

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fenfluramin (Fintepla®)

Zogenix GmbH

Modul 4 A

*Patienten ab einem Alter von 2 Jahren zur Behandlung
von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-
Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	17
4.2 Methodik	20
4.2.1 Fragestellung	20
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	21
4.2.3 Informationsbeschaffung	21
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	21
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	21
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	22
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	24
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	24
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	25
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	26
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	26
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	27
4.2.5.3 Meta-Analysen	27
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	29
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	29
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	30
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	33
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	33
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	33
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	33
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	35
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	36
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	37
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	38
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	39
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	39
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	42
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	42
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	43
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT	47
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	49

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	50
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	50
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	50
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	50
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	51
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	51
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	54
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	54
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	54
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	54
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	55
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	56
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	56
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	57
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	58
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	58
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	58
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	59
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	59
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	59
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	60
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	60
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	60
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	60
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	61
4.4.2.1	Hintergrund und Fragestellung	61
4.4.2.2	Methodik.....	64
4.4.2.2.1	Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	64
4.4.2.2.2	Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	65
4.4.2.2.3	Statistische Methoden	65
4.4.2.3	Studienbasis für die Nutzenbewertung	67
4.4.2.4	Interventionen, Studienziele, Studiendesign und Studienpopulationen - RCT mit Fenfluramin.....	70
4.4.2.5	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	97
4.4.2.6	Studienendpunkte.....	99
4.4.2.6.1	Studienendpunkte und Ergebnisse in der Kategorie Mortalität	101
4.4.2.6.2	Studienendpunkte und Ergebnisse in der Kategorie Morbidität	101
4.4.2.6.2.1	Endpunkte zur „Änderung der Frequenz von Anfällen“	101
4.4.2.6.2.1.1	Endpunkt „Änderung der mittleren Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase“	103

4.4.2.6.2.1.2	Endpunkt „Änderung der mittleren Frequenz konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase“ ..	107
4.4.2.6.2.1.3	Endpunkte „Anteil Patienten mit $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oder 100% Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase“	108
4.4.2.6.2.1.4	Endpunkt „Häufigkeit von Status epilepticus“	114
4.4.2.6.2.1.5	Endpunkt „Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) durch Eltern/Betreuer“	116
4.4.2.6.2.1.6	Endpunkt „Häufigkeit von Epilepsie-bedingten Hospitalisierungen“	119
4.4.2.6.2.1.7	Ergebnisse der offenen Langzeit-Verlängerungsstudie ZX008-1503	121
4.4.2.6.2.1.8	Zusammenfassende Aussagen zum Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität	122
4.4.2.6.3	Studienendpunkte und Ergebnisse in der Kategorie Lebensqualität	123
4.4.2.6.3.1	Endpunkt „Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber dem Baselinewert mittels Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL 4.0. Generic Core) Parent Report Scale“	126
4.4.2.6.3.2	Endpunkt „Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Epilepsie im Kindesalter gegenüber dem Baselinewert mittels Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE)“	130
4.4.2.6.4	Studienendpunkte/-parameter und Ergebnisse in der Kategorie Sicherheit	136
4.4.2.6.4.1	Mortalität	136
4.4.2.6.4.2	Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (UE), schwerwiegender UE, Abbrüche wegen UE, UE von besonderem Interesse (AESI)	136
4.4.2.6.4.2.2	Endpunkt „Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF/BRIEF-P)“	153
4.4.2.6.4.2.3	Endpunkt „Auftreten von Suizidalität/selbstverletzendem Verhalten mittels Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)“	160
4.4.2.7	Subgruppenanalysen	162
4.4.2.8	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	163
4.4.2.9	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	165
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	167
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	167
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	167
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	168
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	168
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	168

4.6 Referenzliste.....	169
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	177
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	179
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	181
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	182
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	183
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	235

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1 Relevante Studienergebnisse für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Fenfluramin für die Behandlung von Patienten ab 2 Jahren mit Dravet-Syndrom	18
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	34
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	34
Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	37
Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	40
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	42
Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	45
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4-15 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	48
Tabelle 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	49
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	51
Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	51
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	52
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	52

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	53
Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	55
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	56
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	56
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	57
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	59
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	59
Tabelle 4-28: Liste der relevanten Studien des pharmazeutischen Unternehmers ^a	68
Tabelle 4-29: Studienpool – Studien mit Fenfluramin.....	69
Tabelle 4-30: Charakterisierung der Interventionen – RCT Studie 2 und Studie 1 mit Fenfluramin	71
Tabelle 4-31: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit Fenfluramin ...	78
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie 2 mit Fenfluramin (mITT Population).....	87
Tabelle 4-33: Geographische Verteilung in Studie 2 (mITT Population).....	90
Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie 1 mit Fenfluramin (mITT Population).....	91
Tabelle 4-35: Geographische Verteilung in der Studie 1 (mITT Population).....	94
Tabelle 4-36: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit Fenfluramin	98
Tabelle 4-37: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte in den pivotalen Studien Studie 2 und Studie 1.....	100
Tabelle 4-38: Operationalisierung der Endpunkte aus der Gruppe „Änderung der Frequenz von Anfällen“	101
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte aus der Gruppe „Änderung der Frequenz von Anfällen“ mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-40: Ergebnisse der primären Analysen des primären Wirksamkeitsendpunkts „Änderung der mittleren Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase“ aus Studie 2 und Studie 1.....	103
Tabelle 4-41: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt aus Studie 2 und Studie 1.....	105
Tabelle 4-42: Ergebnisse der Analyse des sekundären Wirksamkeitsendpunkts „Änderung der mittleren Frequenz konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase“ aus Studie 2 und Studie 1	107
Tabelle 4-43: Operationalisierung der Endpunkte „Anteil Patienten mit $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oder 100% Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase“	109

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte aus der Gruppe „Responder in Bezug auf die Reduktion der Anfallsfrequenz“ mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-45: Ergebnisse der Analyse für die Wirksamkeitsendpunkte „Anteil Patienten mit $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oder 100% Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase“ für Studie 2 und Studie 1.....	110
Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts „Schwere von Anfällen“	114
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt aus der Gruppe „Schwere von Anfällen“ mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-48: Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse für den Endpunkt „Häufigkeit von Status epilepticus“.....	115
Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts „Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) durch Eltern/Betreuer“	116
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I)“ aus Sicht der Eltern mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-51: Rücklaufquoten für den Endpunkt „Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I)“ aus Sicht der Eltern/Betreuer	117
Tabelle 4-52: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt „Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I)“ aus Sicht der Eltern/Betreuer	118
Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunkts „Häufigkeit von Epilepsie-bedingten Hospitalisierungen“	120
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Häufigkeit von Epilepsie-bedingten Hospitalisierungen“	120
Tabelle 4-55: Ergebnisse der Analysen des Endpunkts „Häufigkeit von Epilepsie-bedingten Hospitalisierungen“	120
Tabelle 4-56: Relevante, Endpunkt-bezogene Aussagen zum Zusatznutzen von Fenfluramin im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Kategorie Morbidität	122
Tabelle 4-57: Operationalisierung der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität	124
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität	125
Tabelle 4-59: Subskalen-spezifische Rücklaufquoten für den Endpunkt „Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber dem Baselinewert mittels Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL 4.0. Generic Core) Parent Report Scale“	126
Tabelle 4-60: Differenz zwischen der Anzahl von Patienten mit Antworten zur PedsQL-Subskala Schulische Funktion und zu allen anderen PedsQL-Subskalen.....	127

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Analysen des Endpunkts „Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber dem Baselinewert mittels Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL 4.0. Generic Core) Parent Report Scale“	127
Tabelle 4-62: Subskalen-spezifische Rücklaufquoten für den Endpunkt „Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Epilepsie im Kindesalter gegenüber dem Baselinewert mittels Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE)“ (Studie 2 und Studie 1)	130
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Epilepsie im Kindesalter gegenüber dem Baselinewert mittels Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE)“ in Studie 2 und Studie 1.....	133
Tabelle 4-64: Relevante, Endpunkt-bezogene Aussagen zum Zusatznutzen von Fenfluramin im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Kategorie Lebensqualität.....	135
Tabelle 4-65: Operationalisierung der Sicherheitsparameter „Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE), Therapieabbrüche wegen UE und UE von besonderem Interesse (AESI)“	136
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE), Therapieabbrüche wegen UE und UE von besonderem Interesse (AESI)“	139
Tabelle 4-67: Gesamtraten für die Sicherheitsparameter „Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE), Therapieabbrüche wegen UE und Todesfälle sowie UE nach Schweregrad aus Studie 2 und Studie 1“	139
Tabelle 4-68: Ergebnisse der Heterogenitätstest für alle übergeordneten Sicherheitsendpunkte	141
Tabelle 4-69: UE nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm“ in Studie 2.....	144
Tabelle 4-70: UE nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm“ in Studie 1.....	146
Tabelle 4-71: SUE nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm in Studie 2	148
Tabelle 4-72: SUE nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm in Studie 1	148
Tabelle 4-73 „A priori definierte und aufgetretene AESI“ in Studie 2 und Studie 1 als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad	149
Tabelle 4-74: „A priori definierte und aufgetretene AESI“ in Studie 2 und Studie 1 nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA).....	150
Tabelle 4-75: Operationalisierung des Endpunkts „Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF/BRIEF-P)“	153

