

Amendment



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zur Nutzenbewertung 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

Dossierbewertung vom 3. Juli 2023

Datum des Amendments: 25. August 2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund	5
2 Fragestellung	6
3 Liste der verwendeten Quellen	6
4 Endpunkte.....	7
4.1 Verzerrungspotential auf Endpunktebene	7
4.2 Ergebnisse	8
4.2.1 Morbidität.....	8
4.2.2 Erhebung von Narkolepsie-Symptomen mittels Schlaftagebuch: Wöchentliche Kataplexie-Rate	9
4.2.3 Sicherheit	11
Referenzen	14

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Bewertung des Verzerrungspotentials der Endpunkte PDSS Gesamtscore, CGI-C Kataplexie, CGI-C EDS, Schlaftagebuch (WKR) sowie Sicherheit der Studie P11-06: verblindete 9-wöchige Studienphase (Datenschnitt 15. November 2021).....	7
Tabelle 2:	CGI-C Kataplexie Responderanalyse: Klinische Einschätzung der Verbesserung der Kataplexie-Symptomatik, Studie P11-06: doppelblinde 8-wöchige Behandlungsphase (Datenschnitt: 15. November 2021), FAS-Population, Teilpopulation mit Kataplexie-Symptomatik	8
Tabelle 3:	Responderanalysen zu CGI-C EDS: Klinische Einschätzung der Verbesserung der EDS; Studie P11-06: doppelblinde 8-wöchige Behandlungsphase (Datenschnitt: 15. November 2021), FAS-Population	9
Tabelle 4:	WKR erhoben mittels Schlaftagebuch; Responderanalyse (WKR < 1), Studie P11-06: doppelblinde 8-wöchige Behandlungsphase (Datenschnitt: 15. November 2021), FAS-Population	10
Tabelle 5:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie P11-06: verblindete 9-wöchige Studienphase (Datenschnitt: 15. November 2021), SAS-Population	11
Tabelle 6:	TEAE mit Inzidenz $\geq 10\%$ in der Studie P11-06: verblindete 9-wöchige Studienphase (Datenschnitt: 15. November 2021), SAS-Population	12
Tabelle 7:	TEAE von besonderem Interesse in der Studie P11-06: verblindete 9-wöchige Studienphase (Datenschnitt: 15. November 2021), SAS-Population	13

Abkürzungsverzeichnis

CDI-2 SF	Childhood Depression Inventory 2 Short Form
CGI-C	Clinical Global Impression of Change
CGI-S	Clinical Global Impression of Severity
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale
EDS	Excessive daytime sleepiness
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
N	Anzahl
PDSS	Pediatric Daytime Sleepiness Scale
PT	Preferred Term/s
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled trial/s (randomisierte kontrollierte Studie/n)
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Safety Analysis Set
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse/n
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TEAE	Treatment Emergent Adverse Events
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
UNS	Ullanlinna Narcolepsy Scale
WKR	Weekly cataplexy rate (Wöchentliche Kataplexie-Rate)
VerfO	Verfahrensordnung

1 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.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 04. April 2023 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie P11-06 für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich 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. Es liegen die Ergebnisse der doppelblinden Studienphase vor (Datenschnitt: 15. November 2021).

Die Nutzenbewertung wurde 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. Eine mündliche Anhörung fand am 08. August 2023 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um Beurteilung der nachgereichten Daten und Informationen.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 11. August 2023 durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten Unterlagen zu den Endpunkten Schlaftagebuch, UNS, PDSS sowie die eingereichten Effektschätzer der Responderanalysen zu den Endpunkten CGI-C Kataplexie, CGI-C EDS, WKR < 1 und die Effektschätzer für die Sicherheitsendpunkte dargestellt.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Pitolisant wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 24. Juli 2023 [2] sowie die nach der Anhörung vom 08. August 2023 nachgereichten Daten [3]
- Herstellerdossier vom 04. April 2023 [1]
- Nutzenbewertung vom 03. Juli 2023 [8]
- Studienunterlagen der Studie P-11-06 [4,5,6,7]

4 Endpunkte

4.1 Verzerrungspotential auf Endpunktebene

In Tabelle 1 wird das Verzerrungspotential für die Endpunkte PDSS, CGI-C Kataplexie, CGI-C EDS, Schlaftagebuch (WKR) sowie Sicherheit dargestellt.

