

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Pitolisant

**Neues Anwendungsgebiet: Narkolepsie mit oder ohne
Kataplexie bei Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren**

Datum der Veröffentlichung: 3. Juli 2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund	7
1 Fragestellung	8
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	9
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	9
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie	9
2.3 Endpunkte	15
2.3.1 Mortalität	16
2.3.2 Morbidität	16
2.3.3 Lebensqualität	29
2.3.4 Sicherheit	29
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte	32
2.4 Statistische Methoden	34
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	36
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie	38
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	38
3.2 Mortalität	40
3.3 Morbidität	40
3.4 Lebensqualität	44
3.5 Sicherheit	45
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse	48
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Pitolisant	48
4.2 Design und Methodik der Studie	48
4.3 Mortalität	50
4.4 Morbidität	50
4.5 Lebensqualität	52
4.6 Sicherheit	52
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	53
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	54
Referenzen	57
Anhang	60
Schlafstagebuch	60
Test of Everyday Attention for Children	63
Amphetamin-ähnliche Absetzreaktionen	69

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis	9
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studie P11-06.....	9
Tabelle 3:	Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie P11-06: verblindete 9-wöchige Studienphase (Datenschnitt: 15. November 2021).....	13
Tabelle 4:	Charakterisierung der Intervention der Studie P11-06	13
Tabelle 5:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie P11-06: verblindete 9- wöchige Studienphase (Datenschnitt: 15. November 2021)	15
Tabelle 6:	TEA-Ch: Übersicht der angewandten Tests in der Studie P11-06 [25]	26
Tabelle 7:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten, ergänzend dargestellten und im Anhang dargestellten Endpunkte in der Studie P11-06 während der verblindeten 9-wöchigen Studienphase (Datenschnitt: 15. November 2021).....	33
Tabelle 8:	Verzerrungspotential der Studie P11-06: verblindete 9-wöchige Studienphase (Datenschnitt: 15. November 2021).....	36
Tabelle 9:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie P11-06: verblindete 9-wöchige Studienphase (Datenschnitt: 15. November 2021)	37
Tabelle 10:	Allgemeine Angaben; Studie P11-06: verblindete 9-wöchige Studienphase (Datenschnitt: 15. November 2021).....	38
Tabelle 11:	Charakterisierung der Studienpopulation P11-06 (alle randomisierten Teilnehmenden).....	38
Tabelle 12:	UNS-Gesamtscore, Studie P11-06: doppelblinde 8-wöchige Behandlungsphase (Datenschnitt: 15. November 2021), FAS-Population	40
Tabelle 13:	PDSS-Gesamtscore, Studie P11-06: doppelblinde 8-wöchige Behandlungsphase (Datenschnitt: 15. November 2021), FAS-Population	41
Tabelle 14:	CGI-C Kataplexie Responderanalyse: Klinische Einschätzung der Verbesserung der Kataplexie-Symptomatik, Studie P11-06: doppelblinde 8-wöchige Behandlungsphase (Datenschnitt: 15. November 2021), FAS-Population	42
Tabelle 15:	Responderanalysen zu CGI-C EDS: Klinische Einschätzung der Verbesserung der EDS; Studie P11-06: doppelblinde 8-wöchige Behandlungsphase (Datenschnitt: 15. November 2021), FAS-Population	43
Tabelle 16:	CDI-2 SF ¹⁾ - Gesamtscore, Studie P11-06: doppelblinde 8-wöchige Behandlungsphase (Datenschnitt: 15. November 2021), SAS-Population ²⁾	44
Tabelle 17:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE ¹⁾ ; P11-06: verblindete 9-wöchige Studienphase (Datenschnitt: 15. November 2021), SAS- Population ²⁾	45
Tabelle 18:	TEAE ¹⁾ mit Inzidenz $\geq 10\%$ in der Studie P11-06: verblindete 9-wöchige Studienphase (Datenschnitt: 15. November 2021), SAS-Population ²⁾	46
Tabelle 19:	TEAE ¹⁾ von besonderem Interesse ²⁾ in der Studie P11-06: verblindete 9-wöchige Studienphase (Datenschnitt: 15. November 2021), SAS-Population ³⁾	46

Tabelle 20: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie P11-06: verblindete 9-wöchige Studienphase (Datenschnitt: 15. November 2021).....	54
Tabelle 21: WKR erhoben mittels Schlaftagebuch; Responderanalyse (WKR < 1), Studie P11-06: doppelblinde 8-wöchige Behandlungsphase (Datenschnitt: 15. November 2021), FAS-Population	60
Tabelle 22: WKR erhoben mittels Schlaftagebuch, Studie P11-06: doppelblinde 8-wöchige Behandlungsphase (Datenschnitt: 15. November 2021), FAS-Population	61
Tabelle 23: Narkolepsie-Symptome erhoben mittels Schlaftagebuch („Mittlere Schlafdauer“, „Unbeabsichtigte Schlafanfänge und Episoden starker Müdigkeit am Tag“, „Anzahl an täglichen Schlafparalysen und Halluzinationen“), Studie P11-06: doppelblinde 8-wöchige Behandlungsphase (Datenschnitt: 15. November 2021), FAS-Population.....	62
Tabelle 24: TEA-Ch ¹ - Aufmerksamkeitskontrolle/Umschalten, Studie P11-06: doppelblinde 8-wöchige Behandlungsphase (Datenschnitt: 15. November 2021), FAS-Population.....	64
Tabelle 25: TEA-Ch ¹ - Fokussierte (selektive) Aufmerksamkeit, Studie P11-06: doppelblinde 8-wöchige Behandlungsphase (Datenschnitt: 15. November 2021), FAS-Population.....	65
Tabelle 26: TEA-Ch ¹ - Daueraufmerksamkeit, Studie P11-06: doppelblinde 8-wöchige Behandlungsphase (Datenschnitt: 15. November 2021), FAS-Population	67
Tabelle 27: Fragebogen zu Amphetamin-ähnlichen Absetzreaktionen ¹ ; Studie P11-06: verblindete 9-wöchige Studienphase (Datenschnitt: 15. November 2021), SAS-Population ²)	69

Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance
CASS	Child and Adolescent Sleepiness Scale
CDI-2 SF	Childhood Depression Inventory 2 Short Form
CHMP	Committee for Human Medicinal Products
CGI-C	Clinical Global Impression of Change
CGI-S	Clinical Global Impression of Severity
CRF	Case Report Form
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTP	Cataplexy (Kataplexie)
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Version 4
EDS	Excessive daytime sleepiness (Übermäßige Tagesschläfrigkeit)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
LS	Least squares
MAR	Missing at Random
MCMC	Markov Chain Monte Carlo
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MI	Multiple Imputation
MNAR	Missing Not At Random
MSLT	Multiple Sleep Latency Test (Multipler Schlaflatenztest)
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
MWT	Maintenance of wakefulness test (Multipler Wachbleibetest)
N	Anzahl
PDSS	Pediatric Daytime Sleepiness Scale
PGO	Patient's global opinion
PT	Preferred Term/s
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan

SAS	Safety Analysis Set (Sicherheitspopulation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEA-Ch	Test of Everyday Attention for Children
TEAE	Treatment Emergent Adverse Events
UE	Unerwünschtes Ereignis
UNS	Ullanlinna Narcolepsy Scale
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WKR	Weekly cataplexy rate (Wöchentliche Kataplexie-Rate)

Hintergrund

Pitolisant ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pitolisant zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Pitolisant in seiner Sitzung am 27. Juni 2023 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 04. April 2023 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 03. Juli 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Pitolisant (Wakix®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten 12 Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen [9]:

Wakix ist zugelassen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie.

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung in der ersten Woche der Behandlung 4,5 mg Pitolisant pro Tag. In der zweiten Woche kann die Dosis auf 9 mg pro Tag erhöht werden, in der dritten Woche auf 18 mg pro Tag. Bei Kindern ab einem Gewicht von 40 kg kann in der vierten Woche die Dosis auf 36 mg pro Tag gesteigert werden, bei Kindern mit einem Gewicht von unter 40 kg ist 18 mg pro Tag die Höchstdosis. Die Dosis kann jederzeit auf 4,5 mg pro Tag gesenkt werden.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Table 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff				
P11-06 ¹⁾	Ja	Ja	Ja	

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie

Abkürzungen: pU: pharmazeutischer Unternehmer

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studie P11-06 entspricht derjenigen Studie, auf der die Einschätzungen des pU zum Zusatznutzen basieren. Der pU reicht für das Dossier Ergebnisse der verblindeten Studienphase ein. Diese beinhaltet eine 8-wöchige Behandlung mit einer 4-wöchigen Aufitrations- und einer 4-wöchigen stabilen Behandlungsphase. Aufgrund der kurzen Behandlungsdauer der doppelblinden Studienphase werden Daten mit einer längeren Behandlungsdauer zur Wirksamkeit und Sicherheit als relevant angesehen. In der offenen Studienphase sollen die Teilnehmenden bis Erreichen des 18. Lebensjahrs bzw. bis zur Zulassung für pädiatrische Patienten und Patientinnen Pitolisant weiter erhalten. Für die offene Studienphase werden keine Daten eingereicht. Gemäß EPAR vom 26. Januar 2023 [15] war die offene Studienphase noch nicht abgeschlossen und es wurden keine Ergebnisse berichtet.

Zur Nutzenbewertung für Pitolisant herangezogene Studien und Daten

- Herstellerdossier zu Pitolisant [4]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [15]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie P11-06 (Eudra-CT-Nummer 2013-001506-29) [5,6,7,8]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Pitolisant basieren auf der Zulassungsstudie P11-06. Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 2–3 charakterisiert.

Table 2: Charakterisierung der Studie P11-06

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	Doppelblinde, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Studie gefolgt von einer verlängerten offenen Behandlungsphase zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Pitolisant bei Kindern zwischen 6 und 18 Jahren mit Narkolepsie mit/ohne Kataplexie. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Studienzentrum im Verhältnis 2:1 in den Interventions- (Pitolisant) bzw. Kontrollarm (Placebo) am Ende der Screeningphase. Es war vorgesehen, die Teilnehmenden gleichmäßig (mindestens 40 %) jeweils auf die Altersgruppen 6–11 und 12–17 Jahre sowie Geschlecht zu verteilen.

Charakteristikum	Beschreibung
	<p><u>Studienphasen (siehe auch Abbildung)</u> Screeningphase¹⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 zu 4 Wochen, inklusive 2 Wochen Baseline-Phase <p>Behandlungsphase: 8 Wochen, doppelblind</p> <ul style="list-style-type: none"> • Woche 1–4: Titrationsphase (von 5 mg/Tag auf bis zu 40 mg/Tag Pitolisant) • Woche 5–8: Stabile Phase (5 mg/Tag bis 40 mg/Tag Pitolisant). Eine Dosisreduktion, nicht jedoch Dosiserhöhung war erlaubt. <p>Auswaschphase, einfach verblindet (Teilnehmende waren verblindet):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Woche 9: Auswaschphase. Erhalt von Placebo in beiden Behandlungsgruppen. <p>Offene, verlängerte Studienphase²⁾:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilnehmende beider Behandlungsgruppen konnten die Studienmedikation, sofern gewünscht, weiter erhalten bis zur Zulassung der Studienmedikation für die Patientenpopulation bzw. bis zum Alter von 18 Jahren. • Zu Beginn der offenen Studienphase erfolgte eine erneute Titrationsphase.
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männliche und weibliche Personen im Alter von 6 bis unter 18 Jahren (zur Visite V8 = Tag 64) mit Narkolepsie (mit/ohne Kataplexie) gemäß ICSD-3-Kriterien (Narkolepsie Typ 1 und 2) <ul style="list-style-type: none"> ○ Alle Länder bis auf Frankreich: bestätigte Diagnose mittels Polysomnographie und MSLT bei Personen ohne Kataplexie (falls die Untersuchungen nicht innerhalb von 12 Monaten vor Einschluss durchgeführt wurden).³⁾ • Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS)-Score von ≥ 15 Punkten zu Baseline • Keine Einnahme von nichtzugelassenen Arzneimitteln, insbesondere Psychostimulanzien, für mindestens 4 Wochen vor der Randomisierung (ab Screening-Visite V0) <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten mit anderen Erkrankungen, die als eine der Hauptursachen für die übermäßige Tagesschläfrigkeit in Frage kommen, wie z. B. schlafbezogene Atmungsstörungen, definiert durch einen Schlafapnoe-Index ≥ 5 pro Stunde oder/und einen Apnoe/Hypopnoe-Index ≥ 10 pro Stunde, chronischer Schlafentzug, zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen oder andere medizinische oder neurologische Ursache, die für die mit Tagesschläfrigkeit verbundenen Narkolepsie-Symptome verantwortlich sein könnten • Kataplektische Patientinnen und Patienten, die mit antikataleptischer Medikation (Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, Natriumoxybat) behandelt wurden und die zum Zeitpunkt des Einschlusses nicht seit mindestens 4 Wochen stabil auf eine Behandlung eingestellt werden konnten • Patientinnen und Patienten, die wegen Kataplexien oder einer anderen Symptomatik / einer anderen Erkrankung mit trizyklischen Antidepressiva (Clomipramin, Imipramin, Mitrizapin, Desmethylimipramin, Protriptylin) behandelt wurden, da diese Histamin-H1-Rezeptor-Antagonisten-Aktivität aufweisen • Einnahme von Pitolisant innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Screening-Visite • Patientinnen und Patienten mit einer schweren Depression (CDI-2 SF ≥ 16) oder Suizidgefährdung (C-SSRS)

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Jegliche Anzeichen einer Anomalie im EKG, insbesondere QTcF ($QTcF = QT/\sqrt{V60}/HR$) höher als 450 ms • Patientinnen und Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh C) oder mit anderen signifikanten Anomalien bei der körperlichen Untersuchung oder den klinischen Laborergebnissen • Psychiatrische und neurologische Störungen, wie (mittel-)schwere Psychosen, Demenz, Depressionen oder Anfallsleiden in der Vorgeschichte oder andere Probleme, bei denen gemäß dem ärztlichen Prüfpersonal die Studienteilnahme und -durchführung als unmöglich erachtet wird oder die einer zuverlässigen Darstellung der subjektiven Symptome entgegenstehen • Derzeit aktive klinisch bedeutsame Erkrankungen, einschließlich instabiler kardiovaskulärer, endokriner, neoplastischer, gastrointestinaler, hämatologischer, hepatischer, immunologischer, metabolischer, neurologischer (mit Ausnahme von Narkolepsie/Kataplexie), pulmonaler und/oder renaler Erkrankungen, die die Durchführung der Studie beeinträchtigen oder die Studienbehandlungen kontraindizieren oder die Patientin / den Patienten während der Studie gefährden oder die Studienziele gefährden könnten • Vorhergehende schwere unerwünschte Reaktionen auf Stimulanzien des zentralen Nervensystems (ZNS) • Unvermögen, tägliche Aktivitäten ohne eine EDS-Behandlung sicher fortzusetzen
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Gescreent gesamt: N = 115 Randomisiert/eingeschlossen: N = 110 Intervention: N = 72 Kontrolle: N = 38</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte	<p>Studienzentren 11 Studienzentren in 5 Ländern (3 Zentren in Frankreich, 1 Zentrum in Finnland, 1 Zentrum in Italien, 1 Zentrum in den Niederlanden, 5 Zentren in Russland)</p> <p>Studienzeitraum Teil 1 (verblindete Phase): 06. Juni 2016 – 03. April 2021 Teil 2 (offene Phase): Keine Angaben</p>
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Schweregrads (Intensität und Häufigkeit) von Narkolepsiesymptomen (EDS und Kataplexie) im Vergleich zu Baseline, gemessen mittels Gesamtscore der Ullanlinna Narcolepsy Scale (UNS) <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • EDS erhoben mittels Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS) • UNS-Subscore Kataplexie • Wöchentliche Kataplexie-Rate mittels Schlaftagebuch • EDS erhoben mittels Multiplem Wachbleibetest (MWT), 30-minütige Version <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Childhood Depression Inventory Short Version 2 (CDI-2 SF) • Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) • Withdrawal symptoms questionnaire (DSM IV) <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • UNS-Subscore EDS

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Kataplexie erhoben mittels CGI-S und CGI-C • EDS erhoben mittels CGI-S und CGI-C • EDS erhoben mittels CASS • Schlaftagebuch: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mittlere nächtliche Schlafdauer (u. Gesamtdauer der nächtlichen Schlafzeit) ○ Anzahl der am Tage vorkommenden unbeabsichtigten Schlafanfänge ○ Episoden starker Müdigkeit ○ Häufigkeit von Halluzinationen ○ Häufigkeit von Schlafparalyse • Aufmerksamkeit mittels Test of Everyday Attention for Children (TEA-Ch) • Patient global opinion (PGO) • Klinische und biologische Toleranz von Pitolisant

- 1) Für Patientinnen und Patienten, die gemäß Studienprotokoll vor Studienbeginn eine gemäß dem Studienprotokoll nicht erlaubte Begleitmedikation einnahmen, begann die Screeningphase 4 Wochen vor Behandlungsbeginn.
- 2) Für die offene Studienphase wurden mit dem Dossier keine Daten vorgelegt. Aus diesem Grund wird diese für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.
- 3) In Frankreich wurde mit Amendment 1 das 12-Monats-Kriterium für den MSLT aufgehoben.

Abkürzungen: CASS: Child and Adolescent Sleepiness Scale; CDI-2 SF: Childhood Depression Inventory 2 Short Version; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; CGI-C: Clinical Global Impression of Change; CGI-S: Clinical Global Impression of Severity; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; EDS: übermäßige Tagesschläfrigkeit (excessive daytime sleepiness); MSLT: Multiple Sleep Latency Test; MWT: Maintenance of wakefulness test; PDSS: Pediatric Daytime Sleepiness Scale; PGO: Patient’s global opinion on the effect of treatment; TEA-Ch: Test of Everyday Attention for Children; UNS: Ullanlinna Narcolepsy Scale

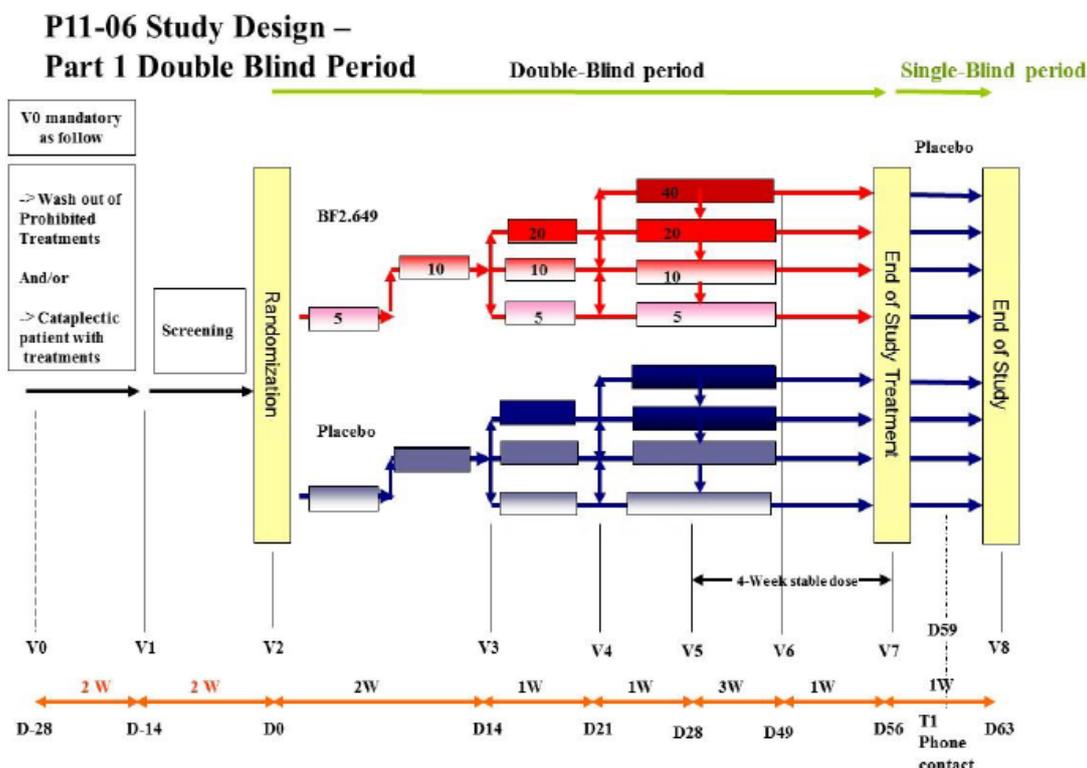


Abbildung: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie P11-06: verblindete 9-wöchige Studienphase [13]

Protokolländerungen

Es wurden 2 Änderungen des Originalprotokolls vom 22. September 2015 vorgenommen. Seit Einschluss der ersten teilnehmenden Person in die Studie (06. Juni 2016) sind folgende relevante Änderungen vorgenommen worden.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie P11-06: verblindete 9-wöchige Studienphase (Datenschnitt: 15. November 2021)

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 2 vom 19.06.2018 (Anzahl eingeschlossener Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung der Fallzahl auf 96 Teilnehmende • Erhalt einer Zwischendosierung von 15 mg und 30 mg täglich in Frankreich für die offene Studienphase • Interimsanalyse bei Einschluss von 40 Teilnehmenden
Version 3 vom 30.09.2020 (Anzahl eingeschlossener Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung der Fallzahl auf 108 Teilnehmende • Änderung des primären Endpunkts: anstelle PDSS wird UNS als primärer Endpunkt definiert • Aktualisierung des Abschnitts zur statistischen Analyse • Empfehlungen von telefonischen Visiten während der COVID-19-Pandemie

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; PDSS: Pediatric Daytime Sleepiness Scale; UNS: Ullanlinna Narcolepsy Scale

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention der Studie P11-06

Intervention	Kontrolle
<p>Pitolisant Einnahme der Studienmedikation morgens</p> <p><u>Verblindete Phase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Woche 1 (7 Tage): 5 mg täglich • Woche 2 (7 Tage): 10 mg täglich • Woche 3 (7 Tage): 5 mg, 10 mg oder 20 mg täglich, Wahl der Dosis anhand Wirksamkeit und Verträglichkeit durch das ärztliche Prüfpersonal • Woche 4 (7 Tage): 5 mg, 10 mg, 20 mg oder 40 mg täglich (40 mg täglich: Körpergewicht mindestens 40 kg). Gleiche Dosis oder Dosisreduktion • Woche 5–8: 5 mg, 10 mg, 20 mg oder 40 mg täglich (40 mg täglich: Körpergewicht mindestens 40 kg). Gleiche Dosis oder Dosisreduktion nach Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals • Auswaschphase (7 Tage): Erhalt von Placebo <p><u>Offene Studienphase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beginn einer erneuten wöchentlichen Titrationsphase ähnlich zur doppelblinden Phase (Woche 1: 5 mg täglich, Woche 2: 10 mg täglich) 	<p>Placebo Einnahme der Studienmedikation morgens</p> <p><u>Verblindete Phase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhalt von Placebo während der Titrations- und stabilen Behandlungsphase und Auswaschphase analog zur Intervention <p><u>Offene Studienphase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhalt der Studienmedikation analog zur Interventionsgruppe

Intervention	Kontrolle
<ul style="list-style-type: none"> • Erlaubte Dosis in der Erhaltungsphase: 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg täglich • Nur eine Dosisreduktion, nicht jedoch eine Erhöhung war erlaubt <p><u>Regeln zum Abbruch der Studienmedikation während der verblindeten Phase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eigener Wunsch der teilnehmenden Person • Durch das ärztliche Prüfpersonal <ul style="list-style-type: none"> ○ Freiwillige Rücknahme der Einverständniserklärung, „lost to follow-up“, Unvermögen, unter medizinischer Beobachtung zu bleiben ○ Schwere Depression (CDI-2 SF \geq 16), Suizidrisiko mit positiven C-SSRS ○ Fehlende Compliance oder schwere Protokollabweichungen ○ SUE oder andere Ereignisse, wodurch das Verbleiben in der Studie nicht im Interesse der teilnehmenden Person ist 	
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <p><u>Verblindete Studienphase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wirkstoffe mit psychotroper Wirkung, inklusive Psychostimulanzien zur Behandlung einer EDS (Amphetamine, Amphetaminartige ZNS-Stimulanzien, Methylphenidat oder andere wie Modafinil) • Wirkstoffe mit sedierender Wirkung (u. a. Benzodiazepine, nicht-benzodiazepinartige Anxiolytika, hypnotische Sedativa, Neuroleptika, Opioide, Antihistaminika (1. Generation), Antikonvulsiva) • Trizyklische Antidepressiva, wie Clomipramin, Imipramin, Mirtazapin, Desmethylimipramin, Protriptypin <p><u>Offene Studienphase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Medikation mit sedierender Wirkung (u. a. Benzodiazepine, nicht-benzodiazepinartige Anxiolytika, hypnotische Sedativa, Neuroleptika, Opioide, Antihistaminika (1. Generation), Antikonvulsiva) • Trizyklische Antidepressiva, wie Clomipramin, Imipramin, Mirtazapin, Desmethylimipramin, Protriptypin <p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <p><u>Verblindete Phase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Natriumoxybat: Gleichbleibende Dosis für mindestens 4 Wochen vor Einschluss und während des gesamten Studienzeitraums • Antikataplektische Medikation: u. a. SSRI (Fluoxetin, Fluvoxamin, Citalopram, Sertralin, Paroxetin), oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (Venflaxim), Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (Vitoxazin, Duloxetin, Reboxetin, Atomoxetin): Gleichbleibende Dosis seit mindestens 4 Wochen vor Einschluss und während des gesamten Studienzeitraums • H1-Antagonisten, die die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren (2. und 3. Generation) <p><u>Offene Studienphase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Begleitmedikation gegen EDS und Kataplexie, wie Modafinil, Natriumoxybat, Methylphenidat, Antidepressiva (außer trizyklische Antidepressiva) 	

Abkürzungen: CDI-2 SF: Childhood Depression Inventory 2 Short Form; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; EDS: übermäßige Tagesschläfrigkeit (excessive daytime sleepiness); SSRI: Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer; SUE: Schweres unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentralnervensystem

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Da seitens des pU mit dem Dossier Modul 4 keine Angaben zur Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte vorgelegt wurden, wurden für die Bewertung der in Tabelle 5 dargestellten Endpunkte ausschließlich eigene orientierende Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studie (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie P11-06: verblindete 9-wöchige Studienphase (Datenschnitt: 15. November 2021)

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Mortalität	Mortalität	Nein ¹⁾	Ja
UNS ²⁾	Morbidität	Ja	Ergänzend
PDSS		Ja	Ergänzend
CGI-C: EDS Kataplexie ³⁾		Nein	Ja
		Nein	Ja
CDI-2 SF ⁴⁾		Nein	Ja
C-SSRS ⁴⁾		Nein	Ja
Schlafstagebuch: Wöchentliche Kataplexie-Rate ³⁾		Ja	Nein ⁵⁾
Schlafstagebuch: Gesamtdauer der nächtlichen Schlafzeit		Nein	Nein ⁵⁾
Schlafstagebuch: Unbeabsichtigte Schlafanfälle und Episoden starker Müdigkeit		Nein	Nein ⁵⁾
Schlafstagebuch: Häufigkeit von Halluzinationen Schlafparalyse		Nein	Nein ⁵⁾
TEA-Ch		Nein	Nein ⁵⁾
MWT		Ja	Nein
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja
Fragebogen zu Absetzreaktionen		Nein	Nein ⁵⁾

¹⁾ Der pU erhebt den Endpunkt gemäß Studienunterlagen der Studie P11-06 als Sicherheitsendpunkt. Im Dossier Modul 4 werden die Ergebnisse nicht in der Kategorie Mortalität, sondern ebenfalls unter Sicherheit berichtet.

