wert	SMD [95%-KI]
UNS-Gesamtscore zur Beurteilung der Häufigkeit von Narkolepsie-Symptomen (EDS und Kataplexien) <i>Veränderung gegenüber Baseline</i>	-6,29 (1,14)	-2,60 (1,35)	-3,69 [-6,38; -0,99]	0,0073	-0,53 [-0,93; -0,13]
PDSS-Gesamtscore zur Beurteilung der EDS <i>Veränderung gegenüber Baseline</i>	-5,53 (0,66)	-2,11 (0,89)	-3,41 [-5,52; -1,31]	0,0015	-0,63 [-1,03; -0,23]

Maintenance of Wakefulness Test zur Beurteilung der EDS <i>Zeit bis Schlafbeginn</i>	HR [95-%-KI]			p-Wert	
	0,748 [0,616; 0,903]			0,004	
Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit Kataplexie					
Wirksamkeitsendpunkt	Pitolisant (N = 61)	Placebo (N = 29)	Pitolisant vs. Placebo		
UNS-Kataplexie-Subscore <i>Veränderung gegenüber Baseline</i>	LS-MW (SE)	LS-MW (SE)	LS-MWD [95-%-KI]	p-Wert	SMD [95-%-KI]
	-2,88 (0,44)	-1,12 (0,64)	-1,77 [-3,29; -0,24]	0,0229	-0,51 [-0,96; -0,06]
Schlaftagebuch: Wöchentliche Kataplexie-Rate <i>letzte Woche des Behandlungszeitraums</i>	LS-MW (SE)	LS-MW (SE)	Ratenverhältnis [95-%-KI] (gegenüber Baseline adjustiert)	p-Wert	
	2,14 (0,27)	5,05 (0,37)	0,42 [0,18; 1,01]	0,0540	
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.					
EDS: Excessive Daytime Sleepiness (Schwerste Tagesschläfrigkeit); HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate (Least-Squares) Mittelwert-Differenz; PDSS: Pediatric Daytime Sleepiness Scale; SMD: Standardisierte mittlere Differenz; SE: Standardfehler; UNS: Ullanlinna Narcolepsy Scale					

Während der pädiatrischen Studie P11-06 traten im doppelblinden Behandlungszeitraum keine unerwünschten Ereignisse auf, die zum Tode führten. Ebenfalls konnten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse oder Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen beobachtet werden. Tabelle 4-33 gibt einen Überblick zu den Sicherheitsdaten.

Tabelle 4-33: Sicherheitsergebnisse für den doppelblinden Behandlungszeitraum der pädiatrischen Studie P11-06

Sicherheitsendpunkt	Pitolisant n/N (%)	Placebo n/N (%)
Anzahl (Anteil) Patienten mit mind. 1 UE	22/73 (30,1)	13/37 (35,1)
Anzahl (Anteil) Patienten mit mind. 1 schweren UE	2/73 (2,8)	0/37
Anzahl (Anteil) Patienten mit schwerwiegenden UE	0/73	0/37
Anzahl (Anteil) Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten	0/73	0/37
Anzahl (Anteil) Patienten mit UE mit Todesfolge	0/73	0/37
Anzahl (Anteil) Patienten mit UE von speziellem Interesse – Insomnie	5/73 (6,8)	1/37 (2,7)
Anzahl (Anteil) Patienten mit UE von speziellem Interesse – Angst	1/73 (1,4)	1/37 (2,7)
Anzahl (Anteil) Patienten mit UE von speziellem Interesse – Dyspepsie	1/73 (1,4)	0/37
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation.		
UE: unerwünschtes Ereignis		

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der pädiatrischen Studie P11-06, dass sich mit Pitolisant die beiden Leitsymptome einer Narkolepsie – EDS und Kataplexien – auch bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren signifikant reduzieren lassen. Zeitgleich wurde Pitolisant als aktive Therapie während der pädiatrischen Studie gut vertragen. Das Sicherheitsprofil von Pitolisant ist bei Kindern mit Narkolepsie mit Placebo vergleichbar und ähnelt dem bei Erwachsenen. Es ist bekannt und gut handhabbar.