Tabelle 1: Bewertung des Verzerrungspotentials der Endpunkte PDSS Gesamtscore, CGI-C Kataplexie, CGI-C EDS, Schlaftagebuch (WKR) sowie Sicherheit 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
PDSS-Gesamtscore	Ja	Ja	Unklar ¹⁾	Nein	Niedrig
CGI-C Kataplexie	Ja	Unklar ²⁾	Nein	Nein ³⁾	Unklar
CGI-C EDS	Ja	Ja	Nein	Nein ³⁾	Niedrig
Schlaftagebuch: Wöchentliche Kataplexie-Rate	Ja	Unklar ²⁾	Nein	Nein	Unklar
Sicherheit	Ja	Ja	Nein	Unklar ⁴⁾	Niedrig

¹⁾ Es konnten keine Ergebnisse zu 2 der 5 präspezifizierten Sensitivitätsanalysen im Studienbericht bzw. Informationen, weshalb diese nicht durchgeführt/berichtet wurden, identifiziert werden. Der pU reicht im Nachgang zur mündlichen Anhörung Sensitivitätsanalysen nach, deren Ergebnisse bereits im Studienbericht beschrieben werden. Insgesamt wird von einem geringen Einfluss auf das Verzerrungspotential ausgegangen, da für mindestens die Hälfte der Sensitivitätsanalysen Ergebnisse berichtet wurden.

²⁾ Der Endpunkt sollte nur bei Teilnehmenden mit Kataplexie-Symptomatik, wie der Narkolepsie Typ 1, ausgewertet werden (Intervention: n = 61 (84,7 %) vs. Kontrolle: n = 29 (76,3 %)), womit nicht die gesamte Studienpopulation mitumfasst ist. Analysen anhand der FAS-Population, die den Analysen der anderen Wirksamkeitsendpunkte zugrunde liegen, wurden nicht durchgeführt. Es kann nicht abschließend beurteilt werden, inwieweit eine Strukturgleichheit der Subpopulation gegeben ist.

³⁾ Die Möglichkeit eines Recall-Bias wird bei der geringen Studiendauer von bis zu 8 Wochen als gering angesehen.

⁴⁾ Es erfolgte eine studienindividuelle Schweregradeinteilung nach Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals. Eine Definition der studienindividuellen Schweregradeinteilung im Sinne einer allgemeinen Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Aufgrund der verblindeten Durchführung der RCT wird jedoch von einem geringen Verzerrungspotential ausgegangen.

Abkürzungen: CGI-C: Clinical Global Impression of Change; EDS: excessive daytime sleepiness; FAS: full analysis set; ITT: intention to treat; PDSS: Pediatric Daytime Sleepiness Scale; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: Randomized control trial; WKR: Wöchentliche Kataplexierate

4.2 Ergebnisse

4.2.1 Morbidität

Pediatric Daytime Sleepiness Scale

Der pU reicht Sensitivitätsanalysen für die PDSS nach. Es handelt sich hierbei um Auswertungen, die bereits in den Originalstudienunterlagen der Studie P11-06 berichtet wurden.

Clinical Global Impression of Change

Für die Responderanalysen zur Verbesserung einer Kataplexie bzw. EDS erhoben mit dem CGI-C konnten in den Studienunterlagen unterschiedliche Angaben zur Responseschwelle identifiziert werden (u. a. SAP CGI-C \leq 3, Studienbericht-Ergebnisse: CGI-C \leq 2). Gemäß den Erläuterungen des pU in den nachgereichten Daten wurden die Analysen mit dem präspezifizierten Responsekriterium von CGI-C \leq 3 durchgeführt.

Für die Auswertung berücksichtigt wurden die verfügbaren Daten zum Ende der doppelblinden 8-wöchigen Behandlungsphase.

Kataplexie

Es werden in der Tabelle 2 die Ergebnisse der Responderanalyse im Sinne einer klinischen Einschätzung der Verbesserung der Kataplexie-Symptomatik mittels CGI-C mit dem Responsekriterium \leq 3 dargestellt.