²⁾ Primärer Endpunkt

³⁾ Nur bei Kindern und Jugendlichen mit Narkolepsie Typ 1 (Kataplexie-Symptomatik) ausgewertet.

⁴⁾ Der pU ordnet den Endpunkt der Kategorie Sicherheit in den Studienunterlagen zu. Es handelt sich hierbei um eine durch die Narkolepsie bedingte Folgeerkrankung, weshalb in der vorliegenden Nutzenbewertung der Endpunkt der Kategorie Morbidität zugeordnet wird.

⁵⁾ Endpunkt wird im Anhang der Nutzenbewertung dargestellt (Verweis Kapitel 2.3.2.)

Abkürzungen: CDI-2 SF: Childhood Depression Inventory-2 Short Form; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; CGI-C: Clinical Global Impression of Change; EDS: Übermäßige Tagesschläfrigkeit (excessive daytime sleepiness); MWT: Multipler Wachbleibetest; PDSS: Pediatric Daytime Sleepiness Scale; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TEA-Ch: Test of Everyday Attention for Children; UNS: Ullanlinna Narcolepsy Scale

2.3.1 Mortalität

Der Endpunkt Mortalität wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erhoben.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Validität

Die Erhebung von Todesfällen über die Sicherheit wird als valide angesehen.

2.3.2 Morbidität

Ullanlinna Narcolepsy Scale (UNS)

Der UNS-Gesamtscore wird in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt und die Subskalen zur Kataplexie bzw. EDS aufgrund unklarer Operationalisierung bzw. mangelnder Validität nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Bei der Ullanlinna Narcolepsy Scale handelt es sich um einen patientenberichteten Fragebogen zur Untersuchung der Intensität und Häufigkeit von Symptomen der Narkolepsie (EDS und Kataplexie). Der Endpunkt UNS umfasst 11 Items, verteilt auf 4 übergeordnete Fragen, die auf einer Skala von 0–4 Punkten gemessen werden. Es kann ein Gesamtscore von 0–44 Punkten erreicht werden, wobei höhere Werte für eine höhere Krankheitsaktivität sprechen. Ein Gesamtscore > 14 Punkten deutet auf eine Narkolepsie mit Kataplexie hin. Der Bezugszeitraum variiert in Abhängigkeit der Fragen.

Kataplexie-Score: 0–16 Punkte

Beim Lachen, Sich-Freuen oder Sich-Ärgern oder in einer aufregenden Situation sind folgende Symptome aufgetreten:

- Einknicken der Knie
- Öffnung des Mundes
- Kopfnicken
- Umfallen

Bewertung je Item: 0: nie; 1: 1–5x insgesamt (Lebenszeit); 2: monatlich; 3: wöchentlich; 4: täglich oder fast täglich

EDS-Score: 0–28 Punkte

1. Wie schnell schlafen Sie abends ein?

Bewertung: 0: > 40 Minuten; 1: 31–40 Minuten; 2: 21–30 Minuten; 3: 10–20 Minuten; 4: < 10 Minuten

2. Machen Sie tagsüber ein Nickerchen?

Bewertung: 0: kein Bedarf; 1: Ich möchte, kann jedoch nicht schlafen; 2: 2 Tage oder weniger jede Woche; 3: 3–5 Tage pro Woche; 4: 6–7 Tage pro Woche

3. Schlafen Sie tagsüber ungewollt ein?

- Beim Lesen
- Beim Reisen
- Beim Stehen
- Beim Essen
- Andere unübliche Zeiten

Bewertung: 0: nie; 1: 1–5x insgesamt; 2: monatlich; 3: wöchentlich; 4: täglich oder fast täglich

Die Auswertung für den Endpunkt erfolgte als Veränderung des Gesamtscores und beider Subskalen zum Ende der 8-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase (V6–V7: Tag 49–56) im Vergleich zu Baseline. Die Auswertung der Subskala zur Kataplexie sollte nur bei Personen mit Narkolepsie Typ 1 erfolgen.

Bewertung

Die Operationalisierung ist überwiegend nachvollziehbar. Anders als für den Gesamtscore und Subscore EDS wurden für den Kataplexie-Score nur Personen mit entsprechender Symptomatik zu Studieneinschluss (Narkolepsie Typ 1) in Betracht gezogen, wodurch nicht die gesamte Studienpopulation umfasst ist. Möglicherweise zu einem späteren Zeitpunkt auftretende Kataplexien können in der zu Baseline als Narkolepsie Typ 2 klassifizierten Teilpopulation demnach nicht erfasst werden.

Patientenrelevanz

Kataplexie und EDS (übermäßige Tagesschläfrigkeit) gehören zu den Hauptsymptomen der Erkrankung und sind patientenrelevant.

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Validität

Der pU stellt Ergebnisse einer Validierungsstudie bei Kindern und Jugendlichen anhand der Studienpopulation P11-06 in den Studienunterlagen dar. In einer eigenen orientierenden Recherche konnten 3 Validierungsstudien [19,27,30] zum Endpunkt identifiziert werden, die bei überwiegend erwachsenen Patientenpopulationen unterschiedlicher Erkrankungen, u. a. Narkolepsie, durchgeführt wurden.

Das Messinstrument untersucht Kataplexien und EDS bei Patienten und Patientinnen mit Narkolepsie. Es kann als Screening-Instrument eingesetzt werden. Insgesamt liegen zur Validierung sowohl für den UNS-Gesamtscore als auch für die Subskalen Kataplexie und EDS nur eingeschränkt Informationen vor. In den 3 Querschnitts-Validierungsstudien [19,27,30] bei überwiegend erwachsenen Patienten und Patientinnen konnten Angaben zur internen Konsistenz nur für den Gesamtscore identifiziert werden. Eine „known groups validity“ konnte zwischen Narkolepsie mit Kataplexie-Symptomatik gegenüber einer auf nur EDS ausgeprägten Narkolepsie, gesunden Probanden bzw. Personen mit anderen Erkrankungen (u. a. Schlafapnoe), gezeigt werden. Daten zur Test-Retest-Reliabilität, Konstruktvalidität oder Änderungssensitivität liegen, außerhalb der Patientenpopulation der Studie P11-06, für den Gesamtscore nicht vor. Darüber hinaus erscheint der UNS-Gesamtscore insbesondere für Personen mit Narkolepsie Typ 1 aussagekräftig, da Personen mit Narkolepsie Typ 2 teilweise nicht miterfasst werden (siehe Subskala Kataplexie).

Für die beiden Subskalen EDS und Kataplexie sind nur unzureichende Ergebnisse vorliegend, wobei für die Subskala EDS keine Angaben oder wenig verwertbare Daten zur Reliabilität und Validität identifiziert wurden. Es bleibt unklar, inwiefern der UNS-Gesamtscore bei Narkolepsie Typ 2 (ohne Kataplexie) ausreichend valide ist.

Für die Subskala Kataplexie war nur eine Auswertung mit Personen mit entsprechender Symptomatik bereits bei Studieneinschluss (Narkolepsie Typ 1) vorgesehen, wodurch nicht die gesamte Studienpopulation umfasst ist. Falls Kataplexien erst zu einem späteren Zeitpunkt auftreten, können diese bei der nicht ab Studienbeginn berücksichtigten Teilpopulation nicht erfasst werden.

Aufgrund der beschriebenen Limitationen werden die Ergebnisse zur Subskala Kataplexie und EDS in der Nutzenbewertung nicht dargestellt. Der UNS-Gesamtscore wird als primärer Endpunkt ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS)

Der Endpunkt PDSS wird in der Nutzenbewertung ergänzend berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Bei der Paediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS) handelt es sich um ein Messinstrument zur Untersuchung der Tagesschläfrigkeit bei Kindern und Jugendlichen in der Mittelstufe und eines Zusammenhangs zum schulischen Alltag. Die Fragen sollen vom Patienten bzw. von der Patientin jeweils zur gleichen Zeit vor Einnahme der Studienmedikation beantwortet werden. Der Bezugszeitraum entspricht der vorangegangenen Woche.

Es sollen 8 Fragen auf einer Likert-Skala von 0 bis 4 (0: nie; 1: selten; 2: manchmal; 3: oft; 4: sehr oft, immer) beantwortet werden:

1. Wie oft schläfst Du ein oder wirst schläfrig während des Unterrichts?
2. Wie oft schläfst Du ein oder wirst schläfrig während Du Deine Hausarbeiten machst?
3. Bist Du normalerweise wach während des Tages?
4. Wie häufig bist Du tagsüber müde oder mürrisch?
5. Wie häufig hast Du Probleme, morgens aus dem Bett zu kommen?
6. Wie häufig schläfst Du wieder ein, nachdem Du morgens geweckt worden bist?
7. Wie häufig brauchst Du jemanden, der dich morgens aufweckt?
8. Wie häufig denkst Du, Du brauchst mehr Schlaf?

Es kann ein Gesamtscore zwischen 0–32 Punkten erreicht werden, wobei ein höherer Score auf eine größere Tagesschläfrigkeit hinweist. Ein Score von mindestens 13 soll auf eine abnormale Schläfrigkeit hinweisen.

Der Patientin bzw. dem Patienten soll Unterstützung beim Verstehen der Fragen angeboten werden. Sofern bestimmte Fragen nicht auf die alltägliche Situation der Patientin bzw. des Patienten zutreffen, wird empfohlen, ihr oder ihm eine ähnliche Situation zu beschreiben, sodass das der Fragebogen vollständig ausgefüllt werden kann.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Fragebogen fragt einzelne Symptome (wie Müdigkeit) am Morgen oder während des Schulalltags der Kinder ab, die jedoch nicht unmittelbar für eine Narkolepsie bedingte übermäßige Tagesschläfrigkeit spezifisch sind. Die übermäßige Tagesschläfrigkeit als

Symptom einer Narkolepsie, die beispielsweise mit plötzlichem Einschlafen, Konzentrationsstörungen oder auch automatischem Handeln einhergeht, ist über den vorliegenden Endpunkt jedoch nicht abgebildet. Der Endpunkt fragt 2 Aspekte der Tagesschläfrigkeit ab: schulischer Alltag und Symptome am Morgen; er ist demnach nur für Personen, die eine Schule besuchen, geeignet. Gemäß dem berichteten Alter der in die Studie eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen ist davon bei der Mehrheit in der Studie auszugehen. Andere Aspekte zur situativen Schlafneigung werden hingegen nicht abgefragt.

Die unmittelbare Patientenrelevanz in Bezug auf die übermäßige Tagesschläfrigkeit, wie die oben genannte Kernsymptomatik (z. B. plötzliches Einschlafen, automatisches Handeln) des Anwendungsgebietes der Narkolepsie, kann nicht abschließend beurteilt werden. Der Endpunkt wird daher nur ergänzend dargestellt.

Validität

Die PDSS untersucht die Tagesschläfrigkeit mit Fokus auf die schulische Leistungsfähigkeit und auf Symptome der Tagesschläfrigkeit am Morgen.

Der Fragebogen PDSS wurde in 3 Validierungsstudien anhand von gesunden Kindern und Jugendlichen im Alter von 10–19 Jahren untersucht [16,22]. Es liegen erste Ergebnisse zur Inhaltsvalidität (keine Angaben zur systematischen Erhebung von Symptomen oder Patientenbefragung) und internen Konsistenz vor. Der Fragebogen kann zwischen Personen mit guter und schlechter Schlafqualität sowie geringer und normaler Schlafdauer unterscheiden. Es konnten jedoch keine Angaben zur Test-Retest-Reliabilität und zu anderen Aspekten der Validität (konvergente Validität) sowie zur Änderungssensitivität identifiziert werden. Eine Untersuchung von Kindern und Jugendlichen mit Narkolepsie liegt für die Patientenpopulation der Studie P11-06, jedoch nicht für eine externe Patientenpopulation vor. In einem systematischen Review wird der Endpunkt jedoch auch bei Personen ab 5 Jahren eingesetzt [23].

Clinical Global Impression of Change (CGI-C)

Der Endpunkt CGI-C zur Erhebung der Kataplexie wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Der Endpunkt CGI-C zur Erhebung der EDS wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Symptome Kataplexie und übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS) wurden mit dem CGI-C während der gesamten verblindeten Studienphase erhoben. Der CGI-S wurde lediglich zu Baseline erhoben und wird für die Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt.

Die Einschätzung soll durchgängig durch den gleichen Prüfarzt / die gleiche Prüfarztin durchgeführt werden.

EDS

Die klinisch globale Einschätzung der Veränderung mittels CGI-C erfolgt mit einer 7-Punkte-Skala (1: „sehr große Verbesserung“, 2: „große Verbesserung“, 3: „geringe Verbesserung“, 4: „keine Veränderung“, 5: „minimale Verschlechterung“, 6: „große Verschlechterung“, 7: „sehr große Verschlechterung“).

Kataplexie

Die Operationalisierung des Endpunkts entspricht der für die EDS. Der Endpunkt sollte nur bei Personen mit Symptomatik einer Kataplexie ausgewertet werden.

Die Auswertung beider Endpunkte erfolgte zum Ende der 8-wöchigen Behandlungsphase (V7: Tag 56). Im SAP war a priori eine Responderanalyse als ein Score von ≤ 3 auf der CGI-C-Skala

definiert, während im Studienbericht im Ergebnisteil das Ansprechen als ein Score von ≤ 2 definiert war. Es bleibt unklar, welches Responsekriterium für die Auswertung verwendet wurde.

Zudem werden die Mittelwertunterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zum Ende der 8-wöchigen Behandlungsphase verglichen.

Bewertung

Die Operationalisierung ist überwiegend nachvollziehbar.

Im Verlauf der Studie wurde der CGI-C eingesetzt. Ein Auftreten der Symptomatik erfolgt i. d. R. nicht unmittelbar während einer Studienvsiste, weshalb die Erhebung durch den Prüfarzt bzw. die Prüfarztin rückblickend am Tag der Studienvsiste erfolgt.

Patientenrelevanz

In der vorliegenden Therapiesituation soll der Prüfarzt bzw. die Prüfarztin die Symptome Kataplexie und EDS einschätzen. Grundsätzlich wird die Selbsteinschätzung für die Nutzenbewertung bevorzugt. Die Fremdeinschätzung der Symptome durch das ärztliche Prüfpersonal wird bei der zum Teil pädiatrischen Patientenpopulation jedoch als geeignet angesehen.

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität

Beim CGI-C handelt es sich um ein etabliertes Messinstrument, dessen Validität in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und als valide eingeschätzt wurde.

Ein Auftreten der Symptomatik erfolgt i. d. R. nicht unmittelbar während einer Studienvsiste durch den Prüfarzt bzw. die Prüfarztin. Somit basiert die Einschätzung nicht auf in dem Augenblick beobachtbare oder messbare Daten.

Eine Verzerrung durch Recall-Bias kann beim CGI-C zu einem späteren Zeitpunkt der Erhebung auftreten. Aufgrund der geringen Studiendauer von bis zu 8 Wochen wird der Einfluss jedoch als gering angesehen.

Zur Responderanalyse für eine Verbesserung, erhoben mittels CGI-C, finden sich zum Teil widersprüchliche Angaben zur Definition des Responsekriteriums. In den Studienunterlagen, u. a. im SAP, wird überwiegend ein Responsekriterium von ≤ 3 angegeben, während im Ergebnisteil des Studienberichts und SAS-Output ein Responsekriterium von ≤ 2 Punkten beschrieben wird. Informationen hierzu konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

Für das Symptom Kataplexie wurde der Endpunkt nur bei Personen mit bereits bestehender Symptomatik ausgewertet, wodurch die gesamte Studienpopulation nicht umfasst ist. Zudem werden zu einem späteren Zeitpunkt mögliche auftretende Kataplexien nicht erfasst.

Children's Depression Inventory 2 – Kurzversion (CDI-2 SF)

Der Endpunkt „Children's Depression Inventory 2 Kurzform“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Das Children's Depression Inventory (CDI) ist ein weitverbreitetes Instrument zur Erfassung depressiver Symptomatik bei Kindern und Jugendlichen. In seiner ursprünglichen Form ist das Instrument in 43 Sprachen übersetzt und seine psychometrischen Eigenschaften in über 100 Studien dokumentiert [20].

In den Studienunterlagen wird der Endpunkt als „Childhood Depression Inventory“ bezeichnet.

Die 2003 revidierte Langform des Instruments (CDI-2) besteht aus 28 Items, die in der vorliegenden Studie eingesetzte Kurzform (CDI-2 SF), welche gezielt zum Screening für depressive Störungen entwickelt wurde (CDI-2 SF), enthält 12 Items [20].

Das Ausfüllen des CDI-2 SF dauert 5–10 Minuten.

Erfasst werden emotionale und funktionale Probleme, die im Rahmen einer Depression bei Kindern und Jugendlichen auftreten können. Diese werden in folgenden Subskalen erfasst:

- Domäne: Emotionale Probleme:
 - Negative Stimmung
 - Geringes Selbstwertgefühl
- Domäne: Funktionale Probleme
 - Performanzprobleme im Alltag
 - Interpersonelle Probleme

Jedes Problem/Symptom wird in der patientenberichteten Version in Form von 3 Ausprägungen als Aussage präsentiert, von denen die Person diejenige auswählen soll, die ihre Gefühlslage oder ihr Verhalten in dem Bezugszeitraum am zutreffendsten beschreibt (z. B. „Ich bin gelegentlich traurig“; „Ich bin oft traurig“; „Ich bin die ganze Zeit über traurig“). Bezugszeitraum im Originalinstrument sind die vorangehenden 2 Wochen, in der vorliegenden Studie sollten die Einschätzungen auf Basis des momentanen Befindens zum Zeitpunkt der Erhebung gegeben werden.

Die Stufen in der patientenberichteten Version sind mit 0 (Symptom nicht vorhanden), 1 (Symptom milde ausgeprägt oder wahrscheinlich vorhanden) und 2 (Symptom definitiv vorhanden) kodiert, wobei höhere Werte eine höhere Ausprägung depressiver Symptomatik reflektieren. Der Gesamtscore der CDI-2 SF (Kurzversion) reicht von 0 bis 24 Punkten.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Entgegen der Zuordnung im Studienbericht wird der Endpunkt für die Nutzenbewertung der Kategorie Morbidität zugeordnet, da Depressionen als Folge der Erkrankung auftreten können.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Validität

Der pU stellt keine Erkenntnisse zur Validierung dieses Instruments zur Verfügung. In einer orientierenden Recherche konnte eine Beschreibung der Entwicklung der hier eingesetzten Version CDI-2 SF [20] sowie 4 Studien identifiziert werden, die das CDI-2 SF bei gesunden Kindern und Jugendlichen sowie verschiedenen Patientenpopulationen untersuchten (u. a. Depression) [12,18,24,29].

Das CDI-2 SF scheint depressive Symptomatik bei Kindern und Jugendlichen reliabel und valide zu erfassen [11,12,18]. Ergebnisse einer Studie mit 30 Narkolepsie-Patientinnen und Patienten geben Hinweise auf eine gute Validität der Langversion des Instruments bei Narkolepsie-Patientinnen und -Patienten, mit einem differenzierten Korrelationsmuster zwischen dem CDI-2-Gesamtscore und verschiedenen Aspekten der Narkolepsie-Symptomatik [24]. Die Lang- und Kurzform des CDI-2 korrelieren hoch miteinander, in dieser Studie wurde allerdings die Kurzform des CDI-2 nicht eingesetzt.

Die Ergebnisse einer Interventionsstudie deuten darauf hin, dass die Kurzform des CDI-2 änderungssensitiv ist, wenngleich das Instrument vornehmlich als Screening-Instrument entwickelt worden ist [29].

Eine Einschränkung der Verwendung des Instruments in der vorliegenden Studie ist der Bezugszeitraum. Hier sollten die Symptome in Bezug auf das „momentane“ Befinden eingeschätzt werden. Für diesen Bezugszeitraum finden sich in der Literatur keine Untersuchungen. Es ist unklar, warum nicht der ursprüngliche Bezugszeitraum von 2 Wochen verwendet wurde [20].

Für die im SAP des pU vorgesehene kategoriale Einteilung des CDI-2-SF-Gesamtscores in Schweregrade finden sich keine Belege in der Literatur.

Es werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich die Ergebnisse des Gesamtscores dargestellt.

Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)

Der Endpunkt Columbia Suicide Severity Rating Scale wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die C-SSRS ist ein standardisiertes klinisches Interview zur systematischen Bewertung und strengen Überwachung des Auftretens, der Intensität und der Häufigkeit von Suizid-bezogenen Gedanken und Verhaltensweisen. Die einzelnen Fragen der Skala wurden ausgewählt basierend auf Forschungsergebnissen, die gezeigt haben, welche Aspekte (vergangener) suizidaler Gedanken und Verhaltensweisen zukünftiges suizidales Verhalten vorhersagen. Der Bezugszeitraum kann dabei variieren, je nach Forschungskontext, in dem die Skala eingesetzt wird.

Das Instrument existiert in verschiedenen Versionen und umfasst je nach Version 13 bis 18 Items.

Erfasst werden Häufigkeit und Intensität suizidaler Gedanken und ob in der Vergangenheit bereits Maßnahmen ergriffen worden waren (einschließlich Vorbereitung), sich das Leben zu nehmen (Selbstmordverhalten): Das Interview wird semi-strukturiert in einem flexiblen Format durchgeführt. Verschiedene Fragen sollen als Hilfestellung und Orientierung dienen. Es müssen nur so viele Fragen beantwortet werden, um eine aussagekräftige Antwort zu erhalten, inwiefern ein Patient oder eine Patientin suizidgefährdet ist. Sobald keine bzw. eine Suizidgefährdung festgestellt werden kann, sind keine weiteren Fragen erforderlich.