Schlussfolgerungen zum Ausmaß des medizinischen und therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens

EDS und Kataplexien, die beiden Leitsymptome der Narkolepsie, beeinflussen die Lebensqualität der Betroffenen enorm und können zu erheblichen psychosozialen Konsequenzen führen. In Deutschland führt die Diagnose einer Narkolepsie deshalb je nach Schwere der Erkrankung zu einem Grad der Behinderung zwischen 50 und 80 (Bundesministerium für Arbeit und Soziales 2020). Im Kindesalter führt eine Narkolepsie nicht selten zu erheblichen Entwicklungsstörungen. Hinzukommen können weitere Komorbiditäten, vor allem im psychiatrischen Bereich. Dazu gehören Angststörungen, Depressionen oder

bipolaren Störungen (Plazzi *et al.* 2018a; Thorpy und Hiller 2017) sowie häufig auch ein Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivität-Syndrom als Kompensationsreaktion auf die Narkolepsie-Symptomatik (Thorpy und Hiller 2017).

Im pädiatrischen Bereich stehen derzeit mit den beiden zugelassenen Wirkstoffen Methylphenidat und Natriumoxybat nur unzureichende Therapiemöglichkeiten für die Behandlung einer Narkolepsie zur Verfügung. Insbesondere fehlte es bisher an Arzneimitteln mit einem günstigen Sicherheitsprofil, da beide bisher verfügbaren Wirkstoffe ein erhöhtes Missbrauchs- und Suchtpotential aufweisen und in Deutschland der Betäubungsmittel-Verordnung unterliegen.

Mit Pitolisant, das bereits seit 2016 zur Behandlung einer Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie bei Erwachsenen in Deutschland zugelassen ist, steht jetzt auch für Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie eine wirksame und sichere Therapieoption ohne erhöhtes Missbrauchs- und Suchtpotential zur Verfügung. Durch seine einfache Einnahme als Tablette am Morgen ist zudem das Risiko für Anwendungsfehler sehr gering. Da Pitolisant in diesem Anwendungsgebiet als „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rats anerkannt ist (European Medicines Agency 2023), gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt.

Die pädiatrische Studie P11-06 ist die bestverfügbare Evidenz für die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pitolisant. Hervorzuheben ist, dass es sich dabei trotz der vulnerablen Patientenpopulation und der Seltenheit der Erkrankung um eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie handelt. Die Studie P11-06 entspricht der Evidenzstufe I b (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 VerfO; Gemeinsamer Bundesausschuss 2022). Die dargestellten Endpunkte sind patientenrelevant, da sie der Erhebung der Leitsymptome der Narkolepsie und der Erfassung von Nebenwirkungen dienen, und wurden standardisiert und verblindet erhoben. Die Aussagekraft der Studie ist als hoch einzuschätzen, sodass die Aussagesicherheit eines Hinweises beansprucht wird. Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Studie P11-06 in Europa durchgeführt wurde. Die Studie P11-06 wird von der EMA gemäß der Zulassung von Pitolisant für die Behandlung von Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren als angemessen und adäquat betrachtet, um Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet zu generieren.

Pitolisant ist das erste für Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren zugelassene Arzneimittel, das beide Leitsymptome der Narkolepsie therapieren kann ohne dabei ein erhöhtes Sucht- oder Missbrauchspotential aufzuweisen. Wirksamkeit und Sicherheit in der pädiatrischen Population konnten in der qualitativ hochwertigen prospektiven klinischen Studie P11-06 gezeigt werden. Im Gegensatz dazu stehen für die bisherige Therapieoption Methylphenidat keine Daten aus einer randomisierten kontrollierten Studie (Bassetti *et al.* 2021) und für Natriumoxybat nur Daten aus einer Studie im Randomised-Withdrawal-Design mit einem lediglich 2-wöchigen doppelblinden, randomisierten kontrollierten Behandlungszeitraum (Plazzi *et al.* 2018b) zur Verfügung.