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF/BRIEF-P)“	154
Tabelle 4-77: Index-spezifische Rücklaufquoten für den Endpunkt „Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF/BRIEF-P)“ in Studie 2 und Studie 1	155
Tabelle 4-78: Ergebnisse der Analyse für den Endpunkt „Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF-P)“ in Studie 2 und Studie 1 für Patienten von 2-4 Jahren.....	156
Tabelle 4-79: Ergebnisse der Analyse für den Endpunkt „Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF)“ in Studie 2 und Studie 1 für Patienten ab 5 Jahren.....	157
Tabelle 4-80: Operationalisierung des Endpunkts „Auftreten von Suizidalität/ selbstverletzendem Verhalten mittels Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)“	160
Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Auftreten von Suizidalität/ selbstverletzendem Verhalten mittels Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)“	161
Tabelle 4-82 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen und Ergebnisse der Heterogenitätstests	163
Tabelle 4-83 Relevante Studienergebnisse für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Fenfluramin für die Behandlung von Patienten ab 2 Jahren mit dem Dravet-Syndrom	165
Tabelle 4-84: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	167
Tabelle 4-85 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 2 (NCT02926898)	184
Tabelle 4-86 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Study 1 (Studie 1501: NCT02682927, Studie 1502: NCT02826863)	208
Tabelle 4-87 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 2.....	236
Tabelle 4-88 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1.....	252

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	36
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	47
Abbildung 3: Meta-Analyse für den primären Endpunkt „Änderung der mittleren Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo.....	104
Abbildung 4: Meta-Analyse für den primären Endpunkt „Änderung der mittleren Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der Erhaltungsphase im Vergleich zur Baselinephase“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo.....	107
Abbildung 5: Meta-Analyse für den Endpunkt „Änderung der mittleren Frequenz konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo Quelle: (43), Figure 3	108
Abbildung 6: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo.....	111
Abbildung 7: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit ≥ 75 % Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo.....	112
Abbildung 8: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit 100 % Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo.....	112
Abbildung 9: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der Erhaltungsphase im Vergleich zur Baselinephase“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo Quelle: (43), Figure 7	113
Abbildung 10: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit ≥ 75 % Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der Erhaltungsphase im Vergleich zur Baselinephase“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo Quelle: (43), Figure 8	113
Abbildung 11: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit 100 % Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der Erhaltungsphase im Vergleich zur Baselinephase“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo Quelle: (43), Figure 9	113
Abbildung 12: Meta-Analyse für den Endpunkt „Häufigkeit von Status epilepticus“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo Quelle: (43), Figure 10.....	116
Abbildung 13: Meta-Analyse für den Endpunkt „Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) – Leichte,	

starke oder sehr starke Verbesserung“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo Quelle: (43), Figure 11	119
Abbildung 14: Heterogenitätstest für den Endpunkt „Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) – Starke oder sehr starke Verbesserung“ aus Studie 2 und Studie 1 Quelle: (43), Figure 12	119
Abbildung 15: Meta-Analyse für den Endpunkt „Häufigkeit von Epilepsie-bedingten Hospitalisierungen“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo Quelle: (43), Figure 13	121
Abbildung 16: Meta-Analyse des Endpunkts „Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber dem Baselinewert mittels PedsQL – Score Körperliche Gesundheit“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo Quelle: (43), Figure 14.....	129
Abbildung 17: Meta-Analyse des Endpunkts „Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber dem Baselinewert mittels PedsQL – Score Psychosoziale Gesundheit“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo Quelle: (43), Figure 15.....	129
Abbildung 18: Meta-Analyse des Endpunkts „Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber dem Baselinewert mittels PedsQL – Gesamtscore“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo Quelle: (43), Figure 16.....	129
Abbildung 19: Heterogenitätstest für den Endpunkt „Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber dem Baselinewert mittels PedsQL – Subskala Schulische Funktion“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo Quelle: (43), Figure 17 .	130
Abbildung 20: Heterogenitätstest für den Sicherheitsparameter „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie 2 und Studie 1.....	141
Abbildung 21: Heterogenitätstest und Meta-Analyse des Sicherheitsparameters „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo.....	142
Abbildung 22: Heterogenitätstest und Meta-Analyse des Sicherheitsparameters „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo.....	142
Abbildung 23: Heterogenitätstest für den Sicherheitsparameter „Leichte unerwünschte Ereignisse“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo.....	142
Abbildung 24: Heterogenitätstest und Meta-Analyse des Sicherheitsparameters „Moderate unerwünschte Ereignisse“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo.....	142
Abbildung 25: Heterogenitätstest und Meta-Analyse des Sicherheitsparameters „Schwere unerwünschte Ereignisse“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo.....	143
Abbildung 26: Heterogenitätstest und Meta-Analyse des Sicherheitsparameters „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo.....	143
Abbildung 27: Heterogenitätstest für den Endpunkt „Exekutive Funktionen mittels BRIEF – Globaler Exekutiver Gesamtwert“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo	159

Abbildung 28: Heterogenitätstest für den Endpunkt „Exekutive Funktionen mittels BRIEF – Metakognitions-Index“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo 159

Abbildung 29: Heterogenitätstest für den Endpunkt „Exekutive Funktionen mittels BRIEF – Verhaltensregulations-Index“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo 159

Abbildung 30: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie 2 207

Abbildung 31: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie 1 234

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AED	Antiepileptic drug (Antiepileptikum)
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AR	Absolutes Risiko
ARR	Absolute Risikoreduktion
BL	Baseline
BRI	Verhaltensregulations-Index (Behavior Regulation Index)
BRIEF	Behavior Rating Inventory of Executive Function®
BRIEF-P	Behavior Rating Inventory of Executive Function® – Preschool Version
CGI-I	Clinical Global Impression Improvement
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Clinical Study Report (Studienbericht)
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DSD	Anfall-Tagebuch (Daily Seizure Diary)
DSMB	Data and Safety Monitoring Board
ECHO	Echokardiografie
eCRF	Elektronischer Erhebungsbogen (electronic case report form)
EDD	Tagesendprotokoll (End of Day Diary)
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EMI	Index metakognitive Entwicklung (Emergent Metacognition Index)
EoT	End of Treatment
EPAR	European Public Assessment Report
ERS	European Respiratory Society
ESC	European Society of Cardiology
FDA	Food and Drug Administration
FFA	Fenfluramin

FI	Flexibilitäts-Index
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEC	Globaler Exekutiver Gesamtwert (Global Executive Composite)
GH	Wachstumshormon
Halbs.	Halbsatz
HetT	Heterogenitätstest
I ²	Inkonsistenzmaß
IEC	Independent Ethics Committee (Unabhängige Ethikkommission)
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
ILAE	International League Against Epilepsy
IPCAB	International Pediatric Cardiology Advisory Board (Internationales pädiatrisches Kardiologie-Advisory Board)
IRB	Institutionelle Prüfungskommission (Institutional Review Board)
ISCI	Inhibitorische Selbstkontrolle Index (Inhibitory Self-Control Index)
ITT	Intention to treat
IWR	Interactive Web Response
KI	Konfidenzintervall
LH	Luteinisierendes Hormon
LS-MWD	Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz
LSM	Least Square Mean
MCID	Minimaler klinisch wichtiger Unterschied (Minimal clinically important difference)
MI	Metakognitions-Index
mITT	Modifizierte Intention to treat (modified intention to treat)
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n.b.	Nicht berechenbar
n.präd	nicht prädefiniert
OR	Odds Ratio
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PIP	Pädiatrischen Entwicklungsplan

Plc	Placebo
PRO	Patient-Reported Outcome
PT	Preferred Term
QOLCE	Quality of Life in Childhood Epilepsy Scale
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RevMan	Review Manager
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SE	Standard error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	Systemorganklasse
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUDEP	Sudden unexpected death in epilepsy (Plötzlicher, unerwarteter Tod bei Epilepsie)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T+E-Phase	Titration- und Erhaltungsphase (entspricht Behandlungsphase)
THC	Tetrahydrocannabinol
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fenfluramin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung der Europäischen Gemeinschaft (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (1). Gemäß § 35a Sozialgesetzbuch V (SGB V) gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (2).

Fenfluramin (Fintepla® 2,2 mg/ml Lösung zum Einnehmen) ist der erste Serotoninrezeptoragonist, der zur Behandlung von Anfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika (AED) für Patienten ab zwei Jahren zugelassen ist (3). Das Dravet-Syndrom ist ein im ersten Lebensjahr bei bis dahin gesunden, altersgerecht entwickelten Kindern beginnendes, therapierefraktäres Epilepsiesyndrom, das mit schweren neurologischen Entwicklungsstörungen sowie fortbestehenden motorischen, kognitiven und Verhaltensstörungen, bzw. Behinderungen einhergeht. Es ist mit einem hohen Risiko vorzeitiger Mortalität aufgrund von plötzlichem, unerwarteten Tod bei Epilepsie (SUDEP, sudden unexpected death in epilepsy), tödlichem Status epilepticus und Unfällen verbunden (4–7).