Die Fragen gemäß CRF behandeln folgende Aspekte:

- Suizidgedanken
 - Wunsch, tot zu sein
 - Unspezifische aktive Suizidgedanken
 - Aktive Suizidgedanken mit allen Möglichkeiten (kein Plan) ohne Handlungsabsicht
 - Aktive Suizidgedanken mit einer gewissen Handlungsabsicht, ohne konkreten Plan
 - Aktive Suizidgedanken mit konkretem Plan und Absicht
- Intensität und Häufigkeit der Gedanken:
 - Angabe des schlimmsten Gedankens und wie häufig diese Gedanken auftraten.
- Suizidales Verhalten (Ja-/Nein-Antworten; teilweise Abfrage zur Anzahl der Versuche)
 - Aktueller Versuch
 - nicht suizidales, selbstverletzendes Verhalten
 - Selbstverletzendes Verhalten mit unklarer Absicht
 - Unterbrochener Versuch
 - Gescheiterter Versuch
 - Vorbereitendes Handeln oder Verhalten
 - Suizidales Verhalten
- Medizinischer Schaden und potentielle Letalität von Suizidversuchen

In der vorliegenden Studie wurde die C-SSRS zu Baseline und jeder folgenden Visite eingesetzt. Die Auswertung erfolgte in der vorliegenden Studie dichotomisiert (Suizid-Risiko ja/nein).

Bewertung

Die Operationalisierung ist zum Teil nachvollziehbar. Es konnten keine Angaben identifiziert werden, inwiefern geschultes Personal das Interview durchgeführt hat und auf welchen Bezugszeitraum sich die Einschätzungen zu Baseline beziehen sollten. Zudem fehlen Angaben, inwiefern bei der Beurteilung des Suizid-Risikos dem Manual gefolgt wurde.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Validität

Die Validität der C-SSRS wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrunde liegenden Anwendungsgebiet für die Gruppe der über 11-jährigen Patientinnen und Patienten als valide eingeschätzt (siehe auch [26]). Einschränkend ist hier anzumerken, dass diese Einschätzung nur für auskunftsfähige Patientinnen und Patienten gilt. Validierungsstudien für Kinder zwischen 6 und < 11 Jahren konnten nicht identifiziert werden. Das Instrument wurde verschiedentlich bei klinischen Studien mit psychiatrischen Populationen ab dem Alter von 7 Jahren zur Überwachung des Suizidrisikos eingesetzt [28], allerdings konnte nicht identifiziert werden, in welchen Versionen das Instrument eingesetzt wurde, und psychometrische Daten zum Instrument sind nicht berichtet. Die Validität der C-SSRS ist demnach für diese Altersgruppe unklar.

Die Erhebung wird zum Teil als valide angesehen. Es konnten keine Angaben identifiziert werden, inwiefern geschultes Personal das Interview durchgeführt hat und auf welchen Bezugszeitraum sich die Einschätzungen zu Baseline beziehen sollten. Zudem fehlen Angaben, inwiefern bei der Beurteilung des Suizid-Risikos dem Manual gefolgt wurde. Der Endpunkt wird in der Nutzenbewertung trotz der oben genannten Limitationen dargestellt.

Erhebung von Narkolepsie-Symptomen mittels Schlaftagebuch

Der Endpunkt „wöchentliche Kataplexie-Rate“ sowie der Narkolepsie-Symptome „am Tage vorkommende unbeabsichtigte Schlafanfälle und Episoden starker Müdigkeit am Tag“, „Halluzinationen und Schlafparalysen“ und „Mittlere Schlafdauer“ wird in der Nutzenbewertung nicht dargestellt aufgrund unzureichender Operationalisierung und unklarer Validität.

Die Endpunkte wurden im Verfahren bei erwachsenen Patienten und Patientinnen mit Narkolepsie akzeptiert [17]. Aufgrund der besonderen Bedeutung der Symptome werden die Ergebnisse der wöchentlichen Kataplexie-Rate sowie der weiteren erfassten Symptome des Schlaftagebuchs im Anhang der Nutzenbewertung dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Im Schlaftagebuch wurden Narkolepsie-Symptome erhoben und in Form eines Symptom-spezifischen Symbols auf einer Zeitachse zwischen 1 Uhr nachts und 24 Uhr eingetragen. Schlafperioden sollten schraffiert werden.

Die Symptome wurden zu Baseline (Tag -28 (wenn verfügbar, erhoben nur bei Personen unter Behandlung mit in der Studie verbotener Medikation) oder Tag -14 bis Tag 0) und während der gesamten 13-wöchigen verblindeten Studienphase (inklusive 8-wöchiger Behandlungsphase) erhoben. Das Tagebuch sollte täglich entweder durch Patientinnen und Patienten alleine oder mithilfe eines Elternteils, einer rechtlichen Vertreterin / eines rechtlichen Vertreters oder durch eine Lehrkraft geführt werden.

Angaben zu den Bedingungen, unter denen Patientinnen oder Patienten das Tagebuch nicht alleine führen sollten (z. B. Alter oder kognitive Einschränkungen), wurden nicht gemacht. Im Studienprotokoll wird die Erhebung als „einmal täglich“ beschrieben, aus der Abbildung des Tagebuchs im CRF wird jedoch deutlich, dass eine tagesbegleitende Dokumentation gewünscht wird, mindestens jedoch einmal am Morgen und einmal am Abend.

Zu jeder Visite wurde das Tagebuch von den Untersuchenden gemeinsam mit den Patientinnen und Patienten durchgegangen.

Folgende Angaben wurden in den Tagebüchern zu Symptomen der Narkolepsie dokumentiert:

Häufigkeit von Kataplexie-Anfällen bzw. wöchentliche Kataplexie-Rate

Kataplexie-Anfälle sollen nur bei Personen mit Narkolepsie Typ 1 erhoben werden. Es wurden sowohl partielle und totale Kataplexien erfasst.

Als Endpunkt wurde für die wöchentliche Kataplexie-Rate folgende Auswertung vorgenommen: durchschnittliche Anzahl an Kataplexie-Episoden zum Ende der 8-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase (Visite V6–V7: Tag 49–56).

Weitere Symptome der Narkolepsie erhoben mittels Schlaftagebuch

- Anzahl der am Tage vorkommenden unbeabsichtigten Schlafanfälle und Episoden starker Müdigkeit am Tag
- Häufigkeit von Halluzinationen und Schlafparalysen
- Mittlere tägliche Schlafdauer (umfasst die Gesamtdauer der nächtlichen Schlafzeit)

In den Studienunterlagen finden sich keine Angaben zur Definition der im Schlaftagebuch erfassten Symptome (u. a. Kataplexie-Anfälle (partiell oder total), unbeabsichtigte Schlafanfälle).

Bewertung

Die Erhebung der Endpunkte ist nur zum Teil nachvollziehbar beschrieben. Mithilfe der Symbole wird das Auftreten der unterschiedlichen Symptome, jedoch nicht deren Dauer, zeitlich verortet. In den Studienunterlagen konnten keine Angaben zur Definition der

einzelnen Symptome identifiziert werden (beispielsweise der Unterschied zwischen partieller und voller Kataplexie).

Es finden sich keine Informationen darüber, ob eine Schulung der Anwender für ein standardisiertes, tägliches Ausfüllen des Tagebuchs erfolgte. Die auf dem Erhebungsbogen befindlichen Instruktionen beinhalten Fachtermini (z. B. Kataplexie, Halluzination), die nicht dem Verständnisniveau von Grundschülerinnen und Grundschulern angepasst sind. Instruktionen in leichter Sprache sind nicht abgebildet; von daher ist unklar, ob die Kinder und Jugendlichen in der Lage waren, die Symptomatik ihrer intendierten Bedeutung entsprechend anzugeben. Zudem ist nicht beschrieben, in welchen Fällen die Lehrkraft bzw. die Erziehungsberechtigten das Ausfüllen des Tagebuchs übernahmen.

Kataplexie wurde nur bei Personen mit entsprechender Symptomatik bei Studieneinschluss (Narkolepsie Typ 1) analysiert, wodurch nicht die gesamte Studienpopulation umfasst ist. Bei der nicht in Betracht gezogenen Teilpopulation können somit zu einem späteren Zeitpunkt auftretende Kataplexien nicht erfasst werden.

Es konnte in den Studienunterlagen keine Rationale für die gemeinsame Darstellung von jeweils 2 Symptomen („am Tage vorkommende unbeabsichtigte Schlafanfälle und Episoden starker Müdigkeit am Tag“ sowie „Schlafparalyse und Halluzinationen“) identifiziert werden bzw. weshalb keine separate Darstellung der einzelnen Symptome vorgesehen war.

Patientenrelevanz

Die Erhebung der Narkolepsie-Symptomatik wird als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Validität

Sowohl zur Entwicklung des Instruments als auch zur Untersuchung seiner Anwendbarkeit (wie Verständlichkeit und insbesondere Reliabilität und Interrater-Reliabilität bei Fremdeinschätzungen) liegen im Herstellerdossier keine Informationen vor.

Die Komplexität des Instruments ist augenscheinlich hoch, auf einem einzigen Bogen sollen für die Zeitspanne von 24 Stunden das Auftreten von 3 verschiedenen Symptomen mittels unterschiedlicher Symbole vermerkt und gleichzeitig Schlafzeiten erfasst werden.

Überwiegend werden gut operationalisierbare Maße (Häufigkeiten) erfasst. Allerdings ist dafür im Falle von Proxy-Einschätzungen die dauernde Anwesenheit der Proxy-Rater (Eltern und/oder Lehrkräfte) erforderlich, was in einem normalen Alltag von Kindern und Jugendlichen nicht gesichert ist, und es ist fraglich, ob Lehrkräfte die Symptome im Unterrichtsgeschehen immer wahrnehmen. Ferner ist eine hohe, den gesamten Tag umfassende Compliance von Kindern, Eltern und gegebenenfalls mehreren Lehrkräften, die die Patientinnen und Patienten im Laufe eines Tages begleiten, erforderlich.

Die Validität und Reliabilität von Selbst- und Fremdeinschätzungen vor allem der Kataplexien, die unterschiedliche Körperregionen betreffen können, ist nicht belegt. Es ist davon auszugehen, dass diese in hohem Maße von einer hohen Compliance abhängig ist, auftretende Ereignisse wie Kataplexien zeitnah zu dokumentieren, da bei einer zeitversetzten Dokumentation (zum Beispiel am Ende des Tages) vor allem bei jüngeren Patientinnen und Patienten ein Recall-Bias wahrscheinlich ist. Dieses ist umso wahrscheinlicher, als die Narkolepsie-Symptomatik häufig mit Erinnerungslücken und Aufmerksamkeitsproblemen (z. B. ADHS) einhergeht [1].

Insgesamt ist die Validität dieses Endpunkts unklar sowie die Operationalisierung nur zum Teil nachvollziehbar. Es konnten keine Informationen für eine standardisierte Anleitung oder Schulung der Patienten und Patientinnen, Erziehungsberechtigten und Lehrkräften identifiziert werden. Es

bleibt unklar, inwiefern die Operationalisierung des Endpunkts einen Einfluss auf eine mögliche Heterogenität der Daten hat (Erfahrungsgrad der 3 Personengruppen im Erkennen von Narkolepsie-Symptomen, wie der Kataplexie, und Dokumentation im Schlaftagebuch).

Eine Definition der erhobenen Symptomatik für die Anwenderinnen und Anwender des Tagebuchs, beispielsweise einer Kataplexie (partiell, total) liegen ebenfalls nicht vor. Angaben zur Reliabilität oder Validität des Schlaftagebuchs konnten nicht identifiziert werden. Aufgrund der unzureichenden Angaben kann von einer Augenschein-Validität nicht ausgegangen werden.

Die Endpunkte „wöchentliche Kataplexie-Rate erhoben mittels Schlaftagebuch“ sowie der Narkolepsie-Symptome „mittlere Schlafdauer“, „Anzahl der am Tage vorkommenden unbeabsichtigten Schlafanfälle und Episoden starker Müdigkeit“, „Häufigkeit von Halluzinationen und Schlafparalyse“ wurden im Verfahren bei erwachsenen Patienten und Patientinnen mit Narkolepsie [17] akzeptiert. Aufgrund der besonderen Bedeutung der Kataplexie-Symptome werden die Ergebnisse im Anhang der Nutzenbewertung dargestellt.

Test of Everyday Attention for Children (TEA-Ch)

Der Endpunkt Test of Everyday Attention for Children wird in der Nutzenbewertung im Anhang dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der TEA-Ch ist eine spieleähnlich aufgebaute, standardisierte Testbatterie für Kinder im Alter zwischen 6 und 16 Jahren zur Erfassung unterschiedlicher Aspekte der Aufmerksamkeit. Entwickelt wurde der Test zum Einsatz in der klinischen Diagnostik bei Verdacht auf eine Störung der Aufmerksamkeitsfunktionen.

Er wird als Individualtest mit einer Testleitungsperson durchgeführt und dauert ca. 1 Stunde, bei größeren Schwierigkeiten der Kinder gegebenenfalls länger. Dabei sind die Aufgaben so gestaltet, dass sie minimale Anforderungen an kognitive Fähigkeiten wie Gedächtnis, Sprache und Verständnis stellen. Übungsaufgaben, die den einzelnen Untertests des TEA-Ch vorangestellt sind, ermöglichen eine Überprüfung dieser Fähigkeiten. Kinder müssen in der Lage sein, die Instruktionen zu verstehen, ebenfalls müssen Probleme mit Motorik, Hören, Sehen und Sprachproduktion ausgeschlossen werden, andernfalls kann der Test nicht durchgeführt werden.

Basierend auf neuropsychologischer Forschung, die gezeigt hat, dass es unterschiedliche „Aufmerksamkeitssysteme“ im Gehirn gibt, die jeweils mit unterschiedlichen Gehirnregionen und neuronalen Netzwerken assoziiert sind und somit in unterschiedlichem Ausmaß beeinträchtigt sein können, wird die Performanz in 3 Aufmerksamkeitsfunktionen mit 9 Untertests erfasst:

Tabelle 6: TEA-Ch: Übersicht der angewandten Tests in der Studie P11-06 [25]

Aufmerksamkeitsfunktion	Beschreibung	Untertests	Rohwerte
Fokussierte (selektive) Aufmerksamkeit	Fähigkeit, Ablenkungen nicht wirksam werden zu lassen, Informationen daraufhin durchzugehen, was wichtig ist, und sie für eine anstehende Aufgabe einzusetzen	<ul style="list-style-type: none"> • Sky Search • Map Mission 	Zeit/Treffer Anzahl Treffer

Aufmerksamkeitsfunktion	Beschreibung	Untertests	Rohwerte
Aufmerksamkeitskontrolle/Umschalten	Fähigkeit, das Zentrum der Aufmerksamkeit zwischen unterschiedlichen Objekten zu verschieben	<ul style="list-style-type: none"> • Creature Counting • Opposite Worlds • „Same World“ 	Anzahl Treffer und Bearbeitungszeit für Treffer Bearbeitungszeit
Daueraufmerksamkeit	Fähigkeit, die Konzentration auf eine Tätigkeit beizubehalten, die wenig dazu beiträgt, die Aufmerksamkeit gefangen zu nehmen, aber notwendig ist, um ein Ziel zu erreichen	<ul style="list-style-type: none"> • Score! • Code Transmission • Walk Don't Walk • Score DT (Parallelaufgabe, bei der auch die selektive Aufmerksamkeit gefordert ist) • Sky Search DT 	Anzahl Treffer (Zeit/Treffer) geteilt durch (Treffer/Anzahl der bearbeiteten Aufgaben) Abweichungsscore: (Wert Sky Search) – (Wert Sky Search DT)

Es liegen 2 Parallelförmigen des TEA-Ch vor, sodass bei Re-Testung Lerneffekte bzw. direkte Erinnerungen an richtige Lösungen abgeschwächt werden. Allerdings hat sich gezeigt, dass bei wiederholter Messung Leistungsverbesserungen beobachtet werden.

Die Performanz in den einzelnen Untertests wird zunächst in Rohwerten ermittelt, zum Beispiel Anzahl der richtigen Treffer oder Bearbeitungszeit für eine Aufgabe. Die Rohwerte werden anschließend anhand einer Normtabelle in altersentsprechende Normwerte umgewandelt. Die Normtabelle enthält Grobnormen (7 Stufen) auf der Basis von Prozenträngen in 5-er Schritten (5, 10, ... 95). Gemäß den Studienunterlagen sollten die Ergebnisse als kumulative Prozentangaben angegeben werden, da ein Vergleich nach Alter und Geschlecht aussagekräftiger ist gegenüber einem Vergleich von Rohwerten.

Die Tests werden einzeln ausgewertet. Die Berechnung eines Subscores oder Gesamtscores ist nicht vorgesehen.

Der Test wurde in der Studie P11-06 durch eine Psychologin / einen Psychologen zur Baseline-Visite (V1: Tag -14) und am Ende der doppelblinden Phase (V6: Tag 49) durchgeführt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Es existiert ein Testmanual und Testkits zur standardisierten Durchführung durch geschulte Testleiterinnen/Testleiter sowie zur Auswertung und Interpretation der Testergebnisse. Aufgrund im Testmanual vorgegebener Instruktionen zu den einzelnen Untertests sowie eindeutigen Auswertungsmodalitäten ist die Objektivität sowohl für die Durchführung als auch für die Auswertung gewährleistet. Die Erhebung war durch eine Psychologin / einen Psychologen vorgesehen.

Allerdings scheint es keine Möglichkeit zu geben, die Ergebnisse der einzelnen Untertests zu Scores für die 3 Aufmerksamkeitsdomänen zusammenzufassen, weshalb eine Auswertung immer auf der Ebene der 9 Untertests erfolgen muss.

In der Studie P11-06 wurde, anders als im Manual nach einem Monat, eine erneute Erhebung nach ca. 8 Wochen durchgeführt.

Patientenrelevanz

Aufmerksamkeitsprobleme gehören zur Krankheitssymptomatik von Patientinnen und Patienten mit Narkolepsie, oft sind diese mit erheblichen Einschränkungen in der sozialen und

schulischen Lebenswelt verbunden. Da das Instrument jedoch hauptsächlich zur Diagnostik entwickelt sowie an gesunden Kindern validiert wurde, kann anhand der Validierungsstudien nicht abgeschätzt werden, ob diese 9 einzelnen, eher „abstrakten“ Aufmerksamkeitsfunktionen relevante Einschränkungen aufgrund der Erkrankung im vorliegenden Anwendungsgebiet abbilden. Somit ist unklar, inwieweit die hier gemessenen Aufmerksamkeitsfunktionen mit dem Funktionsniveau im Alltag und/oder der Lebensqualität der Kinder zusammenhängen und ob die Kinder und Jugendlichen mögliche Einschränkungen in den Aufmerksamkeitsdimensionen als bedeutsam einschätzen. Die unmittelbare Patientenrelevanz der hier gemessenen Funktionen ist unklar. Aufgrund der aus klinischer Sicht bedeutsamen Symptomatik wird der Endpunkt jedoch im Anhang dargestellt.

Validität

Der Endpunkt wurde ursprünglich an einer australischen Stichprobe von 293 gesunden Kindern zwischen 6 und 16 Jahren [21], einer Subpopulation von 24 Jungen mit ADHS [10] und 232 gesunden Kindern in China bzw. 74 Kindern im Alter zwischen 6–11 Jahren aus Deutschland validiert [21].

Zur Entwicklung des TEA-Ch konnten keine Informationen identifiziert werden. Es liegen jedoch erste Ergebnisse zur Reliabilität und Validität des Instruments vor.

Die Test-Retest-Reliabilität für die einzelnen Untertests an 55 Kindern zeigte für den Zeitraum von 5–20 Tagen heterogene Ergebnisse ($r: 0,64$; $r: 0,92$), weitere Ergebnisse belegen eine hinreichende konvergente und diskriminante Validität sowie Known-groups-Validität. Bei einigen Untertests des TEA-Ch wurden Deckeneffekte für die Rohwerte bei gesunden Kindern ab einem Alter von ca. 11 Jahren beobachtet [10,21].

Verbesserte Testleistungen bei einem Re-Test nach einem Monat deuten auf relevante Übungs- und/oder Erinnerungseffekte hin. In der Studie P11-06 war eine Durchführung des Tests zu Baseline und zum Ende der Behandlungsphase vorgesehen, was einem Zeitraum von ca. 8 Wochen entspricht. Mögliche Lerneffekte bei erneuter Durchführung des Tests können nicht ausgeschlossen werden.

Studien zur Änderungssensitivität des Instruments in Interventionsstudien sind nicht bekannt. Eine Auswertung als Gesamtscore bzw. der Subskalen (Fokussierte (selektive) Aufmerksamkeit, Aufmerksamkeitskontrolle/Umschalten, Daueraufmerksamkeit) war für den TEA-Ch nicht vorgesehen. Angaben zur klinischen Relevanz möglicher Mittelwertsunterschiede liegen nicht vor. Responderanalysen wurden mit dem Dossier nicht eingereicht.

Maintenance of wakefulness test (MWT)

Der Endpunkt MWT wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Die Patientenrelevanz kann nicht beurteilt werden.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Maintenance of wakefulness test (MWT) beurteilt nach objektiven Kriterien die Tagesschläfrigkeit durch Messung der individuellen Fähigkeit einer Person, wach zu bleiben in einer definierten Zeit.

Es wurden 4 30-minütige MWT-Einheiten in 2-Stunden-Intervallen zum Zeitpunkt der Studienaufnahme (Visite V2: Tag 0) und zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (V7: Tag 56 oder letzter Erhebungszeitpunkt unter Behandlung) gemäß dem Vorgehen von Doghramji K. et al., 1997 [14] beschrieben.

Die Patientinnen und Patienten befinden sich bei der Testausführung bei Dämmerlicht in einer reizarmen Umgebung bei Umgebungstemperatur (22 °C). Die Person sollte versuchen, so

lange wie möglich wach zu bleiben. Sensoren registrieren dabei, ob die Person einschläft. Der Zeitpunkt des Einschlafens ist definiert als 3 aufeinanderfolgende 30-Sekunden-Perioden des Schlafstadiums 1 oder 1 30-Sekunden-Periode der Schlafstadien 2, 3 oder 4 oder des REM-Schlafes. Jede Testeinheit wurde nach dem ersten eindeutigen Einschlafen oder, wenn die Person nicht einschlieft, nach einer maximalen Dauer von 30 Minuten abgebrochen. Polysomnographische Aufzeichnungen werden zur Bestimmung des Zeitpunkts des Einschlafens und der mittleren Schlaflatenz (maximal 30 Minuten) durchgeführt.

Patientinnen und Patienten sollten in der Nacht vor der Erhebung für ausreichend Nachtschlaf (mindestens 6 Stunden) gesorgt und keinen Alkohol getrunken haben.

Bewertung

Die Operationalisierung ist überwiegend nachvollziehbar. In der Publikation von Doghramji K. et al., 1997 [14] wird, anders als beim 30-minütigen Test in der Studie P11-06, ein 20-minütiger oder 40-minütiger Test beschrieben. Eine Rationale für das abweichende Vorgehen in der Studie P11-06 konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

Patientenrelevanz

Übermäßige Tagesschläfrigkeit wird als patientenrelevant angesehen. Es ist jedoch unklar, wie durch den Test und die künstliche Testsituation valide die Beurteilung der Symptomatik einer übermäßigen Tagesschläfrigkeit erfasst werden kann. Insgesamt kann die Patientenrelevanz nicht beurteilt werden.

Validität

Aufgrund der unklaren Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

2.3.3 Lebensqualität

Es wurden keine Endpunkte zur Lebensqualität erhoben.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Ein UE war definiert als das Auftreten oder die Verschlechterung eines bestehenden unerwünschten Anzeichens, Symptoms oder eines medizinischen Zustands während des Beobachtungszeitraums (Screeningvisite bis 1 Monat nach der letzten Einnahme der Studienmedikation bzw. Auflösung bestehender UE mit Bezug zur Studienmedikation). Eine Auswertung der Ereignisse war für den Zeitraum ab Baseline bis zum Ende der verblindeten Studienphase zu Woche 9 vorgesehen. Der Begriff „unerwünschtes Ereignis“ umfasste auch Laborbefunde oder Ergebnisse anderer diagnostischer Verfahren, die als klinisch relevant angesehen wurden, z. B. wenn sie außerplanmäßige diagnostische Verfahren oder Behandlungsmaßnahmen erforderlich machten oder zum Ausscheiden aus der Studie führten. Für die Studie P11-06 wurden „treatment emergent adverse events“ (TEAE) vom ersten Tag des Erhalts der Studiendosis bis 7 Tage nach der Einnahme der letzten Studiendosis ausgewertet. Diese waren als Ereignisse definiert, die vor Beginn der Studienbehandlung nicht aufgetreten sind, oder bereits vorhandene Ereignisse, die sich nach Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation entweder in der Intensität oder Häufigkeit verschlimmerten.

UE wurden mittels MedDRA V23.0 dokumentiert und nach SOC und PT ausgewertet.

Nichtberücksichtigung von Ereignissen der Grunderkrankung

Symptome der Grunderkrankung sollten nicht als unerwünschtes Ereignis angesehen und nur bei einer Verschlimmerung oder einem Auftreten in ungewöhnlicher Form als UE gemeldet werden. Als Beispiele werden Halluzinationen, Schlafattacken und plötzliches Einschlafen genannt, eine vollständige Definition dieser von den UE abzugrenzenden Symptome ist allerdings nicht aufgeführt.