Mit Pitolisant wurde eine signifikante Abschwächung schwerwiegender Narkolepsie-Symptome erreicht. Insbesondere für die EDS, als Leitsymptom aller Narkolepsien, hatte Pitolisant einen relevanten Behandlungseffekt. Die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte zeigen eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung. Unter Pitolisant beobachtete Nebenwirkungen waren fast ausschließlich von leichter bis moderater Intensität und werden als gut kontrollierbar eingestuft. Insgesamt ist das Nebenwirkungsprofil von Pitolisant mit Placebo vergleichbar. Medizinischer Nutzen und Zusatznutzen werden durch das Nebenwirkungsprofil von Pitolisant nicht maßgeblich eingeschränkt. Zudem können die mit den bisherigen Therapieoptionen verbundenen Sicherheitsbedenken hinsichtlich Sucht- und Missbrauchspotential mit Pitolisant vermieden werden. In der Gesamtschau wird für Pitolisant für die Behandlung von Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie ein **Hinweis für einen mindestens geringen 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 4-34: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren	Mindestens gering

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

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 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). 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 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf

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.

den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bassetti CLA, Kallweit U, Vignatelli L, Plazzi G, Lecendreux M, Baldin E, Dolenc-Groselj L, Jennum P, Khatami R, Manconi M, et al. (2021). European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. *J Sleep Res* 30, e13387.
2. Bioprojet Pharma (2022). Double-blind, multicenter, 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. Clinical study report for part 1 double-blind period.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

3. Bioprojet Pharma (2023). Fachinformation - Wakix 4,5 mg / 18 mg Filmtabletten. Stand: März 2023.
4. Blackwell JE, Kingshott RN, Weighall A, Elphick HE und Nash H (2022). Paediatric narcolepsy: a review of diagnosis and management. *Arch Dis Child* 107, 7-11.
5. Bundesministerium für Arbeit und Soziales (2020). Versorgungsmedizin-Verordnung (VersMedV) - Versorgungsmedizinische Grundsätze. Verfügbar unter: https://www.bmas.de/SharedDocs/Downloads/DE/Publikationen/k710-versorgungsmed-verordnung.pdf?__blob=publicationFile&v=1 [Zugriffsdatum: 06.02.2023].
6. Clinicaltrials.gov (2015a). Efficacy and Safety of Pitolisant in Pediatric Narcoleptic Patients With or Without Cataplexy, Double-blind Study Followed by a Prolonged Open-label Period. Verfügbar unter: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01553893/full> [Zugriffsdatum: 30.03.2023].
7. Clinicaltrials.gov (2015b). Efficacy and Safety of Pitolisant in Pediatric Narcoleptic Patients With or Without Cataplexy, Double-blind Study Followed by a Prolonged Open-label Period. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02611687> [Zugriffsdatum: 30.03.2023].
8. Dauvilliers Y, Lecendreux M, Lammers GJ, Franco P, Poluektov M, Causse C, Lecomte I, Lecomte JM, Lehert P, Schwartz JC, et al. (2023). Safety and efficacy of pitolisant in children aged 6 years or older with narcolepsy with or without cataplexy: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 22, 303-311.
9. EU-CTR (2016a). 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. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001506-29 [Zugriffsdatum: 30.03.2023].
10. EU-CTR (2016b). Study to evaluate the efficacy in reducing residual Excessive Daytime Sleepiness (EDS) and the number of cataplectic episodes (for patients with cataplexy) of BF2.649 (pitolisant) in narcoleptic children from 6 to less than 18 years. Verfügbar unter: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01884286/full> [Zugriffsdatum: 30.03.2023].
11. European Medicines Agency (2023). European Public Assessment Report Wakix.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pitolisant. Vom 19. Januar 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2838/2017-01-19_AM-RL-XII_Pitolisant_D-250_BAnz.pdf [Zugriffsdatum: 06.02.2023].
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (2021). Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 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_An2_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf [Zugriffsdatum: 06.02.2023].
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (2022). 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 18. März 2022 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 24.06.2022 B2 in Kraft getreten am 25. Juni 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3007/VerfO_2022-08-18_iK_2022-12-15.pdf [Zugriffsdatum: 06.02.2023].