Tabelle 2: CGI-C Kataplexie Responderanalyse: Klinische Einschätzung der Verbesserung der Kataplexie-Symptomatik, Studie P11-06: doppelblinde 8-wöchige Behandlungsphase (Datenschnitt: 15. November 2021), FAS-Population, Teilpopulation mit Kataplexie-Symptomatik

P11-06	Pitolisant N = 61 n (%)¹⁾	Placebo N = 29 n (%)¹⁾
CGI-C Kataplexie²⁾ Responder \leq 3 Punkte		
<i>Ende der 8-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase</i>		
Verfügbare Daten	56 (91,8)	28 (96,6)
Fehlende Werte	5 (8,2)	1 (3,4)
Ansprechen ³⁾	28 (45,9)	9 (31,0)
Relatives Risiko [95%-KI] ⁴⁾	1,64 [0,87; 3,11]	
p-Wert ⁵⁾	0,120	

¹⁾ Der prozentuale Anteil an Personen bezieht sich auf die Teilpopulation mit Kataplexie-Symptomatik (Narkolepsie Typ 1).

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 definiert als ein CGI-C-Score von 1 (erheblich verbessert), 2 (sehr verbessert) oder 3 (geringfügig verbessert).

⁴⁾ Relatives Risiko [95%-KI] post-hoc nicht-stratifiziert anhand der verfügbaren Daten berechnet.

⁵⁾ Der p-Wert wurde mittels Chi²-Tests anhand der verfügbaren Daten berechnet. Imputationen waren gemäß SAP nicht vorgesehen. Gemäß SAP war keine stratifizierte/adjustierte Analyse vorgesehen. In den vom pU im Nachgang eingereichten Auswertungen wird hingegen von einer stratifizierten Auswertung berichtet.

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

EDS

Es werden in der Tabelle 3 die Ergebnisse der Responderanalyse im Sinne einer klinischen Einschätzung der Verbesserung der EDS-Symptomatik mittels CGI-C mit dem Responsekriterium ≤ 3 dargestellt.

Tabelle 3: 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	Pitolisant N = 72 n (%)¹⁾	Placebo N = 38 n (%)¹⁾
CGI-C EDS Responder ≤ 3 Punkte		
<i>Ende der 8-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase</i>		
Verfügbare Daten	69 (95,8)	37 (97,4)
Fehlende Werte	3 (4,2)	1 (2,6)
Ansprechen ²⁾	43 (59,7)	14 (36,8)
Relatives Risiko ³⁾ [95%-KI]	1,62 [1,03; 2,55]	
p-Wert ⁴⁾	0,016	

¹⁾ Der prozentuale Anteil wurde bezogen auf die FAS-Population berechnet.

²⁾ Ansprechen war definiert als ein CGI-C-Score von 1 (erheblich verbessert), 2 (sehr verbessert) oder 3 (geringfügig verbessert).

³⁾ Das relative Risiko [95% KI] wurde post-hoc, nicht-stratifiziert anhand der verfügbaren Daten berechnet.

⁴⁾ Der p-Wert wurde mittels Chi²-Tests anhand der verfügbaren Daten berechnet. Imputationen waren nicht vorgesehen. Gemäß SAP war keine stratifizierte/adjustierte Analyse vorgesehen. In den vom pU im Nachgang eingereichten Auswertungen wird hingegen von einer stratifizierten Auswertung berichtet.

Abkürzungen: EDS: übermäßige Tagesschläfrigkeit (excessive daytime sleepiness); CGI-C: Clinical Global Impression of Change; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SAP: Statistischer Analyseplan

4.2.2 Erhebung von Narkolepsie-Symptomen mittels Schlaftagebuch: Wöchentliche Kataplexie-Rate

In der Nutzenbewertung wurde die Narkolepsie-Symptomatik mittels Schlaftagebuch als patientenrelevant eingestuft und konnte aufgrund unzureichender Operationalisierung und unklarer Validität nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Wegen der besonderen Bedeutung der Symptome wurden die Ergebnisse der wöchentlichen Kataplexie-Rate sowie Häufigkeit und Schwere weiterer Narkolepsie-Symptome im Anhang der Nutzenbewertung dargestellt.

In seiner Stellungnahme führt der pU aus, dass die Patientinnen und Patienten vom ärztlichen Prüfpersonal während des ersten Screening-Besuchs (V0 (Tag -28 oder ggf. ab V1 Tag -14) in die tägliche Dokumentation eingeführt wurden. Auf weitere Unsicherheiten, die sich im Rahmen der Nutzenbewertung ergaben, geht der pU jedoch nicht ein.

Die Unsicherheiten resultieren insbesondere daraus, dass Definitionen der einzelnen Symptome fehlten (z. B. partielle oder totale Kataplexie). Darüber hinaus wurde nicht beschrieben, in welchen Fällen Hilfestellung durch die Lehrkraft bzw. die Erziehungsberechtigten beim Ausfüllen des Tagebuchs (z. B. bestimmtes Alter) erfolgen sollte. Die valide Erhebung des Endpunktes konnte somit nicht beurteilt / nicht belegt werden. Es

bleibt zudem unklar, wie hoch der Anteil an Fremdbewertung (durch Erziehungsberechtigte bzw. Lehrkräfte) war.