Fragestellung

Gegenstand dieses Dossiermoduls ist der Nachweis des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Fenfluramin bei der Behandlung von Anfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom im Vergleich zu Placebo im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit bei Patienten ab zwei Jahren.

Datenquellen

Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zur Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ist der Nachweis ausschließlich über die die Zulassung begründenden Studien zu erbringen (8). Als relevante Studien wurde der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier die Zulassungsstudien „Studie 2“ (ältere Bezeichnung Studie ZX008-1504 Kohorte 2) und „Studie 1“ (prospektive Zusammenlegung der Studien ZX008-1501 und ZX008-1502) übermittelt. Die Erstellung des vorliegenden Nutzendossiers erfolgte maßgeblich auf Grundlage der wie geplant abgeschlossenen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Zulassungsstudien der Phase 3. Demnach finden sich alle Angaben in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3. Für eine detaillierte Darstellung der Zulassungsstudie wurden zusätzlich Anhang 4-E und Anhang 4-F ausgefüllt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Entfällt

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

Entfällt

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens basiert auf zwei wie geplant abgeschlossenen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase 3 Studien. Die Studien zeigten in Meta-Analysen der beiden pivotalen Studien konsistent statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von Fenfluramin im Vergleich zu Placebo in der Nutzenkategorie Morbidität. Diesen vorteilhaften Effekten standen keine relevanten nachteiligen Effekte in den Kategorien Mortalität, Lebensqualität oder Sicherheit entgegen.

Tabelle 4-1 zeigt eine Zusammenstellung aller für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Fenfluramin relevanten Ergebnisse der Analysen beider Studien. Diese Zusammenstellung verdichtet die ausführlichen Betrachtungen der Kategorien Mortalität (4.4.2.6.4.1), Morbidität (4.4.2.6.2), Lebensqualität (4.4.2.6.3) und Sicherheit (4.4.2.6.4).

Tabelle 4-1 Relevante Studienergebnisse für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Fenfluramin für die Behandlung von Patienten ab 2 Jahren mit Dravet-Syndrom

Kategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
Mortalität			↔
Morbidität			↑↑
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 75 %			
Meta-Analyse	RR: 0,06 [0,01; 0,23] p < 0,0001 ^a HetT: p = 0,85, I ² = 0 %	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen	↑↑
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 50 %			
Meta-Analyse	RR: 0,14 [0,07; 0,29] p < 0,00001 ^a HetT: p = 0,34, I ² = 0 %	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen	↑↑
Häufigkeit konvulsiver Anfälle			
Meta-Analyse	SMD: -0,94 [-1,26; -0,62] p < 0,00001 ^a HetT: p = 0,22, I ² = 33 %	Beleg für einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen	↑↑

Häufigkeit konvulsiver und nicht konvulsiver Anfälle			
Meta-Analyse	SMD: -0,68 [-0,99; -0,36] p < 0,0001 ^a HetT: p = 0,48, I ² = 0 %	Beleg für einen geringen Zusatznutzen	↑↑
Klinischer Gesamteindruck (CGI-I) - stark oder sehr stark verbessert			
Studie 1	RR: 0,18 [0,07; 0,48] p < 0,001 ^a	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	↑↑
Klinischer Gesamteindruck (CGI-I) - leicht, stark oder sehr stark verbessert			
Meta-Analyse	RR: 0,53 [0,38; 0,75] p < 0,0003 ^a HetT: p = 0,46, I ² = 0 %	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	↑↑
Lebensqualität			↔
PedsQL – Schulische Funktion			
Studie 1	SMD: 1,16 [0,56; 1,76] p < 0,001 ^a	Hinweis auf einen mindestens geringen Zusatznutzen	↑↑
Sicherheit			↔
<p>Endpunkte sind in der Reihenfolge abnehmender, angenommener Patientenrelevanz unabhängig von der Effektstärke genannt.</p> <p>a: p-Wert zum z-Score berechnet mit RevMan Version 5.4</p> <p>Statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑)</p> <p>Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔)</p> <p>Abkürzungen: CGI-I: Clinical Global Impression Improvement; HetT: Heterogenitätstest; I²: Inkonsistenzmaß; KI: Konfidenzintervall; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RR: relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz</p> <p>Quelle: Tabelle 4-83</p>			

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit Dravet-Syndrom liegt ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen vor, da Meta-Analysen der beiden pivotalen Studien konsistent statistisch signifikante und klinisch relevante, sehr starke Effekte auf ein schweres und schwerwiegendes Symptom des Dravet-Syndroms, die konvulsiven Anfälle, ohne einen das Ausmaß des Zusatznutzens mindernden Schaden gezeigt haben. Es wurde damit eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne von 5. Kapitel § 3 Absatz 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA erreicht (9), insbesondere eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Fenfluramin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (1, 10). Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V) (2). Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO des G-BA besagt, dass der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien bestimmt (8, 9). In Modul 4 seien nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 der Dossievorlage auszufüllen.

Demnach finden sich alle Angaben in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3 Für eine detaillierte Darstellung der Zulassungsstudie wurden zusätzlich Anhang 4-E und Anhang 4-F ausgefüllt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in

Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie

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

das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das

Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-

Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

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

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

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

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

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

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

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

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

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

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

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

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
<Studie 1>	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	Medikament A, Medikament B, Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-2 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-2 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

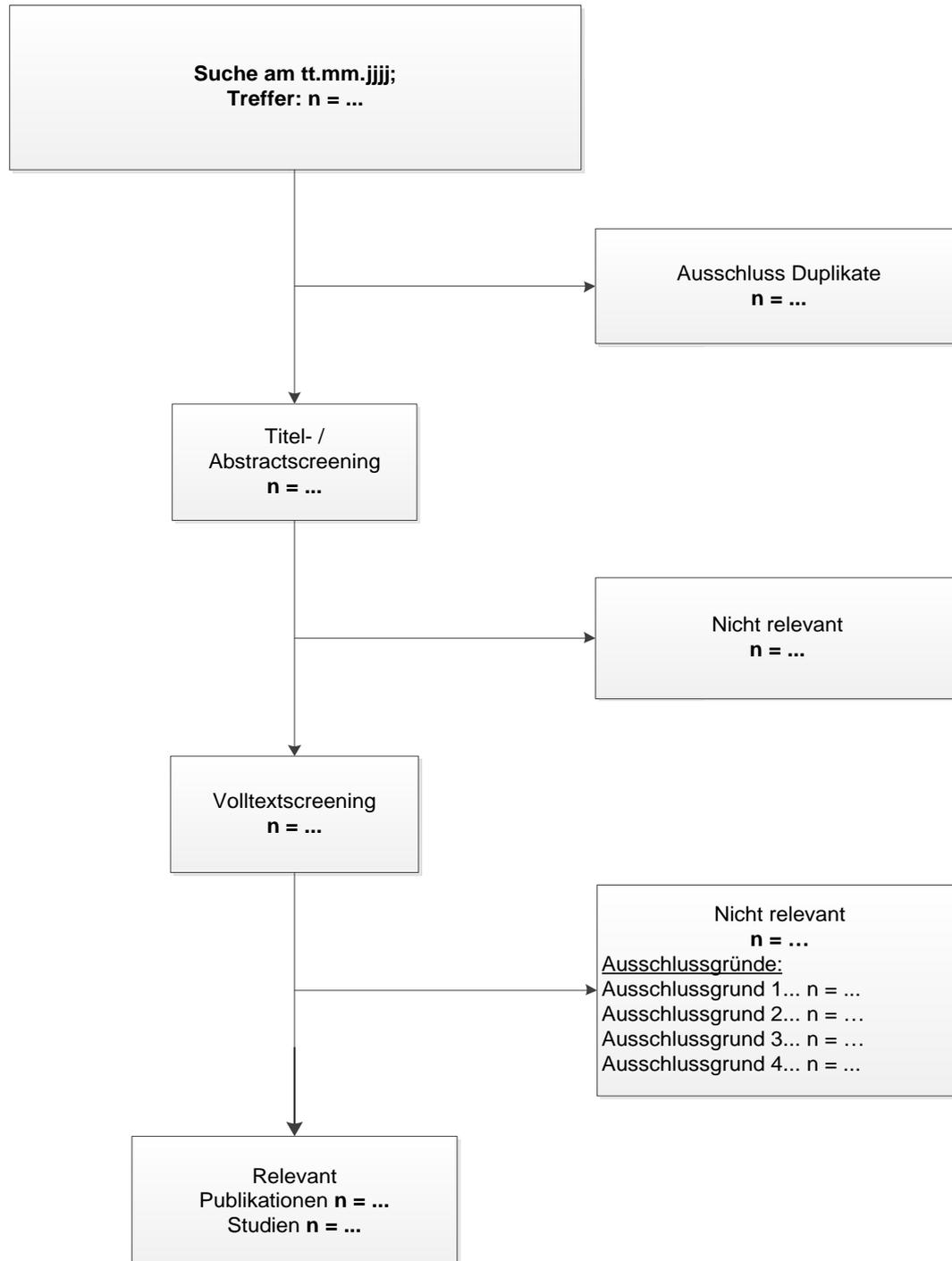


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche

Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<Studie 1>	NCT 12345 [6, 7]	ja	nein	abgeschlossen
	EudraCT 1223456 [8, 9]			