15. Hanin C, Arnulf I, Maranci JB, Lecendreux M, Levinson DF, Cohen D und Laurent-Levinson C (2021). Narcolepsy and psychosis: A systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 144, 28-41.
16. Lopez R, Barateau L, Evangelista E, Chenini S, Robert P, Jaussent I und Dauvilliers Y (2017). Temporal Changes in the Cerebrospinal Fluid Level of Hypocretin-1 and Histamine in Narcolepsy. *Sleep* 40.
17. Novartis Pharma (2018). Fachinformation - Ritalin® 10 mg Film Tabletten. Stand: Oktober 2018. Verfügbar unter: https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/89048.pdf [Zugriffsdatum: 06.02.2023].
18. Oberle D, Drechsel-Bauerle U, Schmidtman I, Mayer G und Keller-Stanislawski B (2015). Incidence of Narcolepsy in Germany. *Sleep* 38, 1619-1628.
19. Pizza F, Vandi S, Liguori R, Parchi P, Avoni P, Mignot E und Plazzi G (2014). Primary progressive narcolepsy type 1: the other side of the coin. *Neurology* 83, 2189-2190.
20. Plazzi G, Clawges HM und Owens JA (2018a). Clinical Characteristics and Burden of Illness in Pediatric Patients with Narcolepsy. *Pediatr Neurol* 85, 21-32.
21. Plazzi G, Ruoff C, Lecendreux M, Dauvilliers Y, Rosen CL, Black J, Parvataneni R, Guinta D, Wang YG, Mignot E (2018b). Treatment of paediatric narcolepsy with sodium oxybate: a double-blind, placebo-controlled, randomised-withdrawal multicentre study and open-label investigation. *Lancet Child Adolesc Health* 2, 483-494.
22. Thorpy MJ und Hiller G (2017). The Medical and Economic Burden of Narcolepsy: Implications for Managed Care. *Am Health Drug Benefits* 10, 233-241.
23. UCB (2021). Fachinformation - Xyrem® 500 mg/ml Lösung zum Einnehmen. Stand: September 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013032> [Zugriffsdatum: 06.02.2023].
24. WHO-ICTRP (2015). Efficacy and Safety of Pitolisant in Pediatric Narcoleptic Patients With or Without Cataplexy, Double-blind Study Followed by a Prolonged Open-label Period. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02611687> [Zugriffsdatum: 30.03.2023].
25. 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.

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 30.03.2023	
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	188
#2	BF-2.649 OR BF2.649 OR BF-2649 OR BF2694	194
#3	HBS-101	1
#4	N07XX11 OR 362665-56-3 OR 4BC83L4PIY	74
#5	wakix OR ozawade	190
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	196
#7	randomized controlled trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract]	999.446
#8	#6 AND #7	37

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 30.03.2023	
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	562
#2	'BF-2.649' OR BF2.649 OR 'BF-2649' OR BF2649	74
#3	'HBS-101'	1
#4	N07XX11 OR '362665-56-3' OR 4BC83L4PIY	462
#5	wakix OR ozawade	66
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	579
#7	random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti	2.187.933
#8	#6 AND #7	142

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced	
Datum der Suche	Zuletzt am 30.03.2023	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	pitolisant OR tripolisant	82
#2	"BF-2.649" OR "BF2.649" OR "BF-2649" OR BF2649	33
#3	"HBS-101"	2
#4	N07XX11 OR "362665-56-3" OR 4BC83L4PIY	0
#5	wakix OR ozawade	11
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	101