Schweregradeinteilung

UE wurden nach Einschätzung des Prüfarztes bzw. der Prüferärztin in milde, moderate und schwere UE unterteilt. Es sollten schwere UE ausgewertet werden.

- Mild: Keine signifikante Beeinträchtigung der üblichen Aktivitäten der Patientin bzw. des Patienten: akzeptabel, ohne Spätfolgen
- Moderat: Moderate Beeinträchtigung der üblichen Aktivitäten der Patientin bzw. des Patienten
- Schwer: Erhebliche Beeinträchtigungen der üblichen Aktivitäten der Patientin bzw. des Patienten, welche als nicht akzeptabel vom ärztlichen Prüfpersonal beurteilt wurden; erforderte eine besondere Behandlung oder Abbruch der Studie

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

- Tödlich oder lebensbedrohlich
- Lebensbedrohlich (Patient bzw. Patientin mit Risiko zum Versterben zu dem Zeitpunkt)
- Hospitalisierungen oder Verlängerung einer Hospitalisierung
- Führt zu andauernder oder bedeutsamer Behinderung/Unfähigkeit
- Kongenitale Anomalie/Geburtsfehler
- Anderes wichtiges medizinisches Ereignis

UE von besonderem Interesse

Es werden folgende UE von besonderem Interesse mittels MedDRA Preferred Terms (PT) definiert. [8]

- Depression
 - Depression
 - Stimmungsschwankungen
 - Suizidversuch
 - Suizidgedanken
 - Vollzogener Suizid
 - Major Depression
 - Depressive Stimmung
 - Stimmungsschwankungen
 - Anhedonie
 - Gefühl der Verzweiflung
 - Negative Gedanken
 - Weinerlichkeit
 - Affektlabilität
 - Affektive Störung
 - Apathie
 - Lethargie
- Angstzustände
 - Ängste
 - Ängstlichkeitsstörung
 - Soziale Angststörung

- Drogen und Medikamentenmissbrauch
 - Medikamentenmissbrauch
 - Vorsätzlicher Produktmissbrauch
 - Off-label-use
- Medikamentenabhängigkeit
 - Drogenabhängigkeit
- Durch Hyperaktivität verursachte Magenbeschwerden
 - Gastroösophageale Refluxkrankheit
 - Magengeschwür
 - Peptisches Geschwür
 - Dyspepsie
 - Epigastrisches Unwohlsein
 - Gastritis
 - Ösophagitis
- Schlaflosigkeit
 - Schlaflosigkeit
 - Initiale Schlaflosigkeit
 - Mittlere Schlaflosigkeit
 - Endgültige Schlaflosigkeit
- Fruchtbarkeitsstörungen
 - Unfruchtbarkeit
 - Unfruchtbarkeitstests abnormal
- Prokonvulsives Potential
 - Krampfanfälle
 - Epilepsie
 - Atonische Krampfanfälle
 - Klonischer Krampfanfall
 - Epileptische Aura
- QT-Intervall-Verlängerung
 - Torsade de pointes
 - Langes QT-Syndrom
 - Angeborenes langes QT-Syndrom
- Rebound-Effekt
 - Rebound-Effekt
- Gewichtszunahme
 - Gewichtszunahme
 - Abnormale Gewichtszunahme
 - Übergewicht

Bewertung

Die Operationalisierung ist zum Teil nachvollziehbar.

Es wird angegeben, dass Ereignisse der Grunderkrankung herausgerechnet werden. Eine Beschreibung aller herauszurechnenden Ereignisse konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Die vom pU als Beispiele aufgeführten Symptome beinhalten u. a. nicht die Begriffe Kataplexie und (übermäßige) Tagesschläfrigkeit.

Eine Rationale für die Wahl einer studienindividuellen Schweregradeinteilung konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Validität

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse wird als valide angesehen. Es ist unklar, ob alle Ereignisse, die der Grunderkrankung zugeordnet werden können, herausgerechnet wurden. Es fehlen genaue Angaben aller erkrankungsbezogenen Anzeichen und Symptome.

Es ist unklar, ob ein Klassifizierungssystem für die Schweregradeinteilung verwendet wurde. Auf eine Darstellung von schweren UE wird in der Nutzenbewertung verzichtet.

Fragebogen zur Erhebung von Amphetamin-ähnlichen Absetzreaktionen

Der Fragebogen zur Erhebung von Amphetamin-ähnlichen Absetzreaktionen wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, jedoch im Anhang dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Ein Fragebogen soll zur Untersuchung auftretender Amphetamin-ähnlicher Absetzreaktionen gemäß DSM IV, eine Woche nach Absetzen der Studienmedikation, eingesetzt werden. Diese sind definiert als Dysphorie und mindestens 2 weitere Symptome, wie Fatigue, lebhaftes und unangenehme Träume, Schlaflosigkeit, Hypersomnie, gesteigerter Appetit, psychomotorische Retardierung oder Unruhe, und werden am Ende der Auswaschphase erhoben. Die Erhebung soll telefonisch entweder 3–5 Tage nach Ende der Auswaschphase oder bei der letzten Visite der verblindeten Studienphase bzw. Visite zum vorzeitigen Abbruch durch das Studienpersonal erfolgen.

Es soll der Anteil an Personen mit Absetzreaktionen sowie für jedes definierte Symptom eine deskriptive Auswertung erfolgen.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nur zum Teil nachvollziehbar. Eine Operationalisierung zur Unterscheidung der einzelnen Absetzreaktionen und der Krankheitssymptomatik konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

Patientenrelevanz und Validität

Amphetamin-ähnliche Absetzreaktionen werden als patientenrelevant angesehen. Einzelne zu erhebende Symptome überschneiden sich jedoch mit denen der Grunderkrankung.

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Die Erhebung der Symptome erfolgte gemäß DSM IV. Der Endpunkt wird nach 1-wöchiger Auswaschphase erhoben, anders als die Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte (am Ende der 8-wöchigen Behandlungsphase). Eine Differenzierung der einzelnen Absetzreaktionen in erkrankungsüberschneidende und erkrankungsunabhängige Symptome ist nicht erfolgt. Von daher wird die Erhebung dieses Endpunkts als nicht valide eingeschätzt.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten bzw. im Anhang dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 7.

Tabelle 7: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten, ergänzend dargestellten und im Anhang dargestellten Endpunkte in der Studie P11-06 während der verblindeten 9-wöchigen Studienphase (Datenschnitt: 15. November 2021)

Endpunkt	Screeningphase		Behandlungsphase							Auswaschphase	Vorzeitiges Auscheiden ²⁾
	Studienvisite (Woche)	Screening V0 ¹⁾	Baseline V1	Einschluss V2	V3	V4	V5	V6	V7	T1 Tel. Kontakt	
Studientag	Tag -28	Tag -14	Tag 0 ± 2	Tag 14 ± 2	Tag 21 ± 2	Tag 28 ± 2	Tag 49 ± 2	Tag 56 ± 2	Tag 59 ± 2	Tag 63 ± 2	+5
Todesfälle ³⁾	x										
UNS ⁴⁾		x	x				x	x			x
PDSS ⁴⁾		x	x	x	x	x	x	x			x
CGI-C ⁵⁾							x	x		x	x
CDI-2 SF		x			x		x			x	x
C-SSRS		x	x	x	x	x	x	x		x	x
Schlaftagebuch ⁶⁾⁷⁾	x ¹⁾	x	x	x	x	x	x	x		x	x
TEA-Ch ⁷⁾		x					x				
Sicherheit	x										
Fragebogen zu Absetzerscheinungen ⁷⁾									x	x	x

¹⁾ Visite nur bei Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit gemäß dem Studienprotokoll nicht erlaubter Begleitmedikation. Bei Personen, die vor Studieneintritt keine verbotene Begleitmedikation einnahmen oder Patienten und Patientinnen ohne anti-kataplektische Behandlung, fing die Studie ab Visite V1 an.

²⁾ Nach vorzeitigem Abbruch der Studie sollte eine Visite innerhalb von 5 Tagen nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation erfolgen.

³⁾ Über die Sicherheit erhoben.

⁴⁾ Der Endpunkt wird ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

⁵⁾ Der CGI-C wurde jeweils zur klinischen Einschätzung der Veränderung der Symptome Kataplexie und EDS eingesetzt.

⁶⁾ Das Schlaftagebuch sollte jeden Abend während der gesamten Studienphase ausgefüllt werden.

⁷⁾ Der Endpunkt wird im Anhang der Nutzenbewertung dargestellt.

Abkürzungen: CDI-2 SF: Childhood Depression Inventory - 2 Short Form; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; CGI-C: Clinical Global Impression of Change; EDS: Übermäßige Tagesschläfrigkeit (excessive daytime sleepiness); PDSS: Pediatric Daytime Sleepiness Scale; TEA-Ch: Test of Everyday Attention for Children; UNS: Ullanlinna Narcolepsy Scale; V: Visite

2.4 Statistische Methoden

Analysepopulationen

- Randomised Set: Alle randomisierten Personen
- Full Analysis Set (FAS): Alle randomisierten Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben mit mindestens einem Baseline-Wert des Endpunkts UNS (Primäres Wirksamkeitskriterium)
- Sicherheitspopulation (Safety Analysis Set: SAS): Alle Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analysen erfolgten anhand der tatsächlich verabreichten Studienmedikation.

Datenschnitte

- 15. November 2021

Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Es wurden 4 Subgruppenanalysen a priori im SAP für bestimmte Endpunkte definiert, wobei eine nähere Definition der Endpunkte nicht gegeben wurde:

- Alter zu Baseline (6–11; 12–18 Jahre)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Body Mass Index zu Baseline (untergewichtig, normal, übergewichtig, fettleibig)
- Narkolepsie Typ 1 und 2

Im Studienbericht werden deskriptiv Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt UNS-Gesamtscore und UE-Gesamtraten dargestellt, Analysen zu Effektmodifikatoren, wie Berechnung von Interaktionstermen, waren nicht vorgesehen und wurden post-hoc nicht ermittelt.

Änderung des primären Endpunkts

Mit Protokollamendment 3 (Datum: 30. September 2020) wurde der primäre Endpunkt ca. 7 Monate vor dem Ende der Studie (Studienbeginn: 06. Juni 2016; Ende verblindete Phase: 03. April 2021) von PDSS-Gesamtscore zu UNS-Gesamtscore geändert. Die Studie wurde zu dem Zeitpunkt doppelblind durchgeführt und es erfolgte eine Änderung des a priori definierten sekundären Endpunkts UNS-Gesamtscore zum primären Endpunkt.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte während der verblindeten Studienphase

Für die Endpunkte UNS-Gesamtscore, PDSS-Gesamtscore erfolgte eine Auswertung zum Ende der doppelblinden 8-wöchigen Behandlungsphase ((V6-V7)/2).

Die Endpunkte CGI-C Kataplexie, CGI-C EDS und C-SSRS wurden zum Ende der doppelblinden 8-wöchigen Behandlungsphase (V7: Tag 56) ausgewertet.

Der Endpunkt CDI-2 SF wurde zum Ende der 8-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase (V6: Tag 49) ausgewertet.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

Imputationen waren nur für den UNS-Gesamtscore und PDSS-Gesamtscore vorgesehen. Es wurde ein Verfahren der multiplen Imputation (MI), die das Alter, Geschlecht und den Baseline-Score des jeweiligen Endpunkts berücksichtigen, basierend auf den Teilnehmenden,

für die alle Post-Baseline-Werte vorlagen, durchgeführt. Insgesamt werden 100 imputierte, teilweise vollständige Datensätze generiert.

Die primäre Imputationsstrategie beruht auf der „Missing at Random“ (MAR)-Annahme.

Sensitivitätsanalysen

Für den Endpunkt UNS-Gesamtscore und PDSS waren folgende Sensitivitätsanalysen auf Grundlage der primären Analyse mittels ANCOVA gemäß SAP a priori definiert:

- „Missing not at Random“ (MNAR) anstelle MAR-Annahme
- Studienzentren als fester Faktor anstelle eines zufälligen Faktors
- Aufnahme von Natriumoxybat sowie Natriumoxybat*Behandlungsgruppen als feste Effekte in die primäre Analyse
- Ohne Imputationen (für Personen, die die doppelblinde Studienphase beendeten (V6: Tag 49, V7: Tag 56))
- Anhand der tatsächlich applizierten Studienmedikation

Einschätzung der statistischen Auswertungen

UNS-Gesamtscore, PDSS-Gesamtscore

Die vom pU präspezifizierten Analysen zum primären Endpunkt UNS-Gesamtscore sowie des Endpunkts PDSS-Gesamtscore werden als geeignet angesehen und in der Nutzenbewertung dargestellt. Für das Dossier Modul 4 erfolgte zudem post-hoc eine Berechnung des Hedges' g für die Endpunkte UNS-Gesamtscore und PDSS-Gesamtscore.

Es wurden für eine Verbesserung keine Responderanalysen vorgelegt.

CGI-C Kataplexie und CGI-C EDS

Es waren für beide Endpunkte präspezifiziert Responderanalysen vorgesehen, mit Response definiert als ein Score von ≤ 3 beim CGI-C für eine Verbesserung. Im Studienbericht finden sich widersprüchliche Angaben zum Response-Wert. Es wird in den Studienunterlagen, z. B. im SAP, überwiegend ein Response-Wert von ≤ 3 für eine Verbesserung beschrieben, während bei den Ergebnistabellen im Studienbericht und in den SAS-Output-Daten in den Fußnoten der Ergebnistabellen ein Response-Kriterium von 1 und 2 definiert wird.

In der Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der a priori definierten Responderanalysen zur Berechnung der nicht-adjustierten p-Werte mittels Chi²-Test berichtet. Effektschätzer wurden mit dem Dossier nicht eingereicht.

Auf eine Darstellung der Mittelwertdifferenzen und p-Werte, berechnet mittels zweiseitigem Student-t-Test und Mann-Whitney-Test, zum Ende der 8-wöchigen Behandlung wird verzichtet.

CDI-2 SF und C-SSRS

Für den Endpunkt CDI-2 SF war präspezifiziert eine deskriptive Auswertung anhand der SAS-Population vorgesehen.

Es wurden für den Endpunkt CDI-2 SF keine Responderanalysen für eine Verbesserung um mindestens 15 % mit dem Dossier bzw. andere Analysen zur Berechnung von (adjustierten) Mittelwertdifferenzen eingereicht.

Sicherheit

Es war a priori eine deskriptive Darstellung der Sicherheitsendpunkte anhand der SAS-Population vorgesehen. Es erfolgte post-hoc keine Berechnung von Effektschätzern für das Dossier.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt.

*Tabelle 8: Verzerrungspotential der Studie P11-06: verblindete 9-wöchige Studienphase
(Datenschnitt: 15. November 2021)*

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
P11-06	Ja ¹⁾²⁾	Ja ¹⁾	Ja	Ja	Ja ³⁾	Nein ⁴⁾⁵⁾	Niedrig

¹⁾ Angaben zum Stratifizierungsmerkmal Studienzentren für die beiden Behandlungsgruppen konnten nicht identifiziert werden.

²⁾ Die für die Studie beschriebene gleichmäßige Verteilung (ohne Stratifizierung) von mindestens 40 % bezüglich des Alters (6–11; 12–18 Jahre) bzw. des Geschlechts wurde für das Geschlecht nicht erreicht. In den Interventionsarm wurden ca. 49 % und in den Kontrollarm 37 % weibliche Personen eingeschlossen. Für das Alter konnte das Kriterium annähernd erfüllt werden (Alter 6–11 Jahre: 31 % der Personen im Interventionsarm bzw. 34 % im Kontrollarm).

³⁾ Mit dem dritten Protokollamendment (30.09.2020) wurde der primäre Endpunkt von PDSS zu UNS-Gesamtscore geändert, was eine Fallzahlerhöhung zur Folge hatte. Die Änderung erfolgte zum Ende der doppelblinden Studienphase (Studiendauer: 06. Juni 2016 – 03. April 2021), bei dem nahezu alle Teilnehmenden diese abgeschlossen haben. Hierbei wurde der gemäß Studienprotokoll präspezifizierte primäre und sekundäre Endpunkt getauscht. Zudem wurde die Studie doppelblind durchgeführt. Es wird von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen.

⁴⁾ Protokollverletzungen traten im Kontrollarm mit ca. 16 % häufiger auf gegenüber dem Interventionsarm mit ca. 8 %. Als häufigste Protokollverletzung wird bei insgesamt 5 Personen (5 %) die nicht geeignete gemäß der Randomisierungssequenz zugewiesene Studienmedikation beschrieben. Aufgrund des geringen Anteils der betroffenen Personen wird jedoch von einem geringen Verzerrungspotential ausgegangen.

⁵⁾ Insgesamt wurden mehrheitlich Personen mit Narkolepsie Typ 1 in beide Behandlungsarme mit einem höheren Anteil in der Interventionsgruppe (85 % im Interventions- und 76 % im Kontrollarm) eingeschlossen. Bestehende Symptome einer Dysnomnie oder Schlafparalyse waren im Interventionsarm um ca. 12 % höher als im Kontrollarm. Imbalancen waren zudem beim Geschlecht zu beobachten (siehe Fußnote 2). Eine Natriumoxybat-Einnahme wurde häufiger bei 9 (13 %) Personen des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm mit 2 (5 %) Personen während der Behandlungsphase beobachtet. Imbalancen von < 10 % wurden zudem bei automatisiertem Verhalten und dem Anteil an adipösen Personen zu Baseline beschrieben. Von einer Verzerrung der Ergebnisse durch diese Imbalancen wird nicht ausgegangen.

Abkürzungen: PDSS: Pediatric Daytime Sleepiness Scale; UNS: Ullanlinna Narcolepsy Scale

Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 9 dargestellt.

Für die Endpunkte CGI-C Kataplexie, CGI-C EDS, CDI-2 SF und Sicherheit wurde kein adäquater Effektschätzer vorgelegt, die Endpunkte Mortalität und C-SSRS wurden rein deskriptiv berichtet, weshalb keine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene erfolgt.

Tabelle 9: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie P11-06: verblindete 9-wöchige Studienphase (Datenschnitt: 15. November 2021)

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
UNS-Gesamtscore ¹⁾	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
PDSS-Gesamtscore	Ja	Ja	Unklar ²⁾	Nein	Niedrig

¹⁾ Primärer Endpunkt, wird in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

²⁾ Es konnten keine Ergebnisse zu 2 der 5 präspezifizierten Sensitivitätsanalysen im Studienbericht bzw. Informationen, weshalb diese nicht durchgeführt/berichtet wurden, identifiziert werden. Da jedoch für mindestens die Hälfte der Sensitivitätsanalysen Daten vorliegen, wird für den Endpunkt übergreifend von einem geringen Verzerrungspotential ausgegangen.

Abkürzungen: PDSS: Pediatric Daytime Sleepiness Scale; UNS: Ullanlinna Narcolepsy Scale

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

In Tabelle 10 sind die Studiencharakteristika der Studie P11-06 beschrieben. Insgesamt wurden 115 Personen gescreent und 110 Personen in die beiden Behandlungsarme randomisiert. Als Begründung für die Nicht-Aufnahme der 5 gescreenten Personen wird angegeben: Entzug der Einverständniserklärung durch die Patientin bzw. den Patienten selbst (3 Personen) bzw. durch die Eltern (1 Person) sowie PDSS < 15 (1 Person).

*Tabelle 10: Allgemeine Angaben; Studie P11-06: verblindete 9-wöchige Studienphase
(Datenschnitt: 15. November 2021)*

P11-06	Pitolisant N = 72	Placebo N = 38
Randomisierte Personen ¹⁾ , n	72	38
FAS ¹⁾ , n (%)	72 (100,0)	38 (100,0)
SAS-Population ¹⁾ , n (%)	73 (101,4) ²⁾	37 (97,4) ²⁾
Abbruch der Studie, n (%)	3 (4,2) ³⁾	1 (2,6) ⁴⁾
Entzug der Einverständniserklärung	3 (4,2)	1 (2,6)
Mediane Behandlungsdauer, Tage (min; max)	56 (6; 68)	56 (54; 64)
Mediane Beobachtungsdauer, Tage (min; max)	64 (24; 78)	64 (61; 83)

¹⁾ Definition siehe Kapitel 2.4 Statistische Methoden

²⁾ Insgesamt haben 5 Personen nicht die Studienmedikation gemäß Randomisierungsplan erhalten (Intervention: n = 2 (2,8 %) und Kontrolle: n = 3 (7,9 %)).

³⁾ Bis zum Ende der doppelblinden 8-wöchigen Behandlungsphase (Visite V7: Tag 56) haben 2 Teilnehmende (2,8 %) und bis zum Ende der Auswaschphase (Visite V8: Tag 63) hat 1 Person (1,4 %) des Interventionsarms die Einverständniserklärung entzogen.

⁴⁾ Bis zum Ende der 9-wöchigen Studienphase (Visite V8: Tag 63) nach der Auswaschphase hat 1 Person (2,6 %) des Kontrollarms die Einverständniserklärung entzogen.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; SAS: Safety Analysis Set

In Tabelle 11 sind die Patientencharakteristika der Studie P11-06 dargestellt.

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation P11-06 (alle randomisierten Teilnehmenden)

P11-06	Pitolisant¹⁾ N = 72	Placebo¹⁾ N = 38
<i>Alter (Jahre)</i>		
Mittelwert (SD)	13,0 (3,0)	12,5 (3,0)
Median (min; max)	14 (6; 17)	13 (6; 17)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i>		
6–11	22 (30,6)	13 (34,2)
12–18	50 (69,4)	25 (65,8)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
Männlich	37 (51,4)	24 (63,2)
Weiblich	35 (48,6)	14 (36,8)
<i>Gewicht (kg)</i>		
Mittelwert (SD)	61,7 (19,8)	60,4 (24,1)
Median (min; max)	61 (28; 134)	59 (22; 114)

P11-06	Pitolisant¹⁾ N = 72	Placebo¹⁾ N = 38
<i>Body Mass Index, (kg/m²), n (%)</i>		
Untergewichtig	0 (0,0)	0 (0,0)
Normal	30 (41,7)	18 (47,4)
Übergewichtig	23 (31,9)	13 (34,2)
Adipös	19 (26,4)	7 (18,4)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>		
Kaukasisch/weiß	k. A.	k. A.
<i>Region, n (%)</i>		
EMEA	k. A.	k. A.
Nordamerika		
Lateinamerika		
Asien/Pazifik		
<i>Stratifiktionsfaktor Studienzentrum, n (%)</i>	k. A.	k. A.
<i>Begleitende Therapie zu Studienbeginn (> 10 %), n (%)</i>		
Ja	12 (16,7)	7 (18,4)
Andere Mittel für das Nervensystem ²⁾	9 (12,5)	2 (5,3)
<i>Begleitende Therapie während der Behandlungsphase, n (%)</i>		
Ja	19 (26,4)	11 (28,9)
Andere Mittel für das Nervensystem ²⁾	9 (12,5)	2 (5,3)
<i>Narkolepsie-Typ, n (%)</i>		
Typ 1	61 (84,7)	29 (76,3)
Typ 2	11 (15,3)	9 (23,7)
<i>Krankheitsdauer in Jahren, Median (min; max)</i>		
Zeit ab Diagnose bis Randomisierung	0 (0; 7)	0 (0; 9)
<i>Krankheitssymptomatik zu Baseline, n (%)</i>		
Halluzinationen	25 (34,7)	12 (31,6)
Automatisiertes Verhalten	20 (27,8)	13 (34,2)
Dyssomnie	44 (61,1)	20 (52,6)
Schlafparalyse	19 (26,4)	5 (13,2)
<i>Klinisch signifikante Anomalien zu Baseline³⁾, n (%)</i>		
Allgemeinzustand	1 (1,4)	1 (2,6)
Kardiologische Symptome	1 (1,4)	0 (0,0)
Neurologische Symptome	2 (2,8)	1 (2,6)
Dermatologische Symptome	2 (2,8)	0 (0,0)
<i>Polysomnographie-Ergebnisse⁴⁾, Mittelwert (SD)</i>		
n (%)	71 (98,6)	37 (97,4)
Schlafapnoe-Index (pro Stunde)	0,5 (0,8)	0,4 (0,5)
Gesamte Schlafenszeit (Minuten)	475,7 (73,8)	462,6 (68,9)
Gesamte Schlafperiode (Minuten)	543,2 (61,8)	522,2 (68,1)
Schlaflatenz (Minuten)	8,7 (16,4)	12,8 (21,9)
Aufwachen nach Schlafbeginn, Dauer (Minuten)	65,3 (55,4)	62,2 (50,3)
Gesamtschlafdauer < 90 % (O ₂ -Sättigung)	2,6 (14,5)	0,2 (0,9)
Anzahl des Aufwachens ⁵⁾	28,3 (21,8)	24,2 (20,0)
<i>Multipler Schlaflatenz-Test zu Baseline</i>		
n (%)	71 (98,6)	37 (97,4)
Mittelwert (SD)	4,11 (3,0)	4,3 (3,4)
Median (min; max)	3,5 (0,4; 16,0)	3,6 (0,0; 17,0)

P11-06	Pitolisant¹⁾ N = 72	Placebo¹⁾ N = 38
<i>Mittlere Einschlaf latenz (MWT zu Baseline) in Minuten</i>		
n (%)	69 (95,8)	37 (97,4)
Mittelwert (SD)	10,1 (7,2)	10,6 (8,3)
Median (min; max)	9,0 (0,9; 30,0)	10,6 (1,1; 30,0)

¹⁾ Die mediane Behandlungszeit betrug im Interventionsarm 56 Tage (min; max: 6; 68) und im Kontrollarm 56 Tage (min; max: 54; 64).