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
<Studie 1>	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2013-10-01-D-076) [8] IQWiG Nutzenbewertung (A13-35) [9]	Ja	Nein	Ja

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils

separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
<Studie 1>	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6, 7]	ja [8]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

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

Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate 1. Datenschnitt: 1.7.2015 (z.B. geplante Interimsanalyse) 2. Datenschnitt: 1.1.2016 (z.B. Anforderung EMA, ungeplant)	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

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

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

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

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

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

Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

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

Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. ¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

¹⁶ unbesetzt

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-15 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Gesamtmortalität						
Studie 2	●	●	●	○	○	○
Studie 1	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-16 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse

die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

4.4.2.1 Hintergrund und Fragestellung

Fenfluramin orale Lösung hat als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (10) 2014 den Status eines Orphan Drug erhalten (11). Dieser ist mit der Zulassung durch die European Medicines Agency (EMA) am 06. November 2020

verlängert worden (1). Für Orphan Drugs gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt (2). Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung ist daher lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (9).

Die Zulassung für die Verwendung von Fenfluramin wurde am 18.12.2020 erteilt (3). Damit ist im Sinne des § 35a Abs.1 SGB V i.V.m. 5. Kap. § 2 Absatz 1 Nummer 1 VerfO zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens ein Dossier einzureichen (9). In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in der folgenden Indikation eingeschlossen:

Patienten ab einem Alter von 2 Jahren zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika.

Das vorliegende Nutzendossier befasst sich vor dem Hintergrund, dass eine Reduktion der Anfallshäufigkeit bei der Behandlung des Dravet-Syndroms ein wichtiges Therapieziel und von hoher klinischer Relevanz ist (12, 13), mit der Fragestellung, welchen Zusatznutzen Fenfluramin gegenüber Placebo hat.

Zur Ermittlung der Wirksamkeit und Sicherheit von Fenfluramin im Vergleich zu Placebo soll die bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen werden. Es werden ausschließlich RCT (mindestens Evidenzstufe 1b) eingeschlossen. Dazu wurden zwei pivotale Phase 3 Studien durchgeführt, die Patienten mit einem stabilen Stiripentol-haltigen Therapieregime und 0,4 mg/kg/Tag Fenfluramin (Studie 2) sowie Patienten ohne Stiripentol und 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin (Studie 1) untersucht haben.

Die Designs der beiden pivotalen Studien Studie 1 und Studie 2 sind weitestgehend identisch. Wesentlicher Unterschied ist die Behandlung mit Stiripentol: In Studie 1 war sie ein Ausschlussgrund, in Studie 2 ein Einschlussfaktor (Tabelle 4-30). Die gleichzeitige Gabe von Stiripentol erhöht die Bioverfügbarkeit von Fenfluramin, weshalb die Erhaltungsdosis von 0,4 mg/kg/Tag Fenfluramin in Komedikation mit Stiripentol als bioäquivalent zu 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin in einem Behandlungsregime ohne Stiripentol anzusehen ist (3). Die Studienpopulationen sind hinreichend ähnlich (Tabelle 4-32 und Tabelle 4-34), so dass trotz unterschiedlicher langer Titrationsphasen, i.e. 2 Wochen in Studie 1 gegenüber 3 Wochen in Studie 2, die Studien aus medizinischen wie methodischen Gründen ausreichend vergleichbar sind.

Die Nutzenbewertung wird auf Basis patientenrelevanter Endpunkte durchgeführt. Folgende Endpunkte werden als patientenrelevant eingestuft und in die Nutzenbewertung eingeschlossen:

- Mortalität (Sicherheitsendpunkt)

Bewertung: Todesfälle sind nach Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) patientenrelevant (14).

- Morbidität: Änderung der Frequenz von Anfällen
 - Änderung der mittleren Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase
 - Änderung der mittleren Frequenz konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle (alle Typen) pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase

Bewertung: Der G-BA hat Änderungen der Frequenz von Anfällen als patientenrelevant eingestuft (15, 16).

- Morbidität: Responder in Bezug auf die Reduktion der Anfallsfrequenz
 - Anteil Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase
 - Anteil Patienten mit ≥ 75 % Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase
 - Anteil der Patienten ohne konvulsive Anfälle (100 % Reduktion) in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase

Bewertung: Der G-BA hat Response-Endpunkte zur Anfallshäufigkeit als patientenrelevant eingestuft (15, 16).

- Morbidität: Schwere von Anfällen
 - Häufigkeit von Status epilepticus

Bewertung: Der G-BA hat den Endpunkt zur Schwere von Anfällen als patientenrelevant eingestuft (15, 16).

- Morbidität: Weitere Endpunkte
 - Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) aus Sicht der Eltern/Betreuer
 - Häufigkeit von Hospitalisierungen

Bewertung: Der G-BA hat die Endpunkte CGI-I und Häufigkeit von Hospitalisierungen als patientenrelevant eingestuft (15).

- Lebensqualität
 - Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL 4.0. Generic Core) Parent Report Scale
 - Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Epilepsie im Kindesalter mittels Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE)

Bewertung: Der G-BA hat die Endpunkte zur Lebensqualität als patientenrelevant eingestuft (15).

- Sicherheit
 - Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (UE)
 - Art und Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)
 - Gesamtrate der Abbrüche wegen UE
 - Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)
 - Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF/BRIEF-P)
 - Auftreten von Suizidalität/selbstverletzendem Verhalten mittels Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS).

Bewertung: Unerwünschte Ereignisse sind für den Betroffenen direkt erfahrbar und sind nach AM-NutzenV patientenrelevant (14).

Eine detaillierte Begründung zur Auswahl, Validität und Patientenrelevanz der betrachteten Endpunkte befindet sich in Abschnitt 4.4.2.6.2.

4.4.2.2 Methodik

4.4.2.2.1 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Die Kriterien zur Bewertung der Aussagekraft folgen den Vorgaben der Verfahrensordnung (9). Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte auf Basis der zur Verfügung stehenden Studienprotokolle, der statistischen Analysepläne und der Studienberichte, ergänzt durch für die Nutzenbewertung relevante Zusatzanalysen. Dazu wurden die bewertungsrelevanten Studiencharakteristika extrahiert und darauf basierend die studienbezogenen und endpunktspezifischen Verzerrungspotenziale bewertet.

I. Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Studienebene

II. Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung des Endpunkterhebers
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien wurde entsprechend der Vorgaben der Verfahrensordnung vorgenommen (9). Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte auf Basis der zur Verfügung stehenden Studienprotokolle, der statistischen Analysepläne und der Studienberichte, ergänzt durch für die Nutzenbewertung relevante Zusatzanalysen.

Das Verzerrungspotenzial wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte auf Ebene der Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung liegt vor, wenn sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wird in der Bewertung berücksichtigt. Die Klassifizierung dient der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotenzials sind tabellarisch in den Bewertungsbögen in Anhang 4-F dargestellt.

4.4.2.2 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen, pivotalen Studien erfolgt anhand der Standards des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statements (17). Die Angaben im Studienprotokoll, dem Statistischem Analyseplan (SAP), Studienbericht inklusive Addenda und zusätzlicher Analysen werden extrahiert und in den dafür vorgesehenen Tabellen und Modulen des Dossiers dokumentiert. Die vorgegebenen Tabellen zu Design und Durchführung der Studie werden nach den Vorgaben von CONSORT ausgefüllt (Anhang 4-E).

4.4.2.3 Statistische Methoden

Die *a priori* geplanten statistischen Analysen wurden, sofern nicht anders angegeben, wie in den SAP der Zulassungsstudien beschrieben, durchgeführt (18, 19). Wenn nicht ausdrücklich anders vermerkt, wurden die statistischen Tests zweiseitig auf einem alpha-Niveau von 0,05 und adjustiert nach dem Stratifizierungsfaktor Altersgruppe, i.e. Alter bei Randomisierung < 6 Jahre oder ≥ 6 Jahre, durchgeführt. Für alle deskriptiven statistischen Analysen wurde, wenn nicht anders angegeben, die Statistik-Software SAS Version 9.3 eingesetzt. Weitere für die Darstellung des Zusatznutzens notwendige Analysen, insbesondere die Berechnungen der Effektmaße Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR), absolute Risikoreduktion (ARR) und standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g erfolgten ebenfalls mit SAS Version 9.3 oder mit der Software Review Manager (RevMan) Version 5.4 der Cochrane Collaboration mit den von Deeks und Higgins beschriebenen Algorithmen (20). Die inhaltliche und statistische Interpretation der binären Endpunkte basiert auf dem relativen Risiko, auf das sich folgerichtig die angegebenen p-Werte beziehen. Grundlage für die Interpretation kontinuierlicher Endpunkte ist die oben beschriebene SMD.