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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.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	30.03.2023	
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]	31

Studienregister	EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	30.03.2023	
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/Default.aspx	
Datum der Suche	30.03.2023	
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	31

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Dokument	Ausschlussgrund
1	Benmedjahed K, Wang YG, Lambert J, Evans C, Hwang S, Black J und Johns MW (2017). Assessing sleepiness and cataplexy in children and adolescents with narcolepsy: a review of current patient-reported measures. <i>Sleep Medicine</i> 32, 143-149.	A9
2	Calik MW (2017). Update on the treatment of narcolepsy: clinical efficacy of pitolisant. <i>Nature and science of sleep</i> 9, 127-133.	A9
3	Clinicaltrials.gov (2010). Efficacy and Safety Study of BF2.649 and BF2.649 Add on Modafinil on Cataplexy in Patients With Narcolepsy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01067235 .	A1
4	Clinicaltrials.gov (2010). Efficacy and Safety Study of BF2.649 in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01067222 .	A1
5	Clinicaltrials.gov (2012). Effects of BF2.649 in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01638403 .	A1
6	Clinicaltrials.gov (2013). Patient Narcoleptic Treated With BF2.649 (Pitolisant) in add-on to Sodium Oxybate (HARMONY IV). https://clinicaltrials.gov/show/NCT01789398 .	A1
7	Clinicaltrials.gov (2013). Pitolisant to Assess Weekly Frequency of Cataplexy Attacks and EDS in Narcoleptic Patients (HARMONY CTP). https://clinicaltrials.gov/show/NCT01800045 .	A1
8	EU-CTR (2010). Assessment of the effects of BF2.649 in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019687-36-AT .	A1
9	EU-CTR (2009). Prospective, randomized, double-blind study, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of escalating doses of BF2.649 and BF2.649 add on Modafinil on cataplexy in patients with narcolepsy (HARMONY II) - Harmony II. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007845-29-DE .	A1
10	EU-CTR (2009). Prospective, randomized, double-blind study, placebo-controlled, parallel-group, multi-center trial assessing the effects of BF2.649 in treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy (HARMONY I) - Harmony I. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007866-46-DE .	A1
11	EU-CTR (2012). Study to assess the efficacy of BF2.649 in the treatment of narcoleptic patients with residual excessive daytime sleepiness. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000084-27-DE .	A1

#	Dokument	Ausschlussgrund
12	Fabara SP, Ortiz JF, Anas Sohail A, Hidalgo J, Altamimi A, Tama B und Patel UK (2021). Efficacy of Pitolisant on the Treatment of Narcolepsy: A Systematic Review. <i>Cureus</i> 13, e16095.	A9
13	Lehert P und Falissard B (2018). Multiple treatment comparison in narcolepsy: A network meta-analysis. <i>Sleep</i> 41, 1-13.	A1
14	Lehert P und Szoeko C (2020). Comparison of modafinil and pitolisant in narcolepsy: A non-inferiority metaanalytical approach. <i>Drugs in Context</i> 9, 1-13.	A1
15	Li S und Yang J (2020). Pitolisant for treating patients with narcolepsy. <i>Expert Review of Clinical Pharmacology</i> 13, 79-84.	A9
16	Romigi A, Vitrani G, Giudice TL, Centonze D und Franco V (2018). Profile of pitolisant in the management of narcolepsy: Design, development, and place in therapy. <i>Drug Design, Development and Therapy</i> 12, 2665-2675.	A9
17	van der Heide A, van Schie MK, Lammers GJ, Dauvilliers Y, Arnulf I, Mayer G, Bassetti CL, Ding CL, Lehert P, van Dijk JG (2015). Comparing Treatment Effect Measurements in Narcolepsy: the Sustained Attention to Response Task, Epworth Sleepiness Scale and Maintenance of Wakefulness Test. <i>Sleep</i> 38, 1051-1058.	A1
18	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. <i>Pharmacological Research</i> 167:105522.	A1
19	Watson NF, Davis CW, Zarycranski D, Vaughn B, Dayno JM, Dauvilliers Y und Schwartz JC (2021). Time to Onset of Response to Pitolisant for the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness and Cataplexy in Patients With Narcolepsy: an Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials. <i>CNS drugs</i> 35, 1303-1315.	A1