Die mit der Stellungnahme eingereichte Quelle Wang Y et al., 2017 [9] bezieht sich nicht auf das in der Studie P11-06 eingesetzte Schlaftagebuch, sodass auch die Validität nicht weiterführend beurteilt werden kann.

Responderanalyse (WKR < 1)

In Tabelle 4 sind die Ergebnisse der präspezifizierten Responderanalyse WKR < 1 dargestellt. Kataplexie wurde nur bei Personen mit entsprechender Symptomatik bei Studieneinschluss (Narkolepsie Typ 1) analysiert, wodurch nicht die gesamte Studienpopulation umfasst ist.

Tabelle 4: WKR erhoben mittels Schlaftagebuch; Responderanalyse (WKR < 1), Studie P11-06: doppelblinde 8-wöchige Behandlungsphase (Datenschnitt: 15. November 2021), FAS-Population

P11-06	Pitolisant N = 61 n (%)¹⁾	Placebo N = 29 n (%)¹⁾
WKR < 1		
<i>Ende der 8-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase</i> ²⁾³⁾		
Verfügbare Daten ⁴⁾	60 (98,4)	28 (96,6)
Fehlend	1 (1,6)	1 (3,4)
Personen mit Ansprechen ⁵⁾	40 (65,6)	13 (44,8)
Relatives Risiko [95%-KI] ⁶⁾	1,44 [0,93; 2,22]	
p-Wert ⁷⁾	0,074	

¹⁾ Der prozentuale Anteil an Personen bezieht sich auf die Teilpopulation mit Kataplexie-Symptomatik (Narkolepsie Typ 1).

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 wurde nur bei Teilnehmenden mit Kataplexie-Symptomatik (Narkolepsie Typ 1) ausgewertet (Intervention: n = 61 (84,7 %) vs. Kontrolle: n = 29 (76,3 %)).

⁵⁾ Personen mit einer wöchentlichen Kataplexie-Rate < 1.

⁶⁾ Das relative Risiko [95%-KI] wurde post-hoc, ohne Stratifizierung/Adjustierung, anhand der verfügbaren Daten berechnet.

⁷⁾ Der p-Wert wurde, gemäß SAP, mittels logistischer Regression ohne Adjustierung/Stratifizierung anhand der verfügbaren Daten berechnet.

Abkürzungen: FAS-Population; KI: Konfidenzintervall; SAP: Statistischer Analyseplan; WKR: Wöchentliche Kataplexie-Rate

4.2.3 Sicherheit

Die Ergebnisse zu den Sicherheitsendpunkten werden in den folgenden Tabellen anhand der Sicherheitspopulation (Intervention: N = 73 und Kontrolle: N = 37) dargestellt. Die mediane Beobachtungszeit (doppelblinde 8-wöchige Behandlungszeit + 1 Woche Auswaschphase) war in beiden Behandlungsarmen mit ca. 64 Tagen ähnlich.

Es konnten keine Angaben zur Rationale einer studienindividuellen Schweregradeinteilung identifiziert werden. Zudem fehlt eine vollständige Auflistung aller erkrankungsbezogenen Anzeichen und Symptome, die bei der Auswertung der Gesamtraten berücksichtigt wurden.

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.

Tabelle 5: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE¹⁾; Studie P11-06: verblindete 9-wöchige Studienphase (Datenschnitt: 15. November 2021), SAS-Population²⁾

Personen mit mindestens einem ...	Pitolisant ³⁾ N = 73 n (%)	Placebo ³⁾ N = 37 n (%)	RR [95%-KI] ⁴⁾ p-Wert ⁵⁾
UE	22 (30,1)	13 (35,1)	-
Schwere UE ⁶⁾	2 (2,7)	0 (0,0)	2,57 [0,13; 52,14] k. A.
SUE	0 (0,0)	0 (0,0)	-
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ⁶⁾	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⁾ 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.

⁴⁾ Das relative Risiko wurde post-hoc berechnet. Es konnten keine Angaben zum statistischen Analyseverfahren identifiziert werden.

⁵⁾ Gemäß SAP war eine deskriptive Auswertung vorgesehen. Es erfolgte keine Berechnung der p-Werte für das Dossier bzw. im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme des pU.