Die ITT-Populationen umfassten alle randomisierten Patienten (Abbildung 30 und Abbildung 31).

Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte wurden grundsätzlich auf die gesamte Behandlungsphase bezogen, d.h. die Kombination aus Titrations- und Erhaltungsphase (T+E-Phase), analysiert. Die Auswertungen erfolgten mittels deskriptiver Statistik unter Angabe der Anzahl und dem Prozentsatz der betroffenen Patienten für jede Behandlungsgruppe.

Analyse von Wirksamkeitsendpunkten

Die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte basieren auf den modifizierten Intention to treat (mITT)-Populationen der eingeschlossenen Studien. Zu den mITT-Populationen zählten alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation oder Placebo erhalten hatten und für die Eintragungen in das Anfall-Tagebuch von mindestens einer Woche vorlagen. Die mITT-Populationen entsprachen in beiden Studien den ITT-Populationen (Abbildung 30 und Abbildung 31). Fehlende Wirksamkeitsdaten wurden nicht imputiert.

Analyse von kontinuierlichen Wirksamkeitsendpunkten

Die primäre statistische Auswertung für kontinuierliche Wirksamkeitsendpunkte erfolgte mittels einer parametrischen Kovarianzanalyse (ANCOVA) in der mITT Population. Dazu wurde die Behandlungsgruppe und Altersgruppe (< 6 Jahre, ≥ 6 Jahre) als Faktoren, die logarithmisch transformierte Anfallsfrequenz zu Behandlungsbeginn als Kovariate und die logarithmisch transformierte Anfallsfrequenz während der T+E-Phase als Response bestimmt. Vor der logarithmischen Transformation wurde ein Wert von 1 addiert, um die Verwendung eines Logarithmus von Null zu vermeiden. Aus dem Modell wurden die kleinsten Quadrate (Least Square Means) auf der Log-Skala und die zugehörigen Standardfehler ermittelt. Anschließend wurden die Mittelwertdifferenzen der Behandlungsgruppe zu Placebo geschätzt, zusammen mit den 95 %-KI (Konfidenzintervall) und den zugehörigen zweiseitigen p-Werten.

Als Sensitivitätsanalysen wurden für den primären Endpunkt auch nicht-parametrische Kovarianzanalysen mit Behandlungsgruppe und Altersgruppe (< 6 Jahre, ≥ 6 Jahre) als Faktoren, Rängen der Baseline-Anfallsfrequenz als Kovariate und Rängen der Anfallsfrequenz nach der T+E-, bzw. Erhaltungs-Phase als Response durchgeführt.

Analyse binärer Wirksamkeitsendpunkte

Die statistische Auswertung binärer Wirksamkeitsendpunkte erfolgte mittels eines logistischen Regressionsmodells, das dieselben Faktoren wie die ANCOVA zur Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt. Dabei wurde die kategoriale Variable (≥ 50 %, ≥ 75 % Reduktion, bzw. 100 %, ja oder nein) in Abhängigkeit von der Behandlungsgruppe, Altersgruppe und konvulsiven Anfallsfrequenz zu Behandlungsbeginn modelliert. Dargestellt werden die Effektschätzer relatives Risiko (RR), absolute Risikoreduktion (ARR) und Odds Ratio (OR) jeweils mit ihren 95 %-KI.

Analyse der Patient-Reported Outcomes (PRO) QOLCE, PedsQL and BRIEF/BRIEF-P

In den Statistischen Analyseplan (SAP) der beiden eingeschlossenen Studien war lediglich ein Vergleich der Baselinewerte (Visite 3) und der Werte am Behandlungsende (Visite 12) mit einem Wilcoxon Rangsummentest vorgesehen. Für eine realistischere Effektschätzung, die auch die Werte zu den Visiten 8 (alle PRO) und 10 (nur BRIEF/BRIEF-P in Studie 1)

berücksichtigt, wurden für die Auswertung dieser kontinuierlichen Endpunkte lineare Modelle mit wiederholten Messungen angewendet, mit dem Behandlungseffekt als Funktion von Behandlungsgruppe, Baselinewert und der Interaktion zwischen Visite und Behandlung.

Im Fall des PedsQL erfolgte keine Berechnung der Skalenwerte, sofern mehr als 50 % der Items einer Dimension nicht bewertet wurden. Lagen mehr als 50 % bewertete Items vor, erfolgte eine Imputation des Mittelwerts der bewerteten Items einer Skala (18, 19).

Analyse von binären Sicherheitsendpunkten

Die Analysen der binären Sicherheitsendpunkte wurden in den Sicherheitspopulationen durchgeführt. Diese bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation oder Placebo erhalten hatten. Die Patienten wurden für die statistische Auswertung jeweils ihrem bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarm zugeordnet. Die Sicherheitspopulationen entsprachen in beiden Studien den ITT-Populationen (Abbildung 30 und Abbildung 31).

Fehlende Datumsangaben bei UE wurden wie folgt gehandhabt: (1) Der Ausdruck „Fehlendes Datum“ bedeutet, dass Datumsangaben komplett fehlten oder unvollständig waren; (2) fehlende Datumsangaben zum Anfang und Ende von UE wurden konservativ ersetzt, d.h. mit der längstmöglichen Dauer und, wenn sie nach Gabe der Studienmedikation auftraten, als behandlungsbezogene UE; (3) fehlten Angaben zum Schweregrad von UE, wurden diese als schwerwiegend klassifiziert.

A priori waren keine statistischen Analysen für Sicherheitsendpunkte vorgesehen. Die vorliegenden Analysen erfolgten *post hoc* ohne Adjustierung nach dem bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktor. Dargestellt werden die Effektmaße Relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und absolute Risikoreduktion (ARR) jeweils mit ihren 95 %-KI. Die Berechnungen erfolgten mit der Software RevMan Version 5.4, die beim Auftreten von Nullzellen den Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zelloberhäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.

Heterogenitätstests und Meta-Analysen

Die Heterogenität von Studien oder Subgruppen wurde mit Hilfe der in RevMan Version 5.4 implementierten Heterogenitätstests (Q-Statistik, p-Wert) und I²-Statistik analysiert. Ebenfalls wurden mit dieser Software Meta-Analysen durchgeführt, wobei in allen Fällen ein Modell mit festen Effekten gewählt wurde, da nur zwei Studien zu vergleichen waren (21).

4.4.2.3 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Grundlage für die Zulassung von Fenfluramin war die Umsetzung mehrerer Studien, die von der EMA im Pädiatrischen Entwicklungsplan (PIP) vorgegebenen wurden, insbesondere die pivotalen Studien Studie 1 und Studie 2 (22).

Gegenstand dieses Dossiermoduls ist der Nachweis des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Fenfluramin zur Behandlung von Anfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika für Patienten ab zwei Jahren.

Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zur Verfahrensordnung des G-BA ist der Nachweis ausschließlich über die die Zulassung begründenden Studien zu erbringen (8, 9). Demnach sind eine systematische Recherche in Studienregistern und eine bibliografische Literaturrecherche nicht erforderlich.

Als relevante Studien wurden der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier zwei pivotale Phase 3 Studien, Studie 2 und Studie 1, sowie unterstützend die offene Langzeit-Verlängerungsstudie ZX008-1503 übermittelt (23–25) (Tabelle 4-28). Die Angaben in den Studienberichten beziehen sich jeweils auf Fenfluraminhydrochloridsalz. Im Dossier erfolgte vor dem Hintergrund der Vorgaben in der „FDA Guidance for Industry: Naming of Drug Products Containing Salt Drug Substances.“ und den Angaben in der Fachinformation die Darstellung des aktiven Bestandteils Fenfluramin, der jeweils 86,38 % des Salzes ausmacht (3, 26). 0,5 mg/kg/Tag Fenfluraminhydrochloridsalz entsprechen 0,4 mg/kg/Tag Fenfluramin (maximal 17 mg/Tag) und 0,8 mg/kg/Tag Fenfluraminhydrochloridsalz entsprechen 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin (maximal 26 mg/Tag) (3).

Die Ergebnisse der Studie ZX008-1503 sind von Bedeutung für die Einschätzung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Langzeit-Behandlung von Dravet-Patienten mit Fenfluramin.