²⁾ Natriumoxybat-Einnahme bei 9 (12,5 %) Personen des Interventions- und 2 (5,3 %) des Kontrollarms zum Zeitpunkt des Einschusses in die Studie sowie während der Behandlungsphase.

³⁾ In keinem der beiden Behandlungsarme traten zu Baseline respiratorische Symptome bzw. Symptome im logomotorischen System oder des Gastrointestinaltrakts auf.

⁴⁾ Daten wurden zu Baseline oder innerhalb von 12 Monaten vor Baseline erhoben.

⁵⁾ Es waren Daten von 66 (91,7 %) Personen des Interventions- und 34 (89,5 %) Personen des Kontrollarms verfügbar.

Abkürzungen: EMEA: Europe, Middle East, Africa; k. A.: keine Angabe; MWT: Multipler Wachbleibetest; SD: Standardabweichung;

Protokollverletzungen

Der Anteil an Protokollverletzungen war im Kontrollarm höher als im Interventionsarm (Intervention: n = 6 (8,3 %) vs. Kontrolle: n = 6 (15,8 %)). Als häufigste Protokollverletzung wird bei 3 Personen (4,2 %) im Interventionsarm und bei 2 Personen (5,3 %) im Kontrollarm der Erhalt der falschen Studienmedikation (nicht gemäß der Randomisierungssequenz) beschrieben.

Anhand der in der Studie P11-06 dokumentierten Protokollverletzungen ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

3.2 Mortalität

Es wurden keine Todesfälle in beiden Behandlungsarmen während der verblindeten 9-wöchigen Studienphase der Studie P11-06 berichtet.

3.3 Morbidität

Ullanlinna Narcolepsy Scale (ergänzend dargestellt)

In Tabelle 12 sind die Ergebnisse der primären Analyse ergänzend für den UNS-Gesamtscore dargestellt. Die präspezifizierten Sensitivitätsanalysen zeigten vergleichbare Ergebnisse zur primären Analyse.

Responderanalysen zur Verbesserung um 15 % wurden mit dem Dossier nicht eingereicht.

Tabelle 12: UNS-Gesamtscore, Studie P11-06: doppelblinde 8-wöchige Behandlungsphase (Datenschnitt: 15. November 2021), FAS-Population

P11-06	Pitolisant¹⁾ N = 72	Placebo¹⁾ N = 38
Gesamtscore (0–44 Punkte)²⁾		
Baseline ³⁾		
Verfügbare Daten, n (%)	72 (100,0)	38 (100,0)
Mittelwert (SD)	24,63 (7,80)	23,7 (9,1)

P11-06	Pitolisant¹⁾ N = 72	Placebo¹⁾ N = 38
Ende der 8-wöchigen Behandlungsphase		
Verfügbare Daten, n (%)	70 (97,2)	37 (97,4)
Fehlende Daten, n (%)	2 (2,8)	1 (2,6)
Mittelwert (SD)	18,23 (8,14)	21,77 (9,25)
Veränderung zum Ende der 8-wöchigen Behandlungsphase ⁴⁾		
Verfügbare Daten, n (%) ⁵⁾	72 (100,0)	38 (100,0)
LS Mean Differenz [95%-KI] ⁵⁾⁶⁾	-6,29 [-8,51; -4,06]	-2,60 [-5,25; 0,05]
LS Means MWD [95%-KI] ⁵⁾⁶⁾		-3,69 [-6,38; -0,99]
p-Wert ⁵⁾⁶⁾		0,007
SMD ⁷⁾		-0,53 [-0,93; -0,13]

¹⁾ Die mediane Behandlungszeit betrug im Interventionsarm 56 Tage (min; max: 6; 68) und im Kontrollarm 56 Tage (min; max: 54; 64).

²⁾ Höhere Werte deuten auf eine höhere Krankheitsaktivität hin.

³⁾ Der Baseline-Wert wird wie folgt ermittelt: Mittelwert der beiden Visiten V1+V2 (Tag -14 und Tag 0: vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation). Sofern einer der beiden Werte fehlt, wird der verfügbare Wert verwendet.

⁴⁾ Ende der 8-wöchigen Behandlungsphase: Mittelwert der beiden Visiten V6 (Tag 49) und V7 (Tag 56).

⁵⁾ Nach einer MCMC-Monoton-Datenimputation wurden alle fehlenden Daten zum Ende der Behandlung mittels MI-Ansatz für jede Behandlungsgruppe imputiert unter Berücksichtigung des Baseline-Score und des Alters, Geschlechts als Variablen. Es wurde ein auf einer Regression basierender Ansatz gewählt und 100 vollständige Datensätze erzeugt.

⁶⁾ Die Auswertung und Berechnung der LS means, inklusive 95%-KI und des p-Wertes, erfolgte mittels ANCOVA-Modells unter Berücksichtigung des Baseline-Wertes als abhängige Variable, Behandlung, Alter als feste Faktoren und Studienzentren als zufällige Faktoren und MAR-Annahme.

⁷⁾ Die Berechnung erfolgte post-hoc für Modul 4.

Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of Covariance; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MAR: Missing At random; MCMC: Markov chain Monte Carlo; MI: Multiple Imputation; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; UNS: Ullanlinna Narcolepsy Scale

Pediatric Daytime Sleepiness Scale (ergänzend dargestellt)

In Tabelle 13 sind die Ergebnisse für den Endpunkt PDSS dargestellt.

Es wurden Ergebnisse von 3 der 5 präspezifizierten Sensitivitätsanalysen berichtet, die vergleichbare Ergebnisse zur primären Analyse zeigen. Sensitivitätsanalysen zur primären Analyse, jedoch mit Studienzentren als feste Faktoren (anstelle als zufälliger Faktor) bzw. mit Natriumoxybat und Behandlung*Natriumoxybat als zusätzliche feste Faktoren konnten nicht identifiziert werden.

Responderanalysen zur Verbesserung um 15 % wurden mit dem Dossier nicht eingereicht.

Tabelle 13: PDSS-Gesamtscore, Studie P11-06: doppelblinde 8-wöchige Behandlungsphase (Datenschnitt: 15. November 2021), FAS-Population

P11-06	Pitolisant¹⁾ N = 72	Placebo¹⁾ N = 38
Gesamtscore (0–32 Punkte) ²⁾		
Baseline ³⁾		
Verfügbare Daten, n (%)	72 (100,0)	38 (100,0)
Mittelwert (SD)	20,16 (3,64)	20,00 (3,49)

P11-06	Pitolisant¹⁾ N = 72	Placebo¹⁾ N = 38
Ende der 8-wöchigen Behandlungsphase (V6–V7: Tag 49–56) Verfügbare Daten, n (%) Mittelwert (SD)	70 (97,2) 14,57 (5,37)	37 (97,4) 17,96 (5,60)
Veränderung zum Ende der 8-wöchigen Behandlungsphase (V6: Tag 49; V7: Tag 56) ⁴⁾ Verfügbare Daten, n (%) ⁵⁾ LS Mean Differenz [95%-KI] ⁵⁾⁶⁾	72 (100,0) -5,53 (0,66)	38 (100,0) -2,11 (0,89)
LS means (95%-KI) ⁶⁾ p-Wert ⁶⁾	-3,41 [-5,52; -1,31] 0,0015	
SMD ⁷⁾	-0,63 [-1,03; -0,23]	

¹⁾ Die mediane Behandlungszeit betrug im Interventionsarm 56 Tage (min; max: 6; 68) und im Kontrollarm 56 (min; max: 54; 64).

²⁾ Höhere Werte deuten auf eine höhere Krankheitsaktivität hin.

³⁾ Der Baseline-Wert wird wie folgt ermittelt: Mittelwert der beiden Visiten V1+V2 (Tag -14 und Tag 0: vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation). Sofern einer der beiden Werte fehlt, wird der verfügbare Wert verwendet.

⁴⁾ Ende der 8-wöchigen Behandlungsphase: Mittelwert der beiden Visiten V6 (Tag 49) und V7 (Tag 56).

⁵⁾ Nach einer MCMC-Monoton-Datenimputation wurden alle fehlenden Daten zum Ende der Behandlung mittels MI-Ansatz für jede Behandlungsgruppe imputiert mit Alter, Geschlecht als Variablen und Berücksichtigung des Baseline-Score. Es wurde ein auf einer Regression basierender Ansatz gewählt und 100 vollständige Datensätze erzeugt.

⁶⁾ Die Auswertung und Berechnung der LS means, inklusive 95%-KI und des p-Wertes, erfolgte mittels ANCOVA-Modells unter Berücksichtigung des Baseline-Wertes als abhängige Variable, Behandlung als feste Faktoren und Studienzentren als zufälliger Faktor und MAR-Annahme.

⁷⁾ Die Berechnung erfolgte post-hoc für das Dossier Modul 4.

Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of covariance; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MAR: Missing at Random; MCMC: Markov chain Monte Carlo; MI: Multiple Imputation; PDSS: Pediatric Daytime Sleepiness Scale; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz

Clinical Global Impression of Change

Kataplexie

Es werden in der Tabelle 14 die Ergebnisse der Responderanalyse im Sinne einer klinischen Einschätzung der Verbesserung der Kataplexie-Symptomatik mittels CGI-C dargestellt.

Tabelle 14: CGI-C Kataplexie Responderanalyse: Klinische Einschätzung der Verbesserung der Kataplexie-Symptomatik, Studie P11-06: doppelblinde 8-wöchige Behandlungsphase (Datenschnitt: 15. November 2021), FAS-Population

P11-06	Pitolisant¹⁾ N = 72	Placebo¹⁾ N = 38
CGI-C Kataplexie²⁾ (1–7 Punkte)		
Ende der 8-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase (V7: Tag 56) Anzahl Personen zu V7 (Tag 56), n (%) Verfügbare Daten, n (%) Fehlende Werte, n (%)	70 (97,2) 56 (77,8) 16 (22,2)	37 (97,4) 28 (73,7) 10 (26,3)
Ansprechen ³⁾ , n (%) Kein Ansprechen, n (%)	28 (38,9) 28 (38,9)	9 (23,7) 19 (50,0)

P11-06	Pitolisant¹⁾ N = 72	Placebo¹⁾ N = 38
Relatives Risiko [95%-KI] ⁴⁾ p-Wert ⁵⁾		k. A. 0,120

¹⁾ Die mediane Behandlungszeit betrug im Interventionsarm 56 Tage (min; max: 6; 68) und im Kontrollarm 56 (min; max: 54; 64).

²⁾ Der Endpunkt wurde nur bei Personen mit Kataplexie-Symptomatik, wie Narkolepsie Typ 1, ausgewertet. Zu Baseline wurde eine Narkolepsie Typ 1 bei 61 (84,7 %) Personen im Interventions- bzw. bei 29 (76,3 %) Personen im Kontrollarm diagnostiziert.

³⁾ Ansprechen war in den Studienunterlagen überwiegend (u. a. SAP) als CGI-C-Score von 1, 2 oder 3 definiert. Vereinzelt findet sich in den Ergebnistabellen des Studienberichts oder der SAS-Output-Dateien ein Score von 1 (erheblich verbessert) oder 2 (sehr verbessert). Es kann nicht abschließend beurteilt werden, inwiefern das präspezifizierte Response-Kriterium CGI-C (1, 2 oder 3 Punkte) post-hoc für den Studienbericht geändert wurde.

⁴⁾ Mit dem Dossier wurden keine Effektschätzer eingereicht.

⁵⁾ Der p-Wert wurde mittels Chi²-Tests anhand der verfügbaren Daten berechnet. Imputationen waren nicht vorgesehen. Ergebnisse zu stratifizierten/adjustierten Analysen wurden nicht vorgelegt.

Abkürzungen: CGI-C: Clinical Global Impression of Change; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; SAP: Statistischer Analyseplan

EDS

Es werden in der Tabelle 15 die Ergebnisse der Responderanalyse im Sinne einer klinischen Einschätzung der Verbesserung der EDS-Symptomatik mittels CGI-C dargestellt.

Tabelle 15: Responderanalysen zu CGI-C EDS: Klinische Einschätzung der Verbesserung der EDS; Studie P11-06: doppelblinde 8-wöchige Behandlungsphase (Datenschnitt: 15. November 2021), FAS-Population

P11-06	Pitolisant¹⁾ N = 72	Placebo¹⁾ N = 38
CGI-C EDS (Verbesserung der EDS-Symptomatik)		
Ende der 8-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase (V7: Tag 56)		
Anzahl Personen zu V7 (Tag 56), n (%)	70 (97,2)	37 (97,4)
Verfügbare Daten, n (%)	69 (95,8)	37 (97,4)
Fehlende Werte, n (%)	3 (4,2)	1 (2,6)
Ansprechen ²⁾ , n (%)	43 (59,7)	14 (36,8)
Kein Ansprechen, n (%)	26 (36,1)	23 (60,5)
Relatives Risiko ³⁾ [95%-KI] p-Wert ⁴⁾		k. A. 0,016

¹⁾ Die mediane Behandlungszeit betrug im Interventionsarm 56 Tage (min; max: 6; 68) und im Kontrollarm 56 (min; max: 54; 64).

²⁾ Ansprechen war in den Studienunterlagen überwiegend (u. a. SAP) als CGI-C-Score von 1, 2 oder 3 definiert. Vereinzelt findet sich in den Ergebnistabellen des Studienberichts oder der SAS-Output-Dateien ein Score von 1 (erheblich verbessert) oder 2 (sehr verbessert). Es kann nicht abschließend beurteilt werden, inwiefern das präspezifizierte Response-Kriterium CGI-C (1, 2 oder 3 Punkte) post-hoc für den Studienbericht geändert wurde.

³⁾ Mit dem Dossier wurden keine Effektschätzer eingereicht.

⁴⁾ Der p-Wert wurde mittels Chi²-Tests berechnet. Ergebnisse zu stratifizierten/adjustierten Analysen wurden nicht vorgelegt.

Abkürzungen: EDS: übermäßige Tagesschläfrigkeit (excessive daytime sleepiness); CGI-C: Clinical Global Impression of Change; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; SAP: Statistischer Analyseplan

Children's Depression Inventory 2 – Short Version (CDI-2 SF)

In Tabelle 16 sind die Ergebnisse für den CDI-2-SF-Gesamtscore dargestellt. Der Endpunkt wurde in der Studie P11-06 als Sicherheitsendpunkt zu Baseline und nach 7 Wochen Behandlungsdauer erfasst; eine Erfassung zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase nach 8 Wochen erfolgte nicht. Es werden die Ergebnisse der deskriptiven Analyse berichtet.

Tabelle 16: CDI-2 SF¹⁾ - Gesamtscore, Studie P11-06: doppelblinde 8-wöchige Behandlungsphase (Datenschnitt: 15. November 2021), SAS-Population²⁾

P11-06	Pitolisant³⁾ N = 73	Placebo³⁾ N = 37
Gesamtscore (0–24 Punkte) ⁴⁾		
Baseline ⁵⁾ n (%) Mittelwert (SD)	73 (100,0) 4,4 (3,5)	37 (100,0) 3,8 (3,0)
Behandlungswoche 7 (V6: Tag 49) n (%) Mittelwert (SD)	71 (95,8) 3,6 (3,2)	36 (97,2) 3,5 (2,8)
Veränderung nach 7-wöchiger Behandlungsphase (V6: Tag 49) Effektschätzer ⁶⁾ p-Wert	k. A.	

¹⁾ In den Studienunterlagen wird der Endpunkt als „Childhood Depression Inventory“ bezeichnet.

²⁾ Die SAS-Population unterscheidet sich geringfügig von der FAS-Population (Pitolisant: N = 72; Placebo: N = 38). 5 Personen (Intervention: n = 2 (2,8 %) und Kontrolle: n = 3 (7,9 %)) haben nicht die gemäß der Randomisierungssequenz zugeteilte Studienmedikation erhalten.

³⁾ Die mediane Behandlungszeit betrug im Interventionsarm 56 Tage (min; max: 6; 68) und im Kontrollarm 56 Tage (min; max: 54; 64).

⁴⁾ Höhere Werte deuten auf eine höhere depressive Symptomatik hin.

⁵⁾ Der Baseline-Wert wurde definiert als der letzte verfügbare Wert vor Einnahme der Studienmedikation.

⁶⁾ A priori waren deskriptive Analysen vorgesehen. Mit dem Dossier wurden vom pU keine Effektschätzer und p-Werte eingereicht.

Abkürzungen: CDI2-SF: Children's Depression Inventory 2 – Short Version; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; SAS: Safety Analysis Set; SD: Standardabweichung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)

Mittels C-SSRS wurde das Suizidrisiko (ja/nein) bei jedem Besuch für die Sicherheitspopulation erfasst.

Suizidales Verhalten wurde bei 3 (2,7 %) Personen der Studienpopulation berichtet. 1 (1,4 %) Person des Interventionsarms (Visite V7: Tag 56) und 2 Personen (5,3 %) des Kontrollarms wurden während der Studie als suizidgefährdet eingestuft (Visite V3: Tag 14, Visite V7: Tag 56). Bei keinem der Teilnehmenden bestand in den darauffolgenden Studienbesuchen ein Suizidrisiko.

3.4 Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

3.5 Sicherheit

Die Ergebnisse zu den Sicherheitsendpunkten werden in den folgenden Tabellen anhand der Sicherheitspopulation (Intervention: N = 73 und Kontrolle: N = 37) dargestellt. Die Sicherheitspopulation unterscheidet sich geringfügig von der FAS-Population (Intervention: N = 72, Kontrolle: N = 38), da 5 Personen (2 im Interventions- und 3 im Kontrollarm) die nicht gemäß Randomisierungssequenz vorgesehene Studienmedikation erhalten haben. Die mediane Beobachtungszeit (doppelblinde 8-wöchige Behandlungszeit + 1 Woche Auswaschphase) war in beiden Behandlungsarmen mit ca. 64 Tagen ähnlich. Es wurden nur die präspezifizierten deskriptiven Ergebnisse berichtet. Mit dem Dossier wurden keine Effektschätzer vorgelegt.

Für die Sicherheitsendpunkte wurden einzelne Ergebnisse unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vorgelegt. Eine vollständige Beschreibung dieser erkrankungsbezogenen Anzeichen und Symptome konnte jedoch nicht identifiziert werden.

Tabelle 17: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE¹⁾; P11-06: verblindete 9-wöchige Studienphase (Datenschnitt: 15. November 2021), SAS-Population²⁾

Personen mit mindestens einem ...	Pitolisant ³⁾⁴⁾ N = 73 n (%)	Placebo ³⁾⁴⁾ N = 37 n (%)	RR [95%-KI] ⁵⁾ p-Wert ⁵⁾
UE	22 (30,1)	13 (35,1)	-
Schwere UE ⁶⁾	2 (2,7)	0 (0,0)	k. A.
SUE	0 (0,0)	0 (0,0)	-
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ⁷⁾	0 (0,0)	0 (0,0)	-

¹⁾ Es werden die TEAE dargestellt (Erhebungsbeginn ab erstem Tag der Studieneinnahme bis zum letzten Tag der Studieneinnahme + 7 Tage). Dies entspricht der 9-wöchigen Studienphase (doppelblinde 8-wöchige Behandlungsphase und einfach verblindete 1-wöchige Auswaschphase).

²⁾ Die SAS-Population unterscheidet sich geringfügig von der FAS-Population (Pitolisant: N = 72; Placebo: N = 38). 5 Personen (Intervention: n = 2 (2,8 %) und Kontrolle: n = 3 (7,9 %)) haben nicht die gemäß der Randomisierungssequenz zugeteilte Studienmedikation erhalten.

³⁾ Die mediane Beobachtungszeit für die verblindete 9-wöchige Studienphase betrug im Interventionsarm 64 Tage (min; max: 24; 78) und im Kontrollarm 64 Tage (min; max: 61; 83).

⁴⁾ Für die Sicherheitsendpunkte wurden Ergebnisse unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vorgelegt. Es wurden Symptome, wie Halluzinationen, Schlafattacken und plötzliches Einschlafen, als Symptome der Grunderkrankung, aber nicht als unerwünschtes Ereignis angesehen und sie sollten nur bei einer Verschlimmerung oder einem Auftreten in ungewöhnlicher Form als UE gemeldet werden. Eine vollständige Beschreibung der nicht zu berücksichtigenden Anzeichen und Symptome konnte allerdings nicht identifiziert werden.

⁵⁾ Es wurden keine Effektschätzer berechnet bzw. mit dem Dossier eingereicht. A priori war nur eine deskriptive Analyse vorgesehen.

⁶⁾ Die Schweregradeinteilung erfolgte nach Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals. Eine Definition der studienindividuellen Schweregradeinteilung im Sinne einer/der allgemeinen Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Eine Rationale für die Wahl einer studienindividuellen Schweregradeinteilung konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

⁷⁾ Angaben gemäß Modul 4. Gemäß Studienbericht brach kein Teilnehmender die Studie aufgrund eines UE ab.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment Emergent Adverse Events

Unerwünschte Ereignisse

In Tabelle 18 sind die Ergebnisse zu den UE dargestellt.

Tabelle 18: TEAE¹⁾ mit Inzidenz ≥ 10 % in der Studie P11-06: verblindete 9-wöchige Studienphase (Datenschnitt: 15. November 2021), SAS-Population²⁾

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Pitolisant ³⁾ N = 73 n (%)	Placebo ³⁾ N = 37 n (%)	RR [95%-KI] ⁴⁾ p-Wert ⁴⁾
Erkrankungen des Nervensystems	14 (19,2)	4 (10,8)	k. A.
Kopfschmerzen	14 (19,2)	3 (8,1)	k. A.
Psychische Erkrankungen⁵⁾	11 (15,1)	4 (10,8)	k. A.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (4,1)	7 (18,9)	k. A.

¹⁾ Es werden die TEAE dargestellt (Erhebungsbeginn ab erstem Tag der Studieneinnahme bis zum letzten Tag der Studieneinnahme + 7 Tage). Dies entspricht der verblindeten 9-wöchigen Studienphase (doppelblinde 8-wöchige Behandlungsphase und einfach verblindete 1-wöchige Auswaschphase).

²⁾ Die SAS-Population unterscheidet sich geringfügig von der FAS-Population (Pitolisant: N = 72; Placebo: N = 38). 5 Personen (Intervention: n = 2 (2,8 %) und Kontrolle: n = 3 (7,9 %)) haben nicht die gemäß der Randomisierungssequenz zugeteilte Studienmedikation erhalten.

³⁾ Die mediane Beobachtungszeit für die verblindete 9-wöchige Studienphase betrug im Interventionsarm 64 Tage (min; max: 24; 78) und im Kontrollarm 64 Tage (min; max: 61; 83).

⁴⁾ Es wurden keine Effektschätzer berechnet bzw. mit dem Dossier eingereicht. A priori waren deskriptive Analysen vorgesehen.

⁵⁾ Nur PT-Terme wurden a priori als UE von besonderem Interesse definiert. Es werden im Studienbericht die Ergebnisse zu dem zugehörigen SOC-Term zusätzlich berichtet.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschtes Ereignis

Schwere unerwünschte Ereignisse

Es traten in beiden Behandlungsarmen keine schweren UE bei mindestens 5 % der Teilnehmenden in jeweils einem der beiden Behandlungsarme während der gesamten Studienzeit der Studie P11-06 bis zum Datenschnitt (15. November 2021) auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Es traten in beiden Behandlungsarmen keine SUE während der gesamten Studienzeit der Studie P11-06 bis zum Datenschnitt (15. November 2021) auf.

UE von besonderem Interesse

In Tabelle 19 sind die Ergebnisse zu den UE von besonderem Interesse nach PT-Term dargestellt.

Tabelle 19: TEAE¹⁾ von besonderem Interesse²⁾ in der Studie P11-06: verblindete 9-wöchige Studienphase (Datenschnitt: 15. November 2021), SAS-Population³⁾

MedDRA-Systemorganklasse ⁴⁾ Preferred Term ⁵⁾	Pitolisant ⁶⁾ N = 73 n (%)	Placebo ⁶⁾ N = 37 n (%)	RR [95%-KI] ⁷⁾ p-Wert ⁷⁾
Anzahl an Personen mit mindestens 1 UE von besonderem Interesse	7 (9,6)	2 (5,4)	k. A.
Psychische Erkrankungen⁸⁾	6 (8,2)	2 (5,4)	k. A.
Insomnia	5 (6,8)	1 (2,7)	k. A.
Angst	1 (1,4)	1 (2,7)	k. A.