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.

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

Unerwünschte Ereignisse

In Tabelle 6 sind die Ergebnisse zu den UE dargestellt. Für SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pitolisant gegenüber Placebo.

Tabelle 6: TEAE¹⁾ mit Inzidenz ≥ 10 % in der Studie P11-06: verblindete 9-wöchige Studienphase (Datenschnitt: 15. November 2021), SAS-Population²⁾

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Pitolisant N = 73 n (%)	Placebo N = 37 n (%)	RR [95%-KI] ³⁾ p-Wert ⁴⁾
Erkrankungen des Nervensystems	14 (19,2)	4 (10,8)	1,77 [0,63; 5,01] k. A.
Kopfschmerzen	14 (19,2)	3 (8,1)	2,37 [0,72; 7,72] k. A.
Psychische Erkrankungen	11 (15,1)	4 (10,8)	1,39 [0,48; 4,08] k. A.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (4,1)	7 (18,9)	0,22 [0,06; 0,79] 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⁾ Das relative Risiko wurde post-hoc berechnet. Es konnten keine Angaben zum statistischen Analyseverfahren identifiziert werden.

⁴⁾ Gemäß SAP war eine deskriptive Auswertung vorgesehen. Es erfolgte keine Berechnung der p-Werte für das Dossier bzw. im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme des pU.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; SAP: statistischer Analyseplan; SAS: Safety Analysis Set; 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 7 sind die Ergebnisse zu den UE von besonderem Interesse dargestellt.

UE von besonderem Interesse traten in beiden Behandlungsarmen auf (10 % vs. 5 %), wobei kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen gezeigt werden konnte.

Tabelle 7: TEAE¹⁾ von besonderem Interesse²⁾ in der Studie P11-06: verblindete 9-wöchige Studienphase (Datenschnitt: 15. November 2021), SAS-Population³⁾

MedDRA-Systemorganklasse⁴⁾ Preferred Term ⁵⁾	Pitolisant N = 73 n (%)	Placebo N = 37 n (%)	RR [95%-KI]⁶⁾ p-Wert⁷⁾
Anzahl an Personen mit mindestens 1 UE von besonderem Interesse	7 (9,6)	2 (5,4)	1,77 [0,39; 8,12] k. A.
Psychische Erkrankungen⁸⁾	6 (8,2)	2 (5,4)	1,52 [0,32; 7,17] k. A.
Insomnia	5 (6,8)	1 (2,7)	2,53 [0,31; 20,91] k. A.
Angst	1 (1,4)	1 (2,7)	0,51 [0,03; 7,88] k. A.
Gastrointestinale Erkrankungen	1 (1,4)	0 (0,0)	1,54 [0,06; 36,92] k. A.
Dyspepsie	1 (1,4)	0 (0,0)	1,54 [0,06; 36,92] 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 6 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⁾ Das relative Risiko wurde post-hoc berechnet. Es konnten keine Angaben zum statistischen Analyseverfahren identifiziert werden.

⁷⁾ Gemäß SAP war eine deskriptive Auswertung vorgesehen. Es erfolgte keine Berechnung der p-Werte für das Dossier bzw. im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme des pU.

⁸⁾ Die Anzahl an Ereignissen unterscheidet sich von den Angaben zu TEAE in Tabelle 6. 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; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SAS: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **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 [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 04.04.2023. [Zugriff: 11.08.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6499/2023_04_04_Modul4A_Pitolisant.pdf.
2. **Bioprojet Deutschland.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Wirkstoffname: Pitolisant [unveröffentlicht]. 24.07.2023.
3. **Bioprojet Deutschland.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Wirkstoffname; Pitolisant, Nachreichungen nach mündlicher Anhörung am 08.08.2023 [unveröffentlicht]. 11.08.2023.
4. **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); all results [unveröffentlicht]. 2022.
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); statistical analysis plan, vers. 2 [unveröffentlicht]. 15.11.2021.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung 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 [online]. Berlin (GER): G-BA; 03.07.2023. [Zugriff: 11.08.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6500/2023-04-01_Nutzenbewertung-G-BA_Pitolisant_D-916.pdf.
9. **Wang YG, Benmedjahed K, Lambert J, Evans CJ, Hwang S, Black J, et al.** Assessing narcolepsy with cataplexy in children and adolescents: development of a cataplexy diary and the ESS-CHAD. *Nat Sci Sleep* 2017;9:201-211.