Tabelle 4-28: Liste der relevanten Studien des pharmazeutischen Unternehmers ^a

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Studie 2	ja	ja	abgeschlossen	15 Wochen	Fenfluramin: 0,4 mg/kg/Tag (max. 17 mg/Tag) ^a Placebo Zuteilungsverhältnis: 1 : 1
Studie 1	ja	ja	abgeschlossen	14 Wochen	Fenfluramin: 0,7 mg/kg/Tag (max. 26 mg/Tag) ^a Fenfluramin: 0,2 mg/kg/Tag ^a (max. 26 mg/Tag) ^b Placebo Zuteilungsverhältnis: 1 : 1 : 1
ZX008-1503	ja	ja	laufend	36 Monate	Patienten aus Studie 1: Fenfluramin: 0,7 mg/kg/Tag (max. 26 mg/Tag) ^a Patienten aus Studie 2: Fenfluramin 0,4 mg/kg/Tag (max. 17 mg/Tag) ^a

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
<p>a: Da die empfohlene Erhaltungsdosis 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin beträgt, werden die Ergebnisse für die Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag-Gruppe nicht dargestellt.</p> <p>b: Die Angaben in den Studienberichten beziehen sich jeweils auf Fenfluraminhydrochloridsalz. Im Dossier erfolgte vor dem Hintergrund der Vorgaben in der „FDA Guidance for Industry: Naming of Drug Products Containing Salt Drug Substances.“ und den Angaben in der Fachinformation die Darstellung des aktiven Bestandteils Fenfluramin, der jeweils 86,38 % des Salzes ausmacht (26, 27).</p> <p>Abkürzungen: kg: Kilogramm; mg: Milligramm</p> <p>Quellen: (23–25)</p>					

Die Informationen in der Tabelle 4-28 haben den Stand vom 27.11.2020.

Die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Fenfluramin basiert im Wesentlichen auf der Meta-Analyse der zulassungsrelevanten Studien Studie 2 und Studie 1 (23, 24) (Tabelle 4-29).

Tabelle 4-29: Studienpool – Studien mit Fenfluramin

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Studie 2	ja	ja	nein	ja (24)	ja ClinicalTrials.gov NCT02926898 EudraCT 2016-000474-38	ja (28)
Studie 1	ja	ja	nein	ja (23)	ja ZX008-1501: ClinicalTrials.gov NCT02682927; ZX008-1502: ClinicalTrials.gov NCT02826863; EudraCT 2015-004167-37	ja (29)
offen						
ZX008-1503	nein	ja	nein	ja (25)	ja	ja (30, 31) ^d

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
					ClinicalTrials.gov NCT02823145 EudraCT 2016-002804-14	
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Die Publikation stellt 1-Jahres-Daten dar. Im Dossier und der Fachinformation werden zusätzlich die 2-Jahres-Daten dargestellt.</p>						

Im Folgenden wird die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe beschrieben. Zudem wird anhand von Ergebnissen der RCT aufgezeigt, welche Effekte Fenfluramin auf patientenrelevante Nutzen- und Schadenaspekte hat. Ergebnisse der Langzeit-Verlängerungsstudie vervollständigen die Darstellung der klinischen Erfahrungen mit Fenfluramin in der Behandlung von Patienten mit Dravet-Syndrom. Im Kapitel zur Sicherheit werden überdies Ergebnisse aus Compassionate Use Programmen dargestellt. Im Abschnitt 4.4.3 wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Fenfluramin von den Aussagen aus den vorangehenden Kapiteln unter besonderer Berücksichtigung ihrer Relevanz für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen abgeleitet.

4.4.2.4 Interventionen, Studienziele, Studiendesign und Studienpopulationen - RCT mit Fenfluramin

Studie 2 und Studie 1 erfüllen die von der EMA geforderten Bedingungen, die im Rahmen des PIP (22) vereinbart wurden. Gemäß 2. Kapitel, Abs. 3 von § 11 der Verfahrensordnung des G-BA liegt mit diesen Studien Evidenz der Stufe 1b vor (9).

Die Designs der pivotalen Studie 2 und Studie 1 sind weitestgehend identisch (Tabelle 4-31). Wesentlicher Unterschied ist die Behandlung mit Stiripentol: In Studie 2 war sie ein Einschlusskriterium, in Studie 1 ein Ausschlusskriterium (Tabelle 4-31). Die gleichzeitige Gabe von Stiripentol erhöht die Bioverfügbarkeit von Fenfluramin, weshalb die Erhaltungsdosis von 0,4 mg/kg/Tag Fenfluramin in Komedikation mit Stiripentol als bioäquivalent zu 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin in einem Behandlungsregime ohne Stiripentol anzusehen ist (3). Die Studienpopulationen sind hinreichend ähnlich (Tabelle 4-33 und Tabelle

4-35), so dass trotz unterschiedlicher langer Titrationsphasen, i.e. 3 Wochen in Studie 2 gegenüber 2 Wochen in Studie 1, die Studien aus medizinischen wie methodischen Gründen ausreichend vergleichbar sind. Nur bei unbedeutender Heterogenität, i.e. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$, wird der gemeinsame Effektschätzer Grundlage für Aussagen zum Zusatznutzen. In diesen Fällen liegt Evidenz der Stufe 1a vor (9).

Interventionen

Die Interventionen mit Fenfluramin werden für die beiden pivotalen Studien in Tabelle 4-30 beschrieben.

Für beide Studien galt, dass alle Medikamente, die vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation eingenommen wurden, der Vorbehandlung zugeschrieben und entsprechend im elektronischen Erhebungsbogen (electronic case report form; eCRF) dokumentiert wurden. Dazu gehörten Medikamente wie Antibiotika, die innerhalb von 30 Tagen vor der Screening-Visite eingenommen wurden und alle Medikamente, die während des Screening-Zeitraums und des Zeitraums für die Bestimmung des Baselinewerts der Anfälle eingenommen wurden. Die Studienphasen gehen aus Tabelle 4-31 hervor.

Alle Medikamente, die ein Patient nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation eingenommen hatte, wurden als Begleitmedikation betrachtet und im eCRF dokumentiert, einschließlich rezeptfreier Medikamente, pflanzlicher Präparate und Vitamin-/Ergänzungspräparate. Die Patienten mussten während der Studienteilnahme mindestens ein begleitendes AED einnehmen. Die Dosis aller begleitenden AED sollte während der Studie konstant gehalten werden. Änderungen sowie die Reduzierung der Dosis eines begleitenden Antikonvulsivums wegen eines UE sollten, wenn möglich, vorab mit dem Sponsor besprochen werden.

Medikamente und Therapien außerhalb der Studie, die für das Wohlergehen der Patienten als notwendig erachtet wurden und von denen man keine Beeinträchtigung der Studienmedikation erwartete, konnten nach Ermessen des Prüfarztes gegeben werden. Der Medizinische Monitor sollte zeitnah darüber informiert werden. Änderungen diabetischer Medikationen waren vom Prüfarzt bei auftretendem Gewichtsverlust und Hypoglykämie zu erwägen.

Tabelle 4-30: Charakterisierung der Interventionen – RCT Studie 2 und Studie 1 mit Fenfluramin

Studie	Fenfluramin-Gruppe	Placebo-Gruppe	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Studie 2	Wirkstoff INN: Fenfluramin 0,4 mg/kg/Tag	Komparator INN: Placebo	1. Behandlung mit Fenfluramin Die Anfangsdosis betrug 0,2 mg/kg/Tag (0,1 mg/kg zweimal täglich). Ab Tag 8 konnte die Dosis auf 0,4 mg/kg/Tag und ab Tag 15

Studie	Fenfluramin-Gruppe	Placebo-Gruppe	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			<p>auf 0,5 mg/kg/Tag erhöht werden. Die maximale Fenfluramin-Dosis betrug somit 17 mg/Tag (8,6 mg zweimal täglich).</p> <p>2. Vorbehandlung</p> <p>Der Patient musste vor dem Screening mindestens vier Wochen lang eine therapeutisch relevante und stabile Dosis Stiripentol plus Clobazam und/oder Valproat erhalten haben.</p> <p>Alle Medikamente oder Interventionen gegen Epilepsie einschließlich ketogener Diät und Vagusnerv-Stimulator/Stimulation waren vor dem Screening mindestens vier Wochen lang stabil.</p> <p>Nicht erlaubt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktuell Einnahme von Carbamazepin, Oxcarbazepin, Eslicarbazepin, Phenobarbital oder Phenytoin, oder eines dieser Medikamente innerhalb der letzten 30 Tage als Erhaltungstherapie. <p>3. Begleitbehandlung</p> <p>Alle Medikamente oder Interventionen gegen Epilepsie einschließlich ketogener Diät und Vagusnerv-Stimulator/Stimulation blieben voraussichtlich während der gesamten Studie stabil.</p> <p>Die Dosierung von Stiripentol plus Clobazam und/oder Valproat sollte während der Studie stabil bleiben.</p> <p>Nicht erlaubt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alkohol in jeglicher Form und Menge; • Antiepileptische Medikamente (Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Eslicarbazepin, Retigabin/Ezogabin oder Phenobarbital); • Zentral wirkende anorektische Mittel;