MedDRA-Systemorganklasse ⁴⁾ Preferred Term ⁵⁾	Pitolisant ⁶⁾ N = 73 n (%)	Placebo ⁶⁾ N = 37 n (%)	RR [95%-KI] ⁷⁾ p-Wert ⁷⁾
Gastrointestinale Erkrankungen	1 (1,4)	0 (0,0)	k. A.
Dyspepsie	1 (1,4)	0 (0,0)	k. A.

¹⁾ Es werden die TEAE dargestellt (Erhebungsbeginn ab erstem Tag der Studieneinnahme bis zum letzten Tag der Studieneinnahme + 7 Tage). Dies entspricht der verblindeten 9-wöchigen Studienphase (doppelblinde 8-wöchige Behandlungsphase und einfach verblindete 1-wöchige Auswaschphase).

²⁾ Soweit noch nicht in Tabelle 19 aufgeführt: SOC-übergreifende UE-Auswertungen und seltene SOC bzw. PT.

³⁾ Die SAS-Population unterscheidet sich geringfügig von der FAS-Population (Pitolisant: N = 72; Placebo: N = 38). 5 Personen (Intervention: n = 2 (2,8 %) und Kontrolle: n = 3 (7,9 %)) haben nicht die gemäß der Randomisierungssequenz zugeteilte Studienmedikation erhalten.

⁴⁾ Im SAP werden die zugehörigen SOC-Terme zu den a priori definierten UE von besonderem Interesse nicht als UE von besonderem Interesse definiert.

⁵⁾ A priori definierte UE von besonderem Interesse werden als PT-Term dargestellt.

⁶⁾ Die mediane Beobachtungszeit für die verblindete 9-wöchige Studienphase betrug im Interventionsarm 64 Tage (min; max: 24; 78) und im Kontrollarm 64 Tage (min; max: 61; 83).

⁷⁾ Es wurden keine Effektschätzer berechnet bzw. mit dem Dossier eingereicht. A priori waren deskriptive Analysen vorgesehen.

⁸⁾ Die Anzahl an Ereignissen unterscheidet sich von den Angaben zu TEAE in Tabelle 18. Nur PT-Terme wurden a priori als UE von besonderem Interesse definiert. Es werden im Studienbericht die Ergebnisse zu den zugehörigen SOC-Termen zusätzlich berichtet.

Abkürzungen: k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SAS: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Subgruppenanalysen

Es wurden für die UE-Gesamtraten deskriptiv Subgruppenanalysen für das Alter (< 12; ≥ 12 Jahre), BMI, Geschlecht (männlich, weiblich) durchgeführt. Interaktionsterme wurden nicht berechnet. Auf eine Darstellung wird daher verzichtet.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Pitolisant

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf die Zulassungserweiterung von Pitolisant auf Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit Narkolepsie (mit/ohne Kataplexie). Die Erstzulassung bei Erwachsenen erfolgte im Jahr 2016.

An der Studie P11-06 nahmen Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 18 Jahren mit Narkolepsie (mit/ohne Kataplexie) mit bestätigter Diagnose mittels Polysomnographie und MSLT bei Personen ohne Kataplexie teil (MSLT war kein Diagnosekriterium in Frankreich). Als Einschlusskriterium wurde zudem ein PDSS (Tagesschläfrigkeits)-Score von ≥ 15 Punkten zu Baseline definiert. Das zugelassene Anwendungsgebiet erscheint vergleichbar mit der Studienpopulation.

Die gemäß Fachinformation zugelassene Dosierung von 40 mg täglich bei Patientinnen und Patientinnen ab 40 kg Körpergewicht ab Woche 4 ist geringfügig höher als die erlaubte Maximaldosis in der Studie von 36 mg.

Mit dem Dossier wurden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 15. November 2021 der verblindeten 9-wöchigen Studienphase der Studie P11-06 eingereicht. Die sich anschließende offene Studienphase ist laufend [3]. In dieser können die Teilnehmenden bis zum Erreichen des 18. Lebensjahrs bzw. zur Zulassung für pädiatrische Patienten und Patientinnen Pitolisant weiter erhalten. Für die offene Studienphase wurden für das Dossier keine Daten eingereicht. Gemäß EPAR [15] war die offene Studienphase noch nicht abgeschlossen und es wurden keine Ergebnisse berichtet.

Aufgrund der Teilnahme von 11 Studienzentren aus Europa ist eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsraum wahrscheinlich.

4.2 Design und Methodik der Studie

Zusammenfassung des Studiendesigns

Der pU reicht Daten zur verblindeten Studienphase der Studie P11-06 ein.

Bei der Studie P11-06 handelt es sich um eine doppelblinde, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Studie gefolgt von einer einfachverblindeten 1-wöchigen Auswaschphase und einer offenen Behandlungsphase zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Pitolisant bei Kindern zwischen 6 und 18 Jahren mit Narkolepsie mit/ohne Kataplexie. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Studienzentrum im Verhältnis 2:1 in den Interventions- (Pitolisant) bzw. Kontrollarm (Placebo) am Ende der Screeningphase. Die Teilnehmenden sollten gleichmäßig (mindestens 40 %) jeweils auf die Altersgruppen 6–11 und 12–17 Jahre sowie Geschlecht verteilt werden, jedoch ohne Stratifizierung.

Die Studie umfasst eine 2–4-wöchige Screeningphase, inklusive 2-wöchiger Baselinephase. Die doppelblinde 8-wöchige Behandlungsphase unterteilt sich in eine 4-wöchige Titrationsphase und eine 4-wöchige stabile Behandlungsphase. Darauf folgt eine 1-wöchige, einfach verblindete Auswaschphase, bei der die Teilnehmenden beider Behandlungsgruppen Placebo erhalten. Die gesamte Studiendauer der verblindeten Studienphase ab Erhalt der Studienmedikation beträgt 9 Wochen.

Mit Protokollamendment 3 (Datum: 30. September 2020) wurde der primäre Endpunkt ca. 7 Monate vor dem Ende der Studie (Studienbeginn: 06. Juni 2016; Ende verblindete Phase: 03. April 2021) vom PDSS-Gesamtscore zu UNS-Gesamtscore geändert, was eine erneute

Fallzahlplanung erforderte. Als Rationale für die Änderung des primären Endpunkts wurde eine bessere Reliabilität sowie eine höhere Änderungssensitivität der UNS gegenüber der PDSS angegeben. Hierzu wurde mit der Studienpopulation P11-06 eine Untersuchung der Reliabilität und Validität der beschriebenen Endpunkte durchgeführt. Zudem werden mit dem UNS-Fragebogen die Kataplexie und EDS-Symptomatik erfasst, anders als beim PDSS. Die Studie wurde zu dem Zeitpunkt doppelblind durchgeführt und es erfolgte eine Änderung des a priori definierten sekundären Endpunkts UNS-Gesamtscore zum primären Endpunkt. Es wird von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen.

Es werden Auswertungen anhand aller randomisierten Patienten und Patientinnen (FAS-Population: Intervention: N = 72 vs. Kontrolle N = 38) für die Wirksamkeitsendpunkte und anhand aller Personen mit Erhalt mindestens einer Dosis der tatsächlich applizierten Studienmedikation für den CDI-2 SF, C-SSRS und die Sicherheitsendpunkte (SAS-Population: Intervention: N = 73 vs. Kontrolle: N = 37) dargestellt. 5 Personen (Intervention: n = 2 (2,8 %) und Kontrolle: n = 3 (7,9 %)) erhielten nicht die gemäß Randomisierungssequenz zugeordnete Studienmedikation. Ein verzerrender Einfluss auf die Ergebnisse wird aufgrund der geringen Anzahl an betroffenen Personen als gering angesehen. Von den randomisierten Patientinnen und Patienten haben in beiden Behandlungsarmen ca. 96 % die verblindete Studienphase beendet. Die mediane Beobachtungsdauer betrug in beiden Studienarmen 64 Tage für die verblindete Studienphase.

Studienpopulation

Die für die Studie beschriebene gleichmäßige Verteilung (ohne Stratifizierung) von mindestens 40 % bezüglich des Alters (6–11; 12–18 Jahre) bzw. des Geschlechts wurde für das Geschlecht nicht erreicht. In den Interventionsarm wurden ca. 49 % und in den Kontrollarm 37 % weibliche Personen eingeschlossen. Für das Alter konnte das Kriterium annähernd erfüllt werden (Alter 6–11 Jahre: 31 % der Personen im Interventions- bzw. 34 % im Kontrollarm). Angaben zum Anteil der Personen aus den beteiligten Studienzentren (Stratifizierungsmerkmal) bzw. Ländern konnten nicht identifiziert werden. Es wird die Beteiligung von 11 Studienzentren in 5 Ländern (3 Zentren in Frankreich, 1 Zentrum in Finnland, 1 Zentrum in Italien, 1 Zentrum in den Niederlanden, 5 Zentren in Russland) berichtet. Angaben zur Herkunft der Personen konnten ebenfalls nicht identifiziert werden.

Eine Natriumoxybat-Einnahme wurde häufiger bei Personen des Interventions- gegenüber dem Kontrollarm (13 % im Interventionsarm, 5 % im Kontrollarm) während der doppelblinden Behandlungsphase beobachtet.

Der Anteil an Personen mit Narkolepsie Typ 1 war im Interventionsarm mit 85 % höher gegenüber dem Kontrollarm mit 76 %. Zu Baseline war der Anteil an Personen im Interventionsarm gegenüber dem Kontrollarm mit folgenden Symptomen höher: Dyssomnie (Intervention: 61 % vs. Kontrolle: 53 %) und Schlafparalyse (Intervention: 26 % vs. Kontrolle: 13 %), während automatisiertes Verhalten im Kontrollarm mit 34 % geringfügig höher war als im Interventionsarm mit 28 %. Zudem war der Anteil an Personen mit einem BMI (kg/m^2), der als adipös eingestuft wurde, im Interventionsarm mit 26 % höher gegenüber dem Kontrollarm mit 18 %.

Studienmedikation

Die Studienmedikation im Interventionsarm umfasste 10 mg, 20 mg oder 40 mg täglich (bei mindestens 40 kg Körpergewicht). In Woche 1 umfasste die Dosis 5 mg täglich, in Woche 2 10 mg täglich, in Woche 3 5 mg, 10 mg oder 20 mg täglich. Die Wahl der Dosis erfolgte anhand der Wirksamkeit und Verträglichkeit durch das ärztliche Prüfpersonal. In Woche 4 umfasste die Dosis 5 mg, 10 mg, 20 mg oder 40 mg täglich (40 mg täglich: Körpergewicht mindestens 40 kg). Und ab Woche 5 bis Woche 8 dann wie oben beschrieben, stabile Dosis oder

Dosisreduktion nach Ermessen des Prüfpersonals. Im Placeboarm wurde analog zum Interventionsarm dosiert bzw. verabreicht. In Woche 9 erfolgte eine Auswaschphase und beide Studienarme erhielten Placebo. Die Einnahme der Studienmedikation erfolgte morgens.

Verzerrungspotential

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird mit niedrig bewertet.

4.3 Mortalität

Todesfälle wurden über die Sicherheit erhoben. In der Studie P11-06 trat während der verblindeten 9-wöchigen Studienphase kein Todesfall auf.

Da der Endpunkt rein deskriptiv berichtet wird, erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotentials.

4.4 Morbidität

Die Endpunkte UNS-Gesamtscore und PDSS werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt, weshalb auf eine Diskussion der Ergebnisse verzichtet wird.

Clinical Global Impression of Change (CGI-C)

Der Endpunkt CGI-C dient der klinischen Einschätzung von Kataplexie und EDS mittels einer 7-Punkte-Skala durch das ärztliche Prüfpersonal. Ein höherer Wert deutet eine Verschlechterung der Symptomatik an.

Übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS)

Für den Endpunkt CGI-C EDS liegt für die Responderanalyse zur Verbesserung der EDS-Symptomatik ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pitolisant gegenüber Placebo zum Ende der doppelblinden 8-wöchigen Behandlungsphase vor, wobei die Stärke des Effektes nicht bestimmt wurde (RR: keine Angabe).

Kataplexie

Für den Endpunkt CGI-C Kataplexie liegt für die Responderanalyse zur Verbesserung der Kataplexie-Symptomatik kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pitolisant und Placebo zum Ende der 8-wöchigen Behandlungsphase vor.

Für die präspezifizierte Responderanalyse für CGI-C Kataplexie und CGI-C EDS (einer 7-Punkte-Skala) liegen z. T. unterschiedliche Angaben für das Responsekriterium für eine Verbesserung vor, wobei in den Studienunterlagen, u. a. SAP und Studienprotokoll, überwiegend ein Wert von ≤ 3 Punkten definiert wird. Lediglich in den Ergebnistabellen des Studienberichts und SAS-Outputs wird ein CGI-C-Wert von 1 oder 2 Punkten als Responsekriterium berichtet.

In der Nutzenbewertung wird der nicht-adjustierte p-Wert mittels Chi²-Test berichtet. Effektschätzer wurden für das Dossier nicht vorgelegt. Die Kataplexie-Symptomatik wurde, anders als die EDS-Symptomatik, nicht anhand der FAS-Population ausgewertet, sondern anhand der Subpopulation mit Narkolepsie Typ 1 mit entsprechender Symptomatik der Kataplexie (Intervention: n = 61 (85 %) vs. Kontrolle: n = 29 (76 %)), wodurch das ITT-Prinzip nicht umgesetzt wurde.

Für die Auswertung berücksichtigt wurden die verfügbaren Daten zum Ende der doppelblinden 8-wöchigen Behandlungsphase, wobei der Anteil an fehlenden Daten für den

CGI-C EDS (jeweils 3 % im Interventions- und Kontrollarm) niedriger war gegenüber dem Endpunkt CGI-C Kataplexie (22 % im Interventions- und 26 % im Kontrollarm).

Das Verzerrungspotential für den CGI-C EDS und CGI-C Kataplexie kann nicht bewertet werden, da keine Effektschätzer mit dem Dossier eingereicht wurden.

Die für die Nutzenbewertung herangezogenen Ergebnisse der Responderanalyse zur Verbesserung um ≤ 3 Punkte (gemäß SAP) zum CGI-C EDS haben aufgrund der oben beschriebenen Limitationen und kurzen Behandlungsdauer von 8 Wochen eine eingeschränkte Aussagesicherheit. Für den Endpunkt CGI-C Kataplexie ist zudem das ITT-Prinzip nicht umgesetzt.

Children's Depression Inventory 2 – Short Form

Das Children's Depression Inventory (CDI-2 SF) ist ein weitverbreitetes Instrument zur Erfassung depressiver Symptomatik bei Kindern und Jugendlichen. Die in der vorliegenden Studie eingesetzte Kurzform, welche gezielt zum Screening für depressive Störungen entwickelt wurde, enthält 12 Items. Der Gesamtscore reicht von 0 bis 24, wobei höhere Werte für eine Verschlechterung der Symptomatik sprechen.

Für den Endpunkt legt der pU ausschließlich deskriptive Ergebnisse für die Sicherheitspopulation vor. Die Mittelwerte für den CDI-2-SF-Gesamtscore liegen sowohl zu Baseline als auch zur Studienvsitede nach 7-wöchiger Behandlung (V6: Tag 49) für beide Gruppen in vergleichbarer Größenordnung und bei jeweils $< 4,5$ Punkten.

Es wurden keine Responderanalysen im Sinne einer 15%-Verbesserung bezogen auf die Skalenspannweite vorgelegt.

Das Verzerrungspotential kann nicht bewertet werden, da keine Effektschätzer mit dem Dossier eingereicht wurden.

Für die Nutzenbewertung wurde der Endpunkt der Morbiditätskategorie zugeordnet, da depressive Symptome als Krankheitsfolge einer Narkolepsie bei Kindern und Jugendlichen eingeschätzt werden [1,2].

Aufgrund der insgesamt kurzen Behandlungsdauer von 8 Wochen, der Erhebung des Endpunkts nach 7 Wochen Behandlungsdauer und der deskriptiven Auswertung ist die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt.

Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)

Mittels C-SSRS wurde das Suizidrisiko (ja/nein) bei jedem Besuch in Form eines semi-strukturierten Interviews durch das Prüfpersonal erfasst.

Es erfolgte eine deskriptive Analyse anhand der SAS-Population (Intervention: N = 73 und Kontrolle: N = 37). Es wurde bei insgesamt 3 Personen (Intervention: n = 1 (1,4 %) vs. Kontrolle: n = 2 (5,3 %)) ein suizidales Verhalten berichtet.

Für die Nutzenbewertung wurde der Endpunkt der Morbiditätskategorie zugeordnet, da depressive Symptome und als Folge auch erhöhtes suizidales Verhalten als Krankheitsfolge einer Narkolepsie bei Kindern und Jugendlichen eingeschätzt werden [24].

Die Operationalisierung ist nur bedingt nachvollziehbar. Es konnten keine Angaben identifiziert werden, inwiefern geschultes Personal das Interview durchgeführt hat und auf welchen Bezugszeitraum sich die Einschätzungen zu Baseline beziehen. Zudem fehlen Angaben, inwiefern bei der Beurteilung des Suizid-Risikos dem Manual gefolgt wurde.

Da der Endpunkt rein deskriptiv berichtet wird, erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotentials.

Die Aussagesicherheit der Ergebnisse wird aus den oben genannten Gründen und der kurzen Behandlungsdauer von insgesamt 8 Wochen als eingeschränkt angesehen.

4.5 Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der Studie P11-06 nicht erhoben.

4.6 Sicherheit

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die TEAE ab dem ersten Tag der Studienmedikation bis zum Ende der 8-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase + 7 Tage (Auswaschphase) dargestellt, wodurch die gesamte 9-wöchige verblindete Studienphase umfasst ist. Im Studienbericht wurden nur die präspezifizierten deskriptiven Analysen für die Sicherheitsendpunkte berichtet. Effektschätzer wurden mit dem Dossier nicht vorgelegt. Die Auswertung erfolgte anhand der Sicherheitspopulation (Intervention: N = 73 und Kontrolle: N = 37). Die Anzahl an Personen unterscheidet sich von der FAS-Population, da 5 Personen der Studienpopulation nicht die gemäß Randomisierungssequenz zugeordnete Studienmedikation erhalten haben. Die mediane Beobachtungsdauer der verblindeten Studienphase war in beiden Behandlungsarmen ca. 64 Tage.

Es wurden Ergebnisse unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vorgelegt. Dabei wurden beispielhaft Symptome wie Halluzinationen, Schlafattacken und plötzliches Einschlafen als Symptome der Grunderkrankung, aber nicht als unerwünschtes Ereignis angesehen und sollten nur bei einer Verschlimmerung oder einem Auftreten in ungewöhnlicher Form als UE gemeldet werden. Eine vollständige Beschreibung der erkrankungsbezogenen Anzeichen und Symptome konnte jedoch nicht identifiziert werden.

Eine Definition der studienindividuellen Schweregradeinteilung im Sinne einer allgemeinen Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

Bei den Gesamtraten lag der Anteil an TEAE in beiden Behandlungsarmen bei 30–35 %. Schwere UE traten nur bei 2 Personen (2,7 %) im Interventionsarm auf. SUE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation (= Abbruch der Studie) führten, wurden nicht berichtet. Im Interventionsarm traten am häufigsten folgende UE auf: SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (Intervention: 21 % vs. Kontrolle: 14 %) bzw. PT „Kopfschmerzen“ (19 % vs. 11 %), während im Kontrollarm am häufigsten „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auftraten (Intervention: 4 % vs. Kontrolle: 19 %).

UE von besonderem Interesse traten in beiden Behandlungsarmen auf (10 % vs. 5 %). Am häufigsten wurden in beiden Behandlungsarmen psychische Erkrankungen berichtet (8 % vs. 5 %).

Das Verzerrungspotential kann nicht bewertet werden, da keine Effektschätzer mit dem Dossier eingereicht wurden.

Die Aussagesicherheit der Ergebnisse wird aus den oben genannten Gründen und der kurzen Beobachtungsdauer von insgesamt 9 Wochen (8 Wochen Behandlungsdauer und 1 Woche Auswaschphase) als eingeschränkt angesehen.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Pitolisant ist zugelassen für die Behandlung einer Narkolepsie mit/ohne Kataplexie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren. Die Nutzenbewertung von Pitolisant basiert auf der zulassungsbegründenden Studie P11-06 zur Zulassungserweiterung bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren. Es handelt sich bei der Studie P11-06 um eine doppelblinde, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Studie gefolgt von einer offenen Behandlungsphase zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Pitolisant bei Kindern zwischen 6 und 18 Jahren mit Narkolepsie mit/ohne Kataplexie. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Studienzentrum im Verhältnis 2:1 in den Interventions- (Pitolisant) bzw. Kontrollarm (Placebo) am Ende der Screeningphase. Es liegen die Ergebnisse der doppelblinden Studienphase vor (Datenschnitt: 15. November 2021).

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Pitolisant ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (\uparrow) oder niedrigem ($\uparrow\uparrow$) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (\downarrow) oder niedrigem ($\downarrow\downarrow$) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (\leftrightarrow) gezeigt werden konnte.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Die Studiendauer der verblindeten Studienphase mit Pitolisant betrug insgesamt lediglich 9 Wochen (8 Wochen Behandlungsdauer + 1 Woche Auswaschphase). Damit sind für die erhobenen Endpunkte Aussagen zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit nicht möglich.

Tabelle 20: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie P11-06: verblindete 9-wöchige Studienphase (Datenschnitt: 15. November 2021)

Studie P11-06 Darstellung der Ergebnisse	Pitolisant N = 72		Placebo N = 38		Pitolisant vs. Placebo	Effekt
Mortalität						
	<i>N¹⁾</i>	<i>Personen mit Ereignis bis Woche 9, n (%)</i>	<i>N¹⁾</i>	<i>Personen mit Ereignis bis Woche 9, n (%)</i>	<i>Effektschätzer²⁾; p-Wert²⁾</i>	
Todesfälle ³⁾	73	0 (0,0)	37	0 (0,0)	-	n.b. ⁴⁾
Morbidität³⁾						
<i>CGI-C⁵⁾</i>	<i>N⁶⁾</i>	<i>Personen mit Ereignis bis Woche 8, n (%)</i>	<i>N⁶⁾</i>	<i>Personen mit Ereignis bis Woche 8, n (%)</i>	<i>RR [95%-KI]⁷⁾; p-Wert⁸⁾</i>	
Kataplexie ⁹⁾ Verbesserung (≤ 3 Punkte) ¹⁰⁾	56 ¹¹⁾	28 (38,9)	28 ¹¹⁾	9 (23,7)	k. A. 0,12	n.b. ¹²⁾
EDS Verbesserung (≤ 3 Punkte) ¹⁰⁾	69 ¹¹⁾	43 (59,7)	37 ¹¹⁾	14 (36,8)	k. A. 0,016	n.b. ¹²⁾

Studie P11-06 Darstellung der Ergebnisse	Pitolisant N = 72			Placebo N = 38			Pitolisant vs. Placebo	Effekt
	N ¹⁾	Baseline MW (SD)	Änderung Woche 7 zu Baseline MW (SD)	N ¹⁾	Baseline MW (SD)	Änderung Woche 7 zu Baseline MW (SD)		
CDI-2 SF ⁵⁾ 13)	N ¹⁾	Baseline MW (SD)	Änderung Woche 7 zu Baseline MW (SD)	N ¹⁾	Baseline MW (SD)	Änderung Woche 7 zu Baseline MW (SD)	Effektschätzer ²⁾ ; p-Wert ²⁾	
Gesamtscore (0–24 Punkte)	71 ¹⁴⁾	4,4 (3,5)	3,6 (3,2)	36 ¹⁴⁾	3,8 (3,0)	3,5 (2,8)	k. A.	n.b. ¹⁵⁾
C-SSRS ¹³⁾	N ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)		N ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)		RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ²⁾	
Suizid-Risiko ¹⁶⁾	73 ¹⁴⁾	1 (1,4)		37 ¹⁴⁾	2 (5,3)		k.A.	n.b. ⁴⁾
Sicherheit¹⁷⁾18)19)								
	N ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)		N ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)		RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ²⁾	
Schwere UE ²⁰⁾	73	2 (2,7)		37	0 (0,0)		k. A.	n.b. ⁴⁾
SUE	73	0 (0,0)		37	0 (0,0)		-	n.b. ⁴⁾
UE, das zum Abbruch der Studienmedikati on führte	73	0 (0,0)		37	0 (0,0)		-	n.b. ⁴⁾

¹⁾ SAS-Population: Die Sicherheitspopulation unterscheidet sich geringfügig von der FAS-Population (Intervention: N=72; Kontrolle: N=38). 5 Personen (Intervention: n=2 (3 %) und Kontrolle: n = 3 (8 %)) haben nicht die gemäß der Randomisierungssequenz zugeteilte Studienmedikation erhalten.