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1	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	A1
2	NCT02800083	A Trial Evaluating Pitolisant (BF2.649) in Alcohol Use Disorder Treatment https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02800083	A1
3	NCT02739568	Pitolisant (BF2.649) in the Treatment of EDS in Patients With OSA https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02739568	A1
4	NCT03152123	Determination the Abuse Potential of Pitolisant in Healthy, Non-Dependent Recreational Stimulant Users https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03152123	A1
5	NCT01789398	Patient Narcoleptic Treated With BF2.649 (Pitolisant) in add-on to Sodium Oxybate (HARMONY IV) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01789398	A1
6	NCT05156047	A Phase 3 Study to Assess the Safety and Efficacy of Pitolisant in Adult Patients With Idiopathic Hypersomnia https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05156047	A1
7	NCT01638403	Effects of BF2.649 in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01638403	A1
8	NCT01619033	Pharmacokinetics of BF2.649 in Renal Impairment https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619033	A1
9	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
10	NCT01399606	Long Term Open Label Study in Narcolepsy With BF2.649 (Pitolisant) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01399606	A1
11	NCT01066442	Efficacy and Safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness (EDS) in Parkinson's Disease https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01066442	A1
12	NCT01067235	Efficacy and Safety Study of BF2.649 and BF2.649 Add on Modafinil on Cataplexy in Patients With Narcolepsy https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01067235	A1
13	NCT01036139	Efficacy and Safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness (EDS) in Parkinson's Disease https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01036139	A1
14	NCT01072968	BF2.649 in Patients With OSA, Still Complaining of EDS and Refusing to be Treated by CPAP. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01072968	A1
15	NCT01071876	BF2.649 in Patients With OSA and Treated by CPAP But Still Complaining of EDS https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01071876	A1
16	NCT01067222	Efficacy and Safety Study of BF2.649 in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01067222	A1
17	NCT01620554	Dose-range Finding Study of BF2.649 Effect on Patients With Obstructive Sleep Apnea (OSA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01620554	A1
18	NCT00690274	Study to Demonstrate Cognitive Enhancing Effects of BF2.649 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00690274	A1
19	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
20	NCT04596267	Pitolisant Effects on Alcohol Self-Administration in Heavy Drinkers https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04596267	A1
21	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
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

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
23	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
24	NCT02929342	Study to Assess the Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion (ADME) of [14C]-Pitolisant in Healthy Male Volunteers https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02929342	A1
25	NCT05223166	A Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pitolisant in the Treatment of EDS in Patients With OSA https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05223166	A1
26	NCT04026750	Insulin Tolerance Test Study in Patients With Type 1 Diabetes https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04026750	A1
27	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
28	NCT05458128	An Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety and Effectiveness of Pitolisant in Adult Patients With Idiopathic Hypersomnia https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/NCT05458128	A1
29	NCT05536011	WAKIX® (Pitolisant) Pregnancy Registry https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05536011	A1
30	NCT05581576	Pitolisant in Refractory Restless Legs Syndrome https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/NCT05581576	A1
EU-CTR¹			
1	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
2	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