Studie	Fenfluramin-Gruppe	Placebo-Gruppe	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			<ul style="list-style-type: none"> • Felbamate (es sei denn, der Patient wurde mindestens 18 Monate vor dem Screening damit therapiert, hatte eine stabile Leberfunktion und Hämatologie-Labortestergebnisse). Es wurde erwartet, dass die Dosis während der gesamten Studie stabil blieb; • Jedes zentral wirkende Medikament mit klinisch relevanter Eigenschaft eines Serotonin-Agonisten oder Antagonisten, einschließlich Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Imipramin, Monoaminoxidase-Hemmer, Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmer, Vortioxetin; Cyproheptadin oder jegliche Triptane (Migränetherapie); • Medikamente, die das kardiovaskuläre Risiko erhöhen, einschließlich Atomoxetin oder andere zentralwirkende noradrenerge Agonisten; • Jede Form von Marihuana, Tetrahydrocannabinol (THC) und THC-Derivaten und Cannabidiol-Produkten (einschließlich Epidyolex®); • Hinweis: Kurzzeit-Medikationen wurden fallweise nach Ermessen des Medizinischen Monitors zugelassen. <p>4. Notfallmedikation</p> <p>Die üblicherweise verschriebene Notfallmedikation für die Therapie von Anfällen wurde in der Sektion Vorbehandlung des eCRF aufgenommen. Die Verwendung von Notfallmedikamenten war während der Studie erlaubt und wurde im Abschnitt Begleitmedikation des eCRF unter Angabe des Tags, des Medikaments, der Dosis sowie im Anfall-Tagebuch dokumentiert. Wiederholte</p>

Studie	Fenfluramin-Gruppe	Placebo-Gruppe	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			Verabreichungen innerhalb derselben Episode wurden separat erfasst.
Studie 1	Wirkstoff INN: Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag 0,7 mg/kg/Tag	Komparator INN: Placebo	<p>1. Behandlung mit Fenfluramin</p> <p>Die Anfangsdosis betrug 0,2 mg/kg/Tag (0,1 mg/kg zweimal täglich). Ab Tag 5 konnte die Dosis auf 0,4 mg/kg/Tag und ab Tag 9 auf 0,7 mg/kg/Tag erhöht werden. Die maximale Fenfluramin-Dosis betrug somit 26 mg/Tag (13 mg zweimal täglich).</p> <p>2. Vorbehandlung</p> <p>Alle Medikamente oder Interventionen gegen Epilepsie einschließlich ketogener Diät und Vagusnerv-Stimulator/Stimulation waren vor dem Screening mindestens vier Wochen lang stabil.</p> <p>Nicht erlaubt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktuell oder in den letzten 21 Tagen vor dem Screening Behandlung mit Stiripentol. • Aktuell Einnahme von Carbamazepin, Oxcarbazepin, Eslicarbazepin, Phenobarbital oder Phenytoin, oder eines dieser Medikamente innerhalb der letzten 30 Tage vor Einschluss als Erhaltungstherapie. <p>3. Begleitbehandlung</p> <p>Alle Medikamente oder Interventionen gegen Epilepsie einschließlich ketogener Diät und Vagusnerv-Stimulator/Stimulation blieben voraussichtlich während der gesamten Studie stabil.</p> <p>Nicht erlaubt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antiepileptische Medikamente, die Natriumkanäle blockieren: Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Eslicarbazepin, Retigabin/Ezogabin;

Studie	Fenfluramin-Gruppe	Placebo-Gruppe	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			<ul style="list-style-type: none"> • Begleitbehandlung mit zentral wirkenden anorektischen Mitteln; • Felbamate (es sei denn, der Patient wurde mindestens 18 Monate vor dem Screening damit therapiert, hatte eine stabile Leberfunktion und Hämatologie-Labortestergebnisse.). Es wurde erwartet, dass die Dosis während der gesamten Studie konstant bleibt; • Jedes zentral wirkende Medikament mit klinisch relevanter Eigenschaft eines Serotonin-Agonisten oder Antagonisten, einschließlich Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Imipramin, Monoaminoxidase-Hemmer, Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmer, Vortioxetin; • Medikamente, die das kardiovaskuläre Risiko erhöhen, einschließlich Atomoxetin oder andere zentralwirkende noradrenerge Agonisten; • Cyproheptadin; • Jede Form von Marihuana, THC und THC-Derivaten und Cannabidiol-Produkten; • Hinweis: Kurzzeit-Medikationen wurden fallweise nach Ermessen des Medizinischen Monitors zugelassen. <p>4. Notfallmedikation</p> <p>Die üblicherweise verschriebene Notfallmedikation für die Therapie von Anfällen wurde im eCRF aufgenommen. Die Verwendung von Notfallmedikamenten war während der Studie erlaubt und wurde im unter Angabe des Tags, des Medikaments, der Dosis im Anfall-Tagebuch und im eCRF dokumentiert. Wiederholte Verabreichungen innerhalb derselben Episode wurden separat erfasst.</p>

Studie	Fenfluramin-Gruppe	Placebo-Gruppe	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Abkürzungen: eCRF: elektronischer Erhebungsbogen; THC: Tetrahydrocannabinol Quellen:(23, 24)			

Studie 2

In Studie 2 betrug die maximal erlaubte Dosis Fenfluramin 17 mg/Tag (8,6 mg zweimal täglich).

Bezüglich der Vorbehandlung musste der Patient vor dem Screening mindestens vier Wochen lang eine therapeutisch relevante und stabile Dosis Stiripentol plus Clobazam und/oder Valproat erhalten haben. Alle Medikamente oder Interventionen gegen Epilepsie einschließlich ketogener Diät und Vagusnerv-Stimulator/Stimulation sollten vor dem Screening mindestens vier Wochen lang stabil gewesen sein. Nicht erlaubte Vorbehandlungen waren eine aktuelle Einnahme von Carbamazepin, Oxcarbazepin, Eslicarbazepin, Phenobarbital oder Phenytoin, oder eines dieser Medikamente innerhalb der letzten 30 Tage als Erhaltungstherapie (Tabelle 4-30).

Bezüglich der Begleittherapie sollten alle Medikamente oder Interventionen gegen Epilepsie einschließlich ketogener Diät und Vagusnerv-Stimulator/Stimulation voraussichtlich während der gesamten Studie stabil bleiben. Dies galt auch für die Dosierung von Stiripentol plus Clobazam und/oder Valproat. Nicht erlaubt war eine Begleittherapie mit den antiepileptischen Medikamenten Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Eslicarbazepin, Retigabin/Ezogabin oder Phenobarbital, zentral wirkenden anorektischen Mitteln, Felbamaten (nur, wenn 18 Monate vor dem Screening damit therapiert wurde, eine stabile Leberfunktion und Hämatologie-Labortestergebnisse vorlagen und eine stabile Dosis während der gesamten Studie eingehalten wurde), jedem zentral wirkenden Medikament mit klinisch relevanter Eigenschaft eines Serotonin-Agonisten oder Antagonisten. Medikamente, die das kardiovaskuläre Risiko erhöhten, einschließlich Atomoxetin oder andere zentralwirkende noradrenerge Agonisten sowie jede Form von Marihuana, THC und THC-Derivaten und Cannabidiolprodukten (einschließlich Epidyolex®) waren ebenfalls nicht erlaubt (Tabelle 4-30).

Studie 1

In Studie 1 betrug die maximal erlaubte Dosis Fenfluramin 26 mg/Tag (13 mg zweimal täglich).

Bezüglich der Vorbehandlung musste der Patient alle Medikamente oder Interventionen gegen Epilepsie einschließlich ketogener Diät und Vagusnerv-Stimulator/Stimulation vor dem Screening mindestens vier Wochen lang stabil halten. Nicht erlaubte Vorbehandlungen waren eine aktuelle oder in den letzten 21 Tagen vor dem Screening erfolgte Behandlung mit Stiripentol und eine aktuelle Einnahme von Carbamazepin, Oxcarbazepin, Eslicarbazepin, Phenobarbital oder Phenytoin, oder eines dieser Medikamente innerhalb der letzten 30 Tage vor Studieneinschluss als Erhaltungstherapie (Tabelle 4-30).

Bezüglich der Begleittherapie sollten alle Medikamente oder Interventionen gegen Epilepsie einschließlich ketogener Diät und Vagusnerv-Stimulator/Stimulation voraussichtlich während der gesamten Studie stabil bleiben. Nicht erlaubt war eine Begleittherapie mit den antiepileptischen Medikamenten Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Eslicarbazepin, Retigabin/Ezogabin, mit zentral wirkenden anorektischen Mitteln, Felbamaten (nur, wenn 18 Monate vor dem Screening damit therapiert wurde, eine stabile Leberfunktion und Hämatologie-Labortestergebnisse vorlagen und eine stabile Dosis während der gesamten Studie eingehalten wurde), jedem zentral wirkenden Medikament mit klinisch relevanter Eigenschaft eines Serotonin-Agonisten oder Antagonisten. Medikamente, die das kardiovaskuläre Risiko erhöhten, einschließlich Atomoxetin oder andere zentralwirkende noradrenerge Agonisten und Cyproheptadin sowie jede Form von Marihuana, THC und THC-Derivaten und Cannabidiolprodukten waren nicht erlaubt (Tabelle 4-30).