²⁾ Es waren lediglich deskriptive Analysen vorgesehen.

³⁾ Todesfälle wurden über die Sicherheit erhoben.

⁴⁾ Es wurden keine Effektschätzer mit dem Dossier vorgelegt. Aufgrund der Anzahl an Ereignissen wird von keinem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ausgegangen. Eine finale Bewertung ist nicht möglich.

⁵⁾ Höhere Werte deuten auf eine höhere Krankheitsaktivität hin.

⁶⁾ FAS-Population.

⁷⁾ Effektschätzer wurden mit dem Dossier nicht vorgelegt.

⁸⁾ Der p-Wert wurde mittels Chi²-Tests anhand der verfügbaren Daten berechnet. Imputationen waren nicht vorgesehen. Ergebnisse zu stratifizierten/adjustierten Analysen wurden nicht vorgelegt.

⁹⁾ Der Endpunkt sollte anhand einer Subpopulation der FAS-Population analysiert werden: Narkolepsie Typ 1 (Intervention: n=61 (85 %); Kontrolle: n=29 (76 %)).

¹⁰⁾ Es finden sich z. T. widersprüchliche Angaben zum Responsekriterium für eine Verbesserung gemessen mittels CGI-C. Eine Verbesserung war in den Studienunterlagen, u. a. auch SAP, überwiegend definiert als CGI-C-Score von 1, 2 oder 3, während im Ergebnisteil des Studienberichts zum Teil ein Score von 1 oder 2 beschrieben wird.

¹¹⁾ Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden. Die Anzahl an verfügbaren Daten unterscheidet sich zur Anzahl an verfügbaren Daten zu Visite V7 (Tag 56) nach 8-wöchiger Behandlung (Intervention: n=70; Kontrolle: n=37).

¹²⁾ Der Effekt kann nicht bestimmt werden, da kein Effektschätzer für das Dossier vorgelegt wurde. Eine finale Bewertung ist nicht möglich. Zudem ist das Response-Kriterium unklar (siehe FN 10).

¹³⁾ Der Endpunkt wurde in der Studie P11-06 als Sicherheitsendpunkt erfasst, wird jedoch in der vorliegenden Nutzenbewertung der Kategorie Morbidität zugeordnet.

¹⁴⁾ Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden. Die Anzahl an verfügbaren Daten zu Baseline (Intervention: n=73; Kontrolle: n=37) unterscheidet sich geringfügig zur Visite V6 (Tag 49) nach 7-wöchiger Behandlung.

¹⁵⁾ Die Mittelwerte liegen sowohl zu Baseline als auch zur Studienvisite V6 (Tag 49) nach 7-wöchiger Behandlung für beide Behandlungsarme in vergleichbarer Größenordnung auf niedrigem Niveau. Eine finale Bewertung ist nicht möglich, da kein Effektschätzer vorgelegt wurde.

- ¹⁶⁾ Die Erhebung des Suizidrisikos (ja/nein) erfolgte mittels semi-strukturiertem Interview durch das Prüfpersonal.
- ¹⁷⁾ Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind im Ergebniskapitel 3.5 dargestellt.
- ¹⁸⁾ Es werden die Ergebnisse zu den TEAE dargestellt: (Beginn Einnahme der Studienmedikation - Ende Einnahme der Studienmedikation) +7 Tage (Ausschleichphase). Der Erhebungszeitraum entspricht der verblindeten 9-wöchigen Studienphase.
- ¹⁹⁾ Für die Sicherheitsendpunkte wurden Ergebnisse unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vorgelegt, wobei eine vollständige Beschreibung der definierten Symptome in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden konnten. Symptome, die als Teil der Grunderkrankung angesehen wurden, aber nicht als UE, sollten nur bei einer Verschlimmerung oder einem Auftreten in ungewöhnlicher Form als UE gemeldet werden.
- ²⁰⁾ Es erfolgte eine studienindividuelle Schweregradeinteilung nach Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals. Eine Definition der studienindividuellen Schweregradeinteilung im Sinne einer allgemeinen Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Eine Rationale für das abweichende Vorgehen wird nicht vorgelegt.

Abkürzungen: CDI-2 SF: Childhood Depression Inventory - 2 Short Form; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; CGI-C: Clinical Global Impression of Change; EDS: Übermäßige Tagesschläfrigkeit (excessive daytime sleepiness); FAS: Full Analysis Sample; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n. b.: nicht bestimmbar; PDSS: Pediatric Daytime Sleepiness Scale; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SAS: Safety Analysis Set; SD: Standardabweichung; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event

Referenzen

1. **Bassetti CLA, Adamantidis A, Burdakov D, Han F, Gay S, Kallweit U, et al.** Narcolepsy - clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol* 2019;15(9):519-539.
2. **Bassetti CLA, Kallweit U, Vignatelli L, Plazzi G, Lecendreux M, Baldin E, et al.** European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. *J Sleep Res* 2021;30(6):e13387.
3. **Bioprojet.** Efficacy and safety of Pitolisant in pediatric narcoleptic patients with or without cataplexy, double-blind study followed by a prolonged open-label period [online]. NCT0261187. In: *Clinicaltrials.gov*. Last update: 22.02.2023. 2015. [Zugriff: 02.06.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02611687>.
4. **Bioprojet Deutschland.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Pitolisant (Wakix), 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 [unveröffentlicht]. 26.10.2020.
5. **Bioprojet Pharma.** 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 (P11-06/BF2.649); clinical study report for part 1 double-blind period [unveröffentlicht]. 18.03.2022.
6. **Bioprojet Pharma.** 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 (P11-06/BF2.649); protocol [unveröffentlicht]. 22.09.2015.
7. **Bioprojet Pharma.** 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 (P11-06/BF2.649); sample case report form, vers. 7.0 [unveröffentlicht]. 16.12.2020.
8. **Bioprojet Pharma.** 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 (P11-06/BF2.649); statistical analysis plan, vers. 2 [unveröffentlicht]. 15.11.2021.
9. **Bioprojet Pharma.** Wakix 4,5 mg/18 mg Filmtabletten [online]. 03.2023. Berlin. [Zugriff: 06.04.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. **Chan RC, Wang L, Ye J, Leung WW, Mok MY.** A psychometric study of the test of everyday attention for children in the Chinese setting. *Arch Clin Neuropsychol* 2008;23(4):455-466.
11. **Cho Y, Lee EH, Hong SH, Joung YS, Kim JH.** Reliability and validity of the Korean version of Children's Depression Inventory 2 short version as a screening tool: a comparison with the standard 28-item version. *Psychiatry Investig* 2022;19(1):54-60.
12. **Cumba-Aviles E, Lopez-Robledo YM, Caro-Gonzalez W, Rosario-Nieves I.** Pilot validation study for the Spanish-language CDI-2 among adolescents from Puerto Rico. *Rev Puertorriquena Psicol* 2020;31(1):110-126.

13. **Dauvilliers Y, Lecendreux M, Lammers GJ, Franco P, Poluektov M, Causse C, et al.** 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* 2023;22(4):303-311.
14. **Doghrumji K, Mitler MM, Sangal RB, Shapiro C, Taylor S, Walsleben J, et al.** A normative study of the maintenance of wakefulness test (MWT). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;103(5):554-562.
15. **European Medicines Agency (EMA).** Wakix: European public assessment report EMEA/H/C/002616/0000 [online]. 13.04.2016. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 06.04.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/wakix-epar-public-assessment-report_en.pdf.
16. **Felden EP, Carniel JD, Andrade RD, Pelegrini A, Anacleto TS, Louzada FM.** Translation and validation of the Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS) into Brazilian Portuguese. *J Pediatr (Rio J)* 2016;92(2):168-173.
17. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 [online]. 2017. [Zugriff: 06.02.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2838/2017-01-19_AM-RL-XII_Pitolisant_D-250_BAnz.pdf.
18. **Houghton S, Marais I, Kyron M, Lawrence D, Page AC, Gunasekera S, et al.** Screening for depressive symptoms in adolescence: a Rasch analysis of the short-form childhood depression inventory-2 (CDI 2:SR[S]). *J Affect Disord* 2022;311:189-197.
19. **Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M, Heikkila K.** The Ullanlinna Narcolepsy Scale: validation of a measure of symptoms in the narcoleptic syndrome. *J Sleep Res* 1994;3(1):52-59.
20. **Kovacs M.** Children's Depression Inventory (CDI and CDI 2). In: Cautin EL, So (Ed). *The Encyclopedia of Clinical Psychology*. Hoboken (USA): Wiley-Blackwell; 2015.
21. **Manly T, Robertson IH, Anderson V, and Mimmo-Smith, I.** Test of everyday attention for children. London (GBR): Pearson Assessment; 1999.
22. **Meyer C, Barbosa DG, Junior GJF, Andrade RD, Silva DAS, Pelegrini A, et al.** Proposal of cutoff points for pediatric daytime sleepiness scale to identify excessive daytime sleepiness. *Chronobiol Int* 2018;35(3):303-311.
23. **Ouyang H, Gao X, Zhang J.** Symptom measures in pediatric narcolepsy patients: a review. *Ital J Pediatr* 2021;47(1):124.
24. **Parmar A, Yeh EA, Korczak DJ, Weiss SK, Lu Z, Zweerink A, et al.** Depressive symptoms, sleep patterns, and physical activity in adolescents with narcolepsy. *Sleep* 2019;42(8):zsz111.
25. **Pearson.** The test of everyday attention for children (Tea-CH; Manual [online]. 1998. [Zugriff: 19.04.2023]. URL: <https://www.pearsonclinical.co.uk/store/ukassessments/en/Store/Professional-Assessments/Behavior/Attention-ADHD/Test-of-Everyday-Attention-for-Children/p/P100009233.html?tab=overview>.

26. **Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, et al.** The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry* 2011;168(12):1266-1277.
27. **Sarkanen T, Alakuijala A, Partinen M.** Ullanlinna Narcolepsy Scale in diagnosis of narcolepsy. *Sleep* 2019;42(3).
28. **The Columbia Lighthouse Project.** The Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS): psychometric evidence [online]. Columbia (USA): The Columbia Lighthouse Project. 2016. [Zugriff: 05.05.2023]. URL: <https://cssrs.columbia.edu/the-columbia-scale-c-ssrs/evidence/>.
29. **Van den Heuvel MWH, Boddien DHM, Smit F, Stikkelbroek Y, Weisz JR, Moerbeek M, et al.** Relative effectiveness of CBT-components and sequencing in indicated depression prevention for adolescents: a cluster-randomized microtrial. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2021:1-16.
30. **Wing YK, Li RH, Ho CK, Fong SY, Chow LY, Leung T.** A validity study of Ullanlinna narcolepsy scale in Hong Kong Chinese. *J Psychosom Res* 2000;49(5):355-361.

Anhang

Es werden die Ergebnisse folgender Endpunkte im Anhang dargestellt: Symptome erhoben mittels Schlaftagebuch („wöchentliche Kataplexie-Rate“, „unbeabsichtigte Schlafanfälligkeiten und Episoden starker Müdigkeit am Tag“, „Halluzinationen und Schlafparalysen“, „Mittlere Schlafdauer“) sowie die Ergebnisse der Endpunkte TEA-Ch und Fragebogen zur Erfassung Amphetamin-ähnlicher Absetzreaktionen.

Schlaftagebuch

Wöchentliche Kataplexie-Rate

Bei Teilnehmenden mit Narkolepsie Typ 1 trat im gesamten Studienzeitraum bei 14 Personen (23,0 %) des Interventions- und 6 Personen des Kontrollarms (20,7 %) keine Kataplexie auf.

Das Verzerrungspotential wird für die Auswertung des Ratenverhältnisses für den Endpunkt WKR < 1 als hoch eingestuft. Die Auswertung erfolgte nicht anhand der FAS-Population, sondern anhand der Subpopulation Narkolepsie Typ 1 (Intervention: n = 61 (84,7 %) vs. Kontrolle: n = 29 (76,3 %)), wodurch das ITT-Prinzip nicht umfasst ist. Für beide Behandlungsgruppen wurde hierdurch und aufgrund von Studienabbrüchen (ca. 3 % in beiden Behandlungsarmen) ein hoher Anteil an fehlenden Werten beobachtet (Intervention: n = 12 (16,7 %) vs. Kontrolle: n = 10 (26,3 %)).

Eine Einschätzung des Verzerrungspotentials für die Responderanalyse WKR < 1 ist nicht möglich, da mit dem Dossier kein adäquater Effektschätzer eingereicht wurde.

Responderanalyse (WKR < 1)

In Tabelle 21 sind die Ergebnisse der präspezifizierten Responderanalyse WKR < 1 dargestellt. Mit dem Dossier wurden keine adäquaten Effektschätzer eingereicht. Es war präspezifiziert eine Berechnung des nicht-adjustierten p-Wertes vorgesehen.

Tabelle 21: WKR erhoben mittels Schlaftagebuch; Responderanalyse (WKR < 1), Studie P11-06: doppelblinde 8-wöchige Behandlungsphase (Datenschnitt: 15. November 2021), FAS-Population

P11-06	Pitolisant¹⁾ N = 72	Placebo¹⁾ N = 38
Ende der 8-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase (V6–V7: Tag 49–56) ²⁾³⁾		
Verfügbare Daten, n (%) ⁴⁾	60 (83,3)	28 (73,7)
Fehlend, n (%) ⁵⁾	12 (16,7)	10 (26,3)
Personen mit WKR < 1, n (%)	40 (66,7)	15 (39,5)
RR [95%-KI] ⁶⁾ p-Wert ⁷⁾		k. A. 0,074

¹⁾ Die mediane Behandlungsdauer betrug im Interventionsarm 56 Tage (min; max 6; 68) und im Kontrollarm 56 Tage (min; max: 54; 64).

²⁾ Berechnung der wöchentlichen Kataplexie-Rate gemäß SAP (partielle und totale Kataplexie): (Anzahl an Ereignissen während der Auswertungsperiode / Anzahl an Tagen der Auswertungsperiode) * 7. Die Anzahl an Tagen für den Auswertungszeitraum berechnet sich wie folgt: (Zeitpunkt der letzten Visite der Studienphase - Zeitpunkt der ersten Visite der Studienphase) + 1

³⁾ Gemäß der Statistik-Output-Datei sollte der Zeitraum der tatsächlich eingenommenen Studienmedikation untersucht werden.

⁴⁾ Der Endpunkt sollte nur bei Teilnehmenden mit Narkolepsie Typ 1 ausgewertet werden (Intervention: n = 61 (84,7 %) vs. Kontrolle: n = 29 (76,3 %)).

- ⁵⁾ Der Anteil an fehlenden Daten bedingt sich durch die Auswertung anhand der Subpopulation Narkolepsie Typ 1 und Studienabbrechern in der doppelblinden 8-wöchigen Behandlungsphase (Intervention: n = 2 (2,8 %) u. Kontrolle: n = 1 (2,6 %)).
- ⁶⁾ Es wurden mit dem Dossier keine geeigneten Effektschätzer eingereicht.
- ⁷⁾ Der p-Wert wurde mittels logistischer Regression ohne Adjustierung/Stratifizierung berechnet.

Abkürzungen: FAS-Population; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; WKR: Wöchentliche Kataplexie-Rate

Ratenverhältnis

Es werden in Tabelle 22 die Ergebnisse zum Ratenverhältnis am Ende der 8-wöchigen Behandlungsphase (V6–V7: Tag 49–56) gegenüber Baseline der beiden Behandlungsarme dargestellt.

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Ende der Behandlungsphase (V6–V7: Tag 49–56). Sensitivitätsanalysen anhand der primären Analysen, jedoch mit MNAR-Annahme sowie ohne Imputationen, zeigen vergleichbare Ergebnisse.

Zu Baseline als auch zum Ende der 9-wöchigen Behandlungsphase ist eine schiefe Verteilung der Daten in beiden Behandlungsarmen zu beobachten. Zudem können zu Baseline Imbalancen zwischen beiden Behandlungsarmen bei der mittleren WKR beobachtet werden (Intervention: 8,63 (17,73) vs. Kontrolle: 13,44 (26,92)).

Tabelle 22: WKR erhoben mittels Schlaftagebuch, Studie P11-06: doppelblinde 8-wöchige Behandlungsphase (Datenschnitt: 15. November 2021), FAS-Population

P11-06	Pitolisant¹⁾ N = 72	Placebo¹⁾ N = 38
Wöchentliche Kataplexie-Rate (partiell und total)²⁾³⁾ – (V6–V7: Tag 49–56)		
Baseline (Tag -14 bis Tag 0) ³⁾⁴⁾		
Verfügbare Daten, n (%) ⁵⁾⁶⁾	59 (81,9)	29 (76,3)
Fehlende Daten, n (%) ⁵⁾⁶⁾	13 (18,1)	9 (23,7)
Mittelwert (SD)	8,63 (17,73) ⁷⁾	13,44 (26,92) ⁷⁾
Ende der 8-wöchigen Behandlungsphase (V6–V7: Tag 49–56) ⁸⁾		
Verfügbare Daten, n (%) ⁵⁾⁶⁾⁹⁾	61 (84,7)	29 (76,3)
Fehlend, n (%) ⁵⁾⁶⁾	11 (15,3)	9 (23,7)
Mittelwert (SD)	5,44 (16,40) ¹⁰⁾	10,70 (17,78) ¹⁰⁾
Verhältnis (Ende der Behandlungsphase/Baseline)		
Verfügbare Daten, n (%) ⁹⁾	61 (84,7)	29 (76,3)
LS Mean [95%-KI] ¹¹⁾	2,14 [1,26; 3,60]	5,05 [2,46; 10,38]
Ratenverhältnis [95%-KI] (gegenüber Baseline adjustiert) ¹²⁾		0,42 [0,18; 1,01]
p-Wert ¹¹⁾		0,054

¹⁾ Die mediane Behandlungsdauer betrug im Interventionsarm 56 Tage (min; max 6; 68) und im Kontrollarm 56 Tage (min; max: 54; 64).

²⁾ Berechnung der wöchentlichen Kataplexie-Rate gemäß SAP (partielle und totale Kataplexie). Es sollte der Zeitraum der tatsächlich eingenommenen Studienmedikation untersucht werden.

³⁾ Der Baseline-Wert wird wie folgt ermittelt: Mittelwert des Zeitraums Tag -14 bis Tag 0 (vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation).

⁴⁾ Erhobene Werte, ohne Imputation

⁵⁾ Der Endpunkt wurde nur bei Teilnehmenden mit Narkolepsie Typ 1 ausgewertet (Intervention: n = 61 (84,7 %); Kontrolle: n = 29 (76,3 %) Personen).

⁶⁾ Es haben 2 Personen (2,8 %) des Interventions- und 1 Person (2,6 %) des Kontrollarms die Studie während der doppelblinden Behandlungsphase abgebrochen.

- ⁷⁾ Die Ergebnisse deuten auf eine schiefe Verteilung hin: Der Median (min; max) betrug im Interventionsarm 1,5 (min; max: 0,0; 88,0) bzw. im Kontrollarm 4,5 (0,0; 142,2).
- ⁸⁾ Berechnung erfolgte wie folgt: (Anzahl an Ereignissen während der Auswertungsperiode / Anzahl an Tagen der Auswertungsperiode) * 7. Berechnung der Anzahl an Tagen für den Auswertungszeitraum: (Zeitpunkt der letzten Visite im Auswertungszeitraum - Zeitpunkt der ersten Visite im Auswertungszeitraum) + 1.
- ⁹⁾ Darstellung der Ergebnisse nach Imputation (bezogen auf die Subpopulation Narkolepsie Typ 1): Nach einer MCMC-Monoton-Datenimputation wurden alle fehlenden Daten zum Ende der Behandlung mittels MI-Ansatz für jede Behandlungsgruppe imputiert unter Berücksichtigung des Alters, Geschlechts als Variablen und des Baseline-Score. Es wurde ein auf einer Regression basierende Ansatz gewählt und 100 vollständige Datensätze erzeugt.
- ¹⁰⁾ Die Ergebnisse deuten auf eine schiefe Verteilung hin: Der Median (min; max) betrug im Interventionsarm: 0,0 (min; max: 0; 116,4) und im Kontrollarm: 1,8 (min; max: 0,0; 75,3).
- ¹¹⁾ Die Auswertung und Berechnung der LS means [95%-KI] und des p-Wertes erfolgte mittels negativer Binomial-Regression unter Berücksichtigung des Baseline-Wertes als feste Kovariable und Behandlung als fester Faktor für die Subpopulation Narkolepsie Typ 1.
- ¹²⁾ In den Studienunterlagen findet sich keine Definition des Effektschätzers, gemäß Modul 4 jedoch als Ratenverhältnis (gegenüber Baseline adjustiert) bezeichnet.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: least squares; MCMC: Markov Chain Monte Carlo; MI: Multiple Imputation; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung; WKR: wöchentliche Kataplexie-Rate

Häufigkeit und Schwere weiterer Narkolepsie-Symptome mittels Schlaftagebuch

In Tabelle 23 sind die deskriptiven Ergebnisse zu den Häufigkeiten und der Schwere weiterer Narkolepsie-Symptome mittels Schlaftagebuch (mit Ausnahme WKR) dargestellt.

Da der Endpunkt rein deskriptiv berichtet wird, erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotentials.

Es erfolgte eine aggregierte Darstellung der Symptomatik „unbeabsichtigte Schlafanfalle und Episoden starker Müdigkeit am Tag“ sowie von „Halluzinationen und Schlafparalysen“. Eine separate Darstellung der Ergebnisse der Einzelsymptome konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

Tabelle 23: Narkolepsie-Symptome erhoben mittels Schlaftagebuch („Mittlere Schlafdauer“, „Unbeabsichtigte Schlafanfalle und Episoden starker Müdigkeit am Tag“, „Anzahl an täglichen Schlafparalysen und Halluzinationen“), Studie P11-06: doppelblinde 8-wöchige Behandlungsphase (Datenschnitt: 15. November 2021), FAS-Population

P11-06	Pitolisant¹⁾ N = 72	Placebo¹⁾ N = 38
Mittlere Schlafdauer (Stunden pro Tag)²⁾		
<i>Baseline (Tag -14 bis 0)³⁾</i>		
n (%)	68 (94,4)	37 (97,4)
Mittelwert (SD)	8,71 (1,69)	9,35 (1,22)
<i>Ende der Behandlungsphase (V6–V7: Tag 49–56)</i>		
n (%)	70 (97,2)	37 (97,4)
Mittelwert (SD)	7,93 (1,74)	9,18 (1,34)
Unbeabsichtigte Schlafanfalle und Episoden starker Müdigkeit am Tag (pro Tag/Stunden pro Tag)⁴⁾		
<i>Baseline (Tag -14 bis 0)³⁾</i>		
n (%)	70 (97,2)	38 (100,0)
Mittelwert (SD)	11,4 (10,9) ⁵⁾	10,2 (9,6) ⁵⁾

P11-06	Pitolisant¹⁾ N = 72	Placebo¹⁾ N = 38
<i>Ende der Behandlungsphase (V6–V7: Tag 49–56)</i> n (%) Mittelwert (SD)	71 (98,6) 6,0 (6,4) ⁶⁾	37 (97,4) 9,2 (14,2) ⁶⁾
Anzahl an täglichen Schlafparalysen und Halluzinationen⁴⁾		
<i>Baseline (Tag -14 bis 0)³⁾</i> n (%) Mittelwert (SD)	70 (97,2) 0,9 (2,3)	38 (100,0) 0,3 (0,8)
<i>Ende der Behandlungsphase (V6–V7: Tag 49–56)</i> n (%) Mittelwert (SD)	71 (98,6) 0,4 (1,9)	37 (97,4) 0 (0,0)

¹⁾ Die mediane Behandlungsdauer betrug im Interventionsarm 56 Tage (min; max 6; 68) und im Kontrollarm 56 Tage (min; max: 54; 64).

²⁾ Der Endpunkt wurde wie folgt ermittelt: Mittlere Schlafdauer pro Tag: (Zeitpunkt des Aufwachens am Morgen - Zeitpunkt des Schlafengehens am Abend) / Anzahl an Tagen im Auswertungszeitraum. Berechnung der Anzahl an Tagen des Auswertungszeitraums: (Zeitpunkt der letzten Visite im Auswertungszeitraum - Zeitpunkt der ersten Visite im Auswertungszeitraum) + 1.

³⁾ Der Baseline-Wert wird wie folgt ermittelt: Mittelwert des Zeitraums Tag -14 bis Tag 0 (vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation).

⁴⁾ Die Erhebung der am Tage vorkommenden Ereignisse und der wöchentlichen Ereignisrate wurde wie folgt berechnet: (Anzahl an Ereignissen während der Auswertungsperiode / Anzahl an Tagen der Auswertungsperiode) * 7. Berechnung der Anzahl an Tagen für den Auswertungszeitraum: (Zeitpunkt der letzten Visite im Auswertungszeitraum - Zeitpunkt der ersten Visite im Auswertungszeitraum) + 1.