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
3	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
4	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	A1
5	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
6	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
7	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
8	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	A5
9	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
10	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=eudract_number:2009-013885-14	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
11	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	A1
12	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
13	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
14	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 (HARMONY I) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007866-46	A1
15	2019-003008-11	An 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	A2
WHO-ICTRP¹			
1	NCT05223166	A Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pitolisant in the Treatment of EDS in Patients With OSA https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05223166	A1
2	JPRN-jRCT2071210104	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Single-center, Single and Multiple Oral Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Oral BF2.649 (pitolisant hydrochloride) in Healthy Japanese Adult Subjects https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2071210104	A1
3	NCT05156047	A Phase 3 Study to Assess the Safety and Efficacy of Pitolisant in Adult Patients With Idiopathic Hypersomnia https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05156047	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
4	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/ct2/show/study/NCT04886518	A1
5	NCT04596267	Pitolisant Effects on Alcohol Self-Administration in Heavy Drinkers https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04596267	A1
6	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/ct2/show/study/NCT04257929	A1
7	NCT04026750	Insulin Tolerance Test Study in Patients With Type 1 Diabetes https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04026750	A1
8	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/ct2/show/study/NCT03433131	A1
9	NCT03152123	Determination the Abuse Potential of Pitolisant in Healthy, Non-Dependent Recreational Stimulant Users https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03152123	A1
10	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/ct2/show/study/NCT02978651	A1
11	NCT02929342	Study to Assess the Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion (ADME) of [14C]-Pitolisant in Healthy Male Volunteers https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02929342	A1
12	EUCTR2016-000207-90-BG	A Multisite Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating Pitolisant (BF2.649) For Alcohol Use Disorder Treatment https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/EUCTR2016-000207-90-BG	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
13	NCT02800083	A Trial Evaluating Pitolisant (BF2.649) in Alcohol Use Disorder Treatment https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02800083	A1
14	NCT02739568	Pitolisant (BF2.649) in the Treatment of EDS in Patients With OSA https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02739568	A1
15	EUCTR2015-004561-85-BG	Efficacy and safety of pitolisant (BF2.649) in the treatment of excessive daytime sleepiness in patients with excessive daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea syndrome treated or not by nCPAP and still complaining of excessive daytime sleepiness https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004561-85-BG	A1
16	EUCTR2013-001505-93-IT	A study to determinate the fate of the drug pitolisant in the body of children from 6 to less than 18 years who are suffering from sleepiness and sleep during the day without or with sudden loss of muscle tone without loss of consciousness https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001505-93-IT	A5
17	EUCTR2012-003076-39-HU	NA https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003076-39-HU	A1
18	EUCTR2011-000084-27-DE	Study to assess the efficacy of BF2.649 in the treatment of narcoleptic patients with residual excessive daytime sleepiness. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000084-27-DE	A1
19	EUCTR2010-023804-28-HU	Study to assess the safety of BF2.649 (Pitolisant) in the treatment of Excessive Daytime Sleepiness in narcolepsy https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023804-28-HU	A1
20	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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017251-94-DE	A1
21	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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019413-25-FR	A1

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

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
22	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 - Harmony I bis https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019687-36-FR	A1
23	NCT01071876	BF2.649 in Patients With OSA and Treated by CPAP But Still Complaining of EDS https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01071876	A1
24	NCT01036139	Efficacy and Safety of BF2.649 in Excessive Daytime Sleepiness (EDS) in Parkinson's Disease https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01036139	A1
25	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013886-24-DE	A1
26	EUCTR2009-013885-14-FR	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013885-14-FR	A1
27	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013885-14-ES	A1
28	NCT05458128	An Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety and Effectiveness of Pitolisant in Adult Patients With Idiopathic Hypersomnia Who Completed Study HBS-101-CL-010 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05458128	A1
29	NCT05536011	WAKIX® (Pitolisant) Pregnancy Registry https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05536011	A1
30	NCT05581576	Pitolisant in Refractory Restless Legs Syndrome https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05581576	A1
¹ Ein Teil der im EU-CTR und in der WHO-ICTRP identifizierten Studien wurden auch bereits bei clinicaltrials.gov identifiziert. Insgesamt wurden 32 Studien in der Registersuche identifiziert.			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-35 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 4-35 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-35 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
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	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
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	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
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	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend

Tabelle 4-36 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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: endpunkübergreifend; 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 Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