⁵⁾ Es zeigen sich Hinweise auf eine schiefe Verteilung der Daten an. Es konnte folgende mediane Anzahl an Ereignissen (min; max) ermittelt werden: Intervention: 8 (min; max: 0; 48) und Kontrolle: 8 (min; max: 0; 37).

⁶⁾ Es zeigen sich Hinweise auf eine schiefe Verteilung der Daten an. Es konnte folgende mediane Anzahl an Ereignissen (min; max) ermittelt werden: Intervention: 4 (min; max: 0; 25) und Kontrolle: 5 (min; max: 0; 69).

Abkürzungen: FAS-Population; SD: Standardabweichung

Test of Everyday Attention for Children

In den Tabellen 24-26 werden die Ergebnisse zum TEA-Ch beschrieben.

Das Verzerrungspotential wird als niedrig eingeschätzt.

Es konnte bei keinem Test ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nach 7 Wochen Behandlungsdauer (V6: Tag 49) beobachtet werden. Zur letzten Visite der Behandlungsphase (V7, Tag 56) wurde der TEA-Ch nicht durchgeführt.

Es zeigen sich bei einzelnen Tests Hinweise auf eine schiefe Verteilung der Daten zu Baseline bei „Opposite Worlds“ Gesamtzeit, „Same World“ Gesamtzeit, „Sky Search“ Anzahl an Treffern, „Sky Search“ Zeit bis zum Treffer, „Sky Search“ Aufmerksamkeitsscore, „Code Transmission“, „Walk, Don't Walk“ Anzahl an Treffern, „Score DT“ und „Sky Search DT“.

Es zeigen sich bei einzelnen Tests Hinweise auf eine schiefe Verteilung der Daten nach 7 Wochen Behandlungsdauer (V6: Tag 49) bei „Same World“ Gesamtzeit, „Sky Search“ Zeit bis zum Treffer, „Sky Search“ Aufmerksamkeitsscore, „Walk, Don't Walk“ Anzahl an Treffern.

Tabelle 24: TEA-Ch¹⁾ - Aufmerksamkeitskontrolle/Umschalten, Studie P11-06: doppelblinde 8-wöchige Behandlungsphase (Datenschnitt: 15. November 2021), FAS-Population

P11-06	Pitolisant ²⁾ N = 72	Placebo ²⁾ N = 38
„Creature Counting“ Richtigkeit (Kumulative %)		
<i>Baseline</i> ³⁾ n (%) Mittelwert (SD)	69 (95,8) 59,7 (32,1)	38 (100,0) 56,9 (31,0)
Ende der 7-wöchigen Behandlungsphase (V6: Tag 49) ⁴⁾ n (%) Mittelwert (SD)	67 (93,1) 68,1 (29,6)	34 (89,5) 65,1 (31,3)
Veränderung zur 7-wöchigen Behandlungsphase (V6: Tag 49) ⁴⁾ n (%) LS means [95%-KI] ⁵⁾	66 (91,7) 7,50 [-2,08; 17,09]	34 (89,5) 5,93 [-5,01; 16,87]
LS means Differenz [95%-KI] ⁵⁾ p-Wert ⁵⁾		1,58 [-9,19; 12,35] 0,772
„Creature Counting“ Zeitscore (Kumulative %)		
<i>Baseline</i> ³⁾ n (%) Mittelwert (SD)	69 (95,8) 38,7 (34,6)	38 (100) 39,1 (34,6)
Ende der 7-wöchigen Behandlungsphase (V6: Tag 49) ⁴⁾ n (%) Mittelwert (SD)	66 (91,7) 47,6 (36,2) ⁶⁾	34 (89,5) 45,0 (38,3) ⁶⁾
Veränderung zur 7-wöchigen Behandlungsphase (V6: Tag 49) ⁴⁾ n (%) LS means [95%-KI] ⁵⁾	66 (91,7) 5,52 [-8,01; 19,06]	34 (89,5) 4,27 [-9,79; 18,34]
LS means Differenz [95%-KI] ⁵⁾ p-Wert ⁵⁾		1,25 [-7,63; 10,14] 0,780
„Opposite Worlds“ Gesamtzeit (Kumulative %)		
<i>Baseline</i> ³⁾ n (%) Mittelwert (SD)	69 (95,8) 41,4 (36,0) ⁷⁾	38 (100) 52,6 (36,6) ⁷⁾
Ende der 7-wöchigen Behandlungsphase (V6: Tag 49) ⁴⁾ n (%) Mittelwert (SD)	67 (93,1) 47,5 (35,3)	34 (89,5) 52,0 (36,4)
Veränderung zur 7-wöchigen Behandlungsphase (V6: Tag 49) ⁴⁾ n (%) LS means [95%-KI] ⁵⁾	66 (91,7) 2,28 [-7,04; 11,60]	35 (92,1) -1,17 [-11,04; 8,69]
LS means Differenz [95%-KI] ⁵⁾ p-Wert ⁵⁾		3,46 [-4,31; 11,22] 0,379
„Same World“ Gesamtzeit (Kumulative %)		
<i>Baseline</i> ³⁾ n (%) Mittelwert (SD)	69 (95,8) 39,7 (36,0) ⁸⁾	38 (100,0) 45,5 (33,5) ⁸⁾

P11-06	Pitolisant²⁾ N = 72	Placebo²⁾ N = 38
Ende der 7-wöchigen Behandlungsphase (V6: Tag 49) ⁴⁾ n (%) Mittelwert (SD)	67 (93,1) 43,4 (35,5) ⁹⁾	34 (89,5) 49,5 (36,3) ⁹⁾
Veränderung zur 7-wöchigen Behandlungsphase (V6: Tag 49) ⁴⁾ n (%) LS means [95%-KI] ⁵⁾	66 (91,7) 1,41 [-6,73; 9,55]	35 (92,1) 3,22 [-5,58; 12,02]
LS means Differenz [95%-KI] ⁵⁾ p-Wert ⁵⁾		-1,81 [-9,22; 5,60] 0,629

¹⁾ Zur Auswertung werden Rohwerte gebildet, die anschließend anhand einer Normtabelle in altersentsprechende Normwerte umgewandelt werden. Die Normtabelle enthält Grobnormen (7 Stufen) auf der Basis von Prozenträngen (5, 10, ... 95). Der Score für jeden Test kann zwischen 0–100 % sein.

²⁾ Die mediane Behandlungsdauer betrug im Interventionsarm 56 Tage (min; max: 6; 68) und im Kontrollarm 56 Tage (min; max: 54; 64).

³⁾ Es liegen 2 Parallelformen des TEA-Ch vor. Version A wird zu Baseline erhoben.

⁴⁾ Es liegen 2 Parallelformen des TEA-Ch vor. Version B wird gemäß dem Studienprotokoll für die Visite nach der doppelblinden 7-wöchigen Behandlungsperiode eingesetzt.

⁵⁾ Die Auswertung und Berechnung der LS means inklusive 95%-KI und des p-Wertes erfolgte mittels ANCOVA-Modells unter Berücksichtigung des Baseline-Wertes als abhängige Variable, Behandlung als fester Faktor und Studienzentren als zufälliger Faktor. Es wurden keine Imputationen durchgeführt.

⁶⁾ Es zeigen sich Hinweise auf eine schiefe Verteilung der Daten. Es konnte folgender mediane Score (min; max) ermittelt werden: Intervention: 50 (0; 100) und Kontrolle: 31 (0; 100).

⁷⁾ Es zeigen sich Hinweise auf eine schiefe Verteilung der Daten. Es konnte folgender mediane Score (min; max) ermittelt werden: Intervention: 31 (0; 100) und Kontrolle: 65 (0; 100).

⁸⁾ Es zeigen sich Hinweise auf eine schiefe Verteilung der Daten. Es konnte folgender mediane Score (min; max) ermittelt werden: Intervention: 20 (0; 100) und Kontrolle: 43 (0; 100).

⁹⁾ Es zeigen sich Hinweise auf eine schiefe Verteilung der Daten. Es konnte folgender mediane Score (min; max) ermittelt werden: Intervention: 31 (0; 100) und Kontrolle: 43 (0; 100).

Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of Covariance; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; SD: Standardabweichung; TEA-Ch: Test of Everyday Attention for Children

Tabelle 25: TEA-Ch¹⁾ - Fokussierte (selektive) Aufmerksamkeit, Studie P11-06: doppelblinde 8-wöchige Behandlungsphase (Datenschnitt: 15. November 2021), FAS-Population

P11-06	Pitolisant²⁾ N = 72	Placebo²⁾ N = 38
„Sky Search“ Anzahl an Treffern (Kumulative %)		
Baseline ³⁾ n (%) Mittelwert (SD)	69 (95,8) 61,8 (32,2)	38 (100,0) 54,9 (33,7)
Ende der 7-wöchigen Behandlungsphase (V6: Tag 49) ⁴⁾ n (%) Mittelwert (SD)	67 (93,1) 62,3 (31,9)	36 (94,7) 62,7 (32,3)
Veränderung zur 7. Behandlungswoche (V6: Tag 49) ⁴⁾ n (%) LS means [95%-KI] ³⁾	66 (91,7) 1,06 [-7,64; 9,75]	36 (94,7) 4,46 [-5,63; 14,56]
LS means Differenz [95%-KI] ⁵⁾ p-Wert ⁵⁾		-3,41 [-14,74; 7,92] 0,552

P11-06	Pitolisant²⁾ N = 72	Placebo²⁾ N = 38
„Sky Search“ Zeit bis zum Treffer (Kumulative %)		
Baseline ³⁾ n (%) Mittelwert (SD)	69 (95,8) 50,0 (34,7)	38 (100,0) 51,6 (35,8)
Ende der 7-wöchigen Behandlungsphase (V6: Tag 49) ⁴⁾ n (%) Mittelwert (SD)	67 (93,1) 58,1 (36,2) ⁶⁾	35 (92,1) 56,3 (38,8) ⁶⁾
Veränderung zur 7. Behandlungswoche (V6: Tag 49) ⁴⁾ n (%) LS means [95%-KI] ³⁾	66 (91,7) 4,86 [-6,09; 15,82]	35 (92,1) 3,25 [-7,89; 14,38]
LS means Differenz [95%-KI] ⁵⁾ p-Wert ⁵⁾		1,62 [-7,55; 10,79] 0,727
„Sky Search“ Aufmerksamkeitscore (Kumulative %)		
Baseline ³⁾ n (%) Mittelwert (SD)	69 (95,8) 54,3 (34,3) ⁷⁾	38 (100,0) 51,6 (33,7) ⁷⁾
Ende der 7-wöchigen Behandlungsphase (V6: Tag 49) ⁴⁾ n (%) Mittelwert (SD)	67 (93,1) 58,8 (33,0) ⁸⁾	36 (94,7) 57,4 (36,9) ⁸⁾
Veränderung zur 7. Behandlungswoche (V6: Tag 49) ⁴⁾ n (%) LS means [95%-KI] ³⁾	66 (91,7) 4,77 [-9,07; 18,60]	36 (94,7) 5,72 [-8,24; 19,69]
LS means Differenz [95%-KI] ⁵⁾ p-Wert ⁵⁾		-0,96 [-9,97; 8,06] 0,833
„Map Mission“ (Kumulative %)		
Baseline ³⁾ n (%) Mittelwert (SD)	69 (95,8) 47,2 (36,1)	38 (100,0) 55,5 (34,7)
Ende der 7-wöchigen Behandlungsphase (V6: Tag 49) ⁴⁾ n (%) Mittelwert (SD)	67 (93,1) 56,9 (35,4)	35 (92,1) 61,3 (35,2)
Veränderung zur 7. Behandlungswoche (V6: Tag 49) ⁴⁾ n (%) LS means [95%-KI] ³⁾	66 (91,7) 5,61 [-6,87; 18,10]	34 (89,5) 7,02 [-5,91; 19,94]
LS means Differenz [95%-KI] ⁵⁾ p-Wert ⁵⁾		-1,40 [-9,73; 6,93] 0,739

¹⁾ Zur Auswertung werden Rohwerte gebildet, die anschließend anhand einer Normtabelle in altersentsprechende Normwerte umgewandelt werden. Die Normtabelle enthält Grobnormen (7 Stufen) auf der Basis von Prozenträngen (5, 10, ... 95). Der Score für jeden Test kann zwischen 0–100 % sein.

²⁾ Die mediane Behandlungsdauer betrug im Interventionsarm 56 Tage (min; max: 6; 68) und im Kontrollarm 56 Tage (min; max: 54; 64).

³⁾ Es liegen 2 Parallelformen des TEA-Ch vor. Version A wird zu Baseline erhoben.

⁴⁾ Es liegen 2 Parallelformen des TEA-Ch vor. Version B wird für die Visite nach der doppelblinden 7-wöchigen Behandlungsperiode eingesetzt.

⁵⁾ Die Auswertung und Berechnung der LS means inklusive 95%-KI und des p-Wertes erfolgte mittels ANCOVA-Modells unter Berücksichtigung des Baseline-Wertes als abhängige Variable, Behandlung als fester Faktor und Studienzentren als zufälliger Faktor. Es wurden keine Imputationen durchgeführt.

⁶⁾ Es zeigen sich Hinweise auf eine schiefe Verteilung der Daten. Es konnte folgender mediane Score (min; max) ermittelt werden: Intervention: 75 (1; 100) und Kontrolle: 70 (0; 99).

⁷⁾ Es zeigen sich Hinweise auf eine schiefe Verteilung der Daten. Es konnte folgender mediane Score (min; max) ermittelt werden: Intervention: 65 (0; 100) und Kontrolle: 57 (0; 95).

⁸⁾ Es zeigen sich Hinweise auf eine schiefe Verteilung der Daten. Es konnte folgender mediane Score (min; max) ermittelt werden: Intervention: 70 (0; 95) und Kontrolle: 70 (0; 100).

Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of Covariance; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; SD: Standardabweichung; TEA-Ch: Test of Everyday Attention for Children

Tabelle 26: TEA-Ch¹⁾ - Daueraufmerksamkeit, Studie P11-06: doppelblinde 8-wöchige Behandlungsphase (Datenschnitt: 15. November 2021), FAS-Population

P11-06	Pitolisant²⁾ N = 72	Placebo²⁾ N = 38
„Code Transmission“ (Kumulative %)		
Baseline ³⁾ n (%) Mittelwert (SD)	69 (95,8) 44,6 (33,0) ⁶⁾	38 (100,0) 45,7 (34,5) ⁶⁾
Ende der 7-wöchigen Behandlungsphase (V6: Tag 49) ⁴⁾ n (%) Mittelwert (SD)	67 (93,1) 49,4 (33,2)	35 (92,1) 51,8 (37,5)
Veränderung zur 7. Behandlungswoche (V6: Tag 49) ⁴⁾ n (%) LS means [95%-KI] ³⁾	66 (91,7) 5,22 [-1,55; 11,98]	35 (92,1) 6,98 [-1,21; 15,17]
LS means Differenz [95%-KI] ⁵⁾ p-Wert ⁵⁾	-1,76 [-11,14; 7,61] 0,710	
Score! (Kumulative %)		
Baseline ³⁾ n (%) Mittelwert (SD)	69 (95,8) 45,3 (33,9)	37 (97,4) 43,2 (30,9)
Ende der 7-wöchigen Behandlungsphase (V6: Tag 49) ⁴⁾ n (%) Mittelwert (SD)	67 (93,1) 53,3 (32,2)	34 (89,5) 48,3 (31,6)
Veränderung zur 7. Behandlungswoche (V6: Tag 49) ⁴⁾ n (%) LS means [95%-KI] ³⁾	66 (91,7) 5,81 [-5,04; 16,67]	34 (89,5) 2,69 [-9,64; 15,02]
LS means Differenz [95%-KI] ⁵⁾ p-Wert ⁵⁾	3,12 [-8,72; 14,96] 0,602	
„Walk Don't Walk“ Anzahl an Treffern (Kumulative %)		
Baseline ³⁾ n (%) Mittelwert (SD)	69 (95,8) 46,5 (37,9) ⁷⁾	38 (100,0) 44,1 (40,6) ⁷⁾
Ende der 7-wöchigen Behandlungsphase (V6: Tag 49) ⁴⁾ n (%) Mittelwert (SD)	67 (93,1) 56,5 (32,8) ⁸⁾	35 (92,1) 51,2 (16,3) ⁸⁾
Veränderung zur 7. Behandlungswoche (V6: Tag 49) ⁴⁾ n (%) LS means [95%-KI] ³⁾	66 (91,7) 11,47 [-0,70; 23,63]	35 (92,1) 9,27 [-3,39; 21,94]
LS means Differenz [95%-KI] ⁵⁾ p-Wert ⁵⁾	2,19 [-5,93; 10,32] 0,593	

P11-06	Pitolisant²⁾ N = 72	Placebo²⁾ N = 38
„Score DT“ (Kumulative %)		
Baseline ³⁾ n (%) Mittelwert (SD)	69 (95,8) 44,2 (34,6) ⁹⁾	38 (100,0) 46,4 (31,1) ⁹⁾
Ende der 7-wöchigen Behandlungsphase (V6: Tag 49) ⁴⁾ n (%) Mittelwert (SD)	66 (91,7) 51,9 (35,5)	35 (92,1) 52,7 (29,5)
Veränderung zur 7. Behandlungswoche (V6: Tag 49) ⁴⁾ n (%) LS means [95%-KI] ³⁾	65 (90,3) 4,71 [-7,72; 17,14]	35 (92,1) 6,01 [-7,06; 19,09]
LS means Differenz [95%-KI] ⁵⁾ p-Wert ⁵⁾		-1,30 [-10,93; 8,32] 0,788
„Sky Search DT“ (Kumulative %)		
Baseline ³⁾ n (%) Mittelwert (SD)	69 (95,8) 30,7 (28,5) ¹⁰⁾	37 (97,4) 32,1 (26,7) ¹⁰⁾
Ende der 7-wöchigen Behandlungsphase (V6: Tag 49) ⁴⁾ n (%) Mittelwert (SD)	67 (93,1) 31,0 (28,1) ¹¹⁾	35 (92,1) 34,5 (29,0) ¹¹⁾
Veränderung zur 7. Behandlungswoche (V6: Tag 49) ⁴⁾ n (%) LS means [95%-KI] ³⁾	66 (91,7) -1,13 [-12,46; 10,20]	35 (92,1) 4,39 [-7,47; 16,26]
LS means Differenz [95%-KI] ⁵⁾ p-Wert ⁵⁾		-5,52 [-13,66; 2,62] 0,181

¹⁾ Zur Auswertung werden Rohwerte gebildet, die anschließend anhand einer Normtabelle in altersentsprechende Normwerte umgewandelt werden. Die Normtabelle enthält Grobnormen (7 Stufen) auf der Basis von Prozenträngen (5, 10, ... 95). Der Score für jeden Test kann zwischen 0–100 % sein.

²⁾ Die mediane Behandlungsdauer betrug im Interventionsarm 56 Tage (min; max: 6; 68) und im Kontrollarm 56 Tage (min; max: 54; 64).

³⁾ Es liegen 2 Parallelformen des TEA-Ch vor. Version A wird zu Baseline erhoben.

⁴⁾ Es liegen 2 Parallelformen des TEA-Ch vor. Version B wurde für die Visite nach der doppelblinden 7-wöchigen Behandlungsperiode eingesetzt.

⁵⁾ Die Auswertung und Berechnung der LS means inklusive 95%-KI und des p-Wertes erfolgte mittels ANCOVA-Modells unter Berücksichtigung des Baseline-Wertes als abhängige Variable, Behandlung als fester Faktor und Studienzentren als zufälliger Faktor. Es wurden keine Imputationen durchgeführt.

⁶⁾ Es zeigen sich Hinweise auf eine schiefe Verteilung der Daten. Es konnte folgender mediane Score (min; max) ermittelt werden: Intervention: 31 (1; 100) und Kontrolle: 43 (0; 100).

⁷⁾ Es zeigen sich Hinweise auf eine schiefe Verteilung der Daten. Es konnte folgender mediane Score (min; max) ermittelt werden: Intervention: 35 (0; 100) und Kontrolle: 24 (0; 100).

⁸⁾ Es zeigen sich Hinweise auf eine schiefe Verteilung der Daten. Es konnte folgender mediane Score (min; max) ermittelt werden: Intervention: 43 (2; 100) und Kontrolle: 43 (3; 100).

⁹⁾ Es zeigen sich Hinweise auf eine schiefe Verteilung der Daten. Es konnte folgender mediane Score (min; max) ermittelt werden: Intervention: 31 (0; 100) und Kontrolle: 49 (2; 100).

¹⁰⁾ Es zeigen sich Hinweise auf eine schiefe Verteilung der Daten. Es konnte folgender mediane Score (min; max) ermittelt werden: Intervention: 25 (0; 100) und Kontrolle: 40 (0; 70).

¹¹⁾ Es zeigen sich Hinweise auf eine schiefe Verteilung der Daten. Es konnte folgender mediane Score (min; max) ermittelt werden: Intervention: 25 (0; 90) und Kontrolle: 31 (0; 93).

Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of Covariance; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; SD: Standardabweichung; TEA-Ch: Test of Everyday Attention for Children

Amphetamin-ähnliche Absetzreaktionen

In Tabelle 27: Fragebogen zu Amphetamin-ähnlichen Absetzreaktionen¹); Studie P11-06: verblindete 9-wöchige Studienphase (Datenschnitt: 15. November 2021), SAS-Population²) sind die Ergebnisse zum Fragebogen zu Amphetamin-ähnlichen Absetzreaktionen beschrieben. Der Anteil an Personen mit entsprechender Symptomatik war im Interventionsarm um mindestens 10 % höher gegenüber dem Kontrollarm bei folgenden Symptomen: „Lebhafte und unangenehme Träume“, „Gesteigerter Appetit“, „Schlaflosigkeit oder Hypersomnie“.

Es erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotentials, da keine Effektschätzer mit dem Dossier eingereicht wurden.

Tabelle 27: Fragebogen zu Amphetamin-ähnlichen Absetzreaktionen¹); Studie P11-06: verblindete 9-wöchige Studienphase (Datenschnitt: 15. November 2021), SAS-Population²)

	Pitolisant³ N = 73	Placebo³ N = 37	Relatives Risiko⁴ [95%-KI] p-Wert⁵
Ende der 9-wöchigen Studiendauer (Visite V8: Tag 63)			
Anzahl an Personen mit Symptomatik ⁶ (%)			
Verfügbare Daten, n (%)	73 (100,0)	37 (100,0)	k. A.
Ja, n (%)	12 (16,4)	3 (8,1)	0,2290
Dysphorie			
Verfügbare Daten, n (%)	70 (95,9)	36 (97,3)	k. A.
Ja, n (%)	12 (16,4)	4 (10,8)	0,4114
Fatigue			
Verfügbare Daten, n (%)	70 (95,9)	36 (97,3)	k. A.
Ja, n (%)	21 (28,8)	10 (27,0)	0,8117
Lebhafte und unangenehme Träume			
Verfügbare Daten, n (%)	70 (95,9)	36 (97,3)	k. A.
Ja, n (%)	10 (13,7)	2 (5,4)	0,1791
Schlaflosigkeit oder Hypersomnie			
Verfügbare Daten, n (%)	70 (95,9)	36 (97,3)	k. A.
Ja, n (%)	21 (28,8)	6 (16,2)	0,1357
Gesteigerter Appetit			
Verfügbare Daten, n (%)	70 (95,9)	36 (97,3)	k. A.
Ja, n (%)	14 (19,2)	1 (2,7)	0,0160
Psychomotorische Retardierung oder Unruhe			
Verfügbare Daten, n (%)	70 (95,9)	36 (97,3)	k. A.
Ja, n (%)	11 (15,1)	3 (8,1)	0,2878

¹ Symptomatik wurde gemäß des DSM-IV erhoben. Es werden zum Teil ähnliche Symptome der Grunderkrankung erhoben. Inwiefern eine Trennung zwischen Absetzreaktionen und Grunderkrankung möglich ist, bleibt unklar.

² Die Anzahl an Personen unterscheidet sich zu der FAS-Population (Intervention: N = 72; Kontrolle: N = 38). Es haben 5 Personen (Intervention: n = 2 (2,8 %) und Kontrolle: n = 3 (7,9 %)) die Studienmedikation nicht gemäß Randomisierungsliste erhalten.

³ Die mediane Beobachtungszeit für die gesamte 9-wöchige Studienphase betrug im Interventionsarm 64 Tage (min; max: 24; 78) und im Kontrollarm 64 Tage (min; max: 61; 83).

⁴ Effektschätzer, wie das relative Risiko, wurden mit dem Dossier nicht eingereicht.

⁵ Es wird der p-Wert mittels Chi²-Test anhand der verfügbaren Daten berechnet. Adjustierte Analysen wurden nicht vorgelegt.

⁶ Personen mit Amphetamin-ähnlichen Absetzreaktionen waren definiert als Dysphorie und mindestens 2 weitere Symptome.

Abkürzungen: DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; SAS: Safety Analysis Set