Studienziele

Studie 2

Primäres Ziel der Studie 2 war der Nachweis der überlegenen Wirksamkeit von 0,4 mg/kg/Tag Fenfluramin als Zusatztherapie bei mit Stiripentol behandelten Kindern und jungen Erwachsenen mit Dravet-Syndrom im Alter von 2-18 Jahren im Vergleich zu Placebo im primären und in sekundären Wirksamkeitsendpunkten. Weiterhin sollten die Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit untersucht werden. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Änderung der mittleren Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten Titrationsphase und Erhaltungsphase (T+E-Phase) im Vergleich zur Baselinephase.

Studie 1

Primäres Ziel der Studie 1 war der Nachweis der überlegenen Wirksamkeit von 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin als Zusatztherapie bei Kindern und jungen Erwachsenen mit Dravet-Syndrom im Alter von 2-18 Jahren im Vergleich zu Placebo im primären und in sekundären Wirksamkeitsendpunkten. Weiterhin sollten die Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit untersucht werden. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Änderung der mittleren Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase.

Studiendesign

In Tabelle 4-31 wird das Studiendesign der pivotalen Studien charakterisiert.

Tabelle 4-31: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit Fenfluramin

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte ^a
Studie 2	Prospektive, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische, multinationale, pivotale klinische Studie der Phase 3 mit zwei Behandlungsgruppen.	Kinder und junge Erwachsene im Alter von 2-18 Jahren mit Dravet-Syndrom	Fenfluramin als Zusatztherapie bei mit Stiripentol behandelten Patienten: Fenfluramin: 0,4 mg/kg/Tag (n = 43 Patienten) Placebo (n = 44 Patienten).	<ul style="list-style-type: none"> • 6-wöchige Baselinephase (Visiten 1-3) • 3-wöchige Titrationsphase (Visiten 4-5) • 12-wöchige Erhaltungsphase (Visiten 6-11) • Abschlussuntersuchung (Visite 12) • 2-wöchige verblindete Ausschleich- oder Übergangsphase; alle Patienten je nachdem, ob der Patient die Studie beendete oder in die offene Verlängerungsstudie wechselte (Visite 13) • 3-6 Monate Nachbeobachtung (Sicherheit) für Patienten, die nicht 	<p>28 Zentren in Frankreich, Niederlande, Großbritannien, Deutschland, Spanien, USA, Kanada</p> <p>Anzahl Zentren je Land: Frankreich: 9 Niederlande: 2 Großbritannien: 4 Deutschland: 3 Spanien: 3 USA: 5 Kanada: 2</p>	<p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt: Änderung der mittleren Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase</p> <p>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der mittleren Frequenz nicht-konvulsiver Anfälle (alle Typen) pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase • Änderung der mittleren Frequenz konvulsiver und nicht konvulsiver Anfälle (alle Typen) pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase • Anteil Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte ^a
				an der Verlängerungsstudie teilnahmen (Visite 14) <ul style="list-style-type: none"> • Kardiologische Nachbeobachtung nach 24 Monaten für Patienten aus Frankreich, Deutschland und den Niederlanden (Visiten 14, 15) 	Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E- Phase im Vergleich zur Baselinephase <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten mit ≥ 75 % Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E- Phase im Vergleich zur Baselinephase • Anteil Patienten mit fast vollständiger Freiheit von konvulsiven Anfällen (≤ 1 konvulsivem Anfall) in der kombinierten T+E- Phase • Anteil der Patienten ohne konvulsive Anfälle (100 % Reduktion) in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase • Häufigkeit von Status epilepticus • Verbesserung des klinischen 	

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte ^a
						<p>Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) aus Sicht der Eltern/Betreuer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit von Hospitalisierungen <p>Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL 4.0. Generic Core) Scale • Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Epilepsie im Kindesalter mittels Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE) <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse • Art und Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte ^a
						<ul style="list-style-type: none"> • Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse • Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF/BRIEF-P) • Kognitive Funktion mittels kognitiver Domänen von Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF)/Behavior Rating Inventory of Executive Function® – Preschool Version (BRIEF-P) und QOLCE • Auftreten von Suizidalität/selbstverletzendem Verhalten mittels Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)
Studie 1	Prospektive, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische,	Kinder und junge Erwachsenen im	Fenfluramin als Zusatztherapie:	<ul style="list-style-type: none"> • 6-wöchige Baselinephase (Visiten 1-3) 	38 Zentren in USA, Kanada, Europe und Australien	Primärer Wirksamkeitsendpunkt: Änderung der mittleren Frequenz konvulsiver Anfälle

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte ^a
	<p>multinationale, pivotale klinische Studie der Phase 3 mit drei Behandlungsgruppen.</p>	<p>Alter von 2-18 Jahren mit Dravet-Syndrom</p>	<p>Fenfluramin: 0,2 mg/kg/Tag (n = 39 Patienten)</p> <p>Fenfluramin: 0,7 mg/kg/Tag (n = 40 Patienten)</p> <p>Placebo (n = 40 Patienten)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 2-wöchige Titrationsphase (Visiten 4-6) • 12-wöchige Erhaltungsphase (Visiten 7-11) • Abschlussuntersuchung (Visite 12) • 2-wöchige verblindete Ausschleich- oder Übergangsphase; alle Patienten je nachdem, ob der Patient die Studie beendete oder in die offene Verlängerungsstudie wechselte (Visite 13) • 3-6 Monate Nachbeobachtung (Sicherheit) für Patienten, die nicht an der Verlängerungsstudie teilnahmen (Visite 14) 	<p>Anzahl Zentren je Land:</p> <p>USA: 18 Kanada: 2 Belgien: 1 Dänemark: 1 Deutschland: 7 Italien: 4 Spanien: 1 Vereinigtes Königreich: 5 Australien: 2</p>	<p>pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase</p> <p>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der mittleren Frequenz nicht-convulsiver Anfälle (alle Typen) pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase • Änderung der mittleren Frequenz convulsiver und nicht convulsiver Anfälle (alle Typen) pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase • Anteil Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der Frequenz convulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte ^a
				<ul style="list-style-type: none"> • Kardiologische Nachbeobachtung nach 24 Monaten für Patienten aus Frankreich, Deutschland und den Niederlanden. 	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten mit $\geq 75\%$ Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase • Anteil der Patienten ohne konvulsive Anfälle (100 % Reduktion) in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase • Häufigkeit von Status epilepticus • Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) aus Sicht der Eltern/Betreuer • Häufigkeit von Hospitalisierungen <p>Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der gesundheitsbezogenen 	

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte ^a
						<p>Lebensqualität mittels Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL 4.0. Generic Core) Scale</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Epilepsie im Kindesalter mittels Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE) <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse • Art und Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse • Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse • Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function[®] (BRIEF/BRIEF-P) • Kognitive Funktion mittels kognitiver

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte ^a
						Domäne von BRIEF/BRIEF-P <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten von Suizidalität/ selbstverletzendem Verhalten mittels Columbia Suicide Severity Rating Scale (C- SSRS)
a: jeweils unter 0,4 mg/kg/Tag Fenfluramin in Studie 2 und 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin in Studie 1 Abkürzungen: kg: Kilogramm; mg: Milligramm; n: Anzahl Patienten; T+E-Phase: Titrations- und Erhaltungsphase Quellen: (23, 24)						

Studie 2

Die Studie 2 ist eine wie geplant abgeschlossene, prospektive, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische, multinationale, pivotale klinische Studie der Phase 3 mit Fenfluramin als Zusatztherapie bei mit Stiripentol behandelten Patienten im Alter von 2-18 Jahren mit Dravet-Syndrom. Die Studie bezog insgesamt 28 Zentren ein, die jeweils mindestens einen Patienten einschlossen. Vor der Randomisierung gab es eine 6-wöchige Baselinephase (Screening und Randomisierung, Visiten 1-3), daran schloss sich eine insgesamt 15-wöchige Therapiephase an (3-wöchige Titrationsphase mit Visiten 4-5, 12-wöchige Erhaltungsphase mit Visiten 6-11, die sogenannte kombinierte T+E-Phase, außerdem die Abschlussuntersuchung Visite 12) sowie eine verblindete 2-wöchige Ausschleich-/Übergangsphase mit Visite 13. Alle geeigneten Patienten konnten in die offene Langzeit-Verlängerungsstudie ZX008-1503 (NCT02823145) aufgenommen werden (25). Patienten, die nicht an ZX008-1503 teilnehmen wollten, wurden bis zu 6 Monate nachbeobachtet und die Sicherheit wurde bewertet (Visite 14). Bei Patienten in Frankreich, Deutschland und den Niederlanden wurde 24 Monate nach der letzten Dosis eine kardiologische Folgeuntersuchung durchgeführt (Visite 15). Es wurden patientenrelevante Endpunkte zur Wirksamkeit, Lebensqualität und Sicherheit erhoben (Tabelle 4-31).

Studie 1

Die Studie 1 ist eine wie geplant abgeschlossene, prospektive, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische, multinationale, pivotale klinische Studie der Phase 3 mit Fenfluramin als Zusatztherapie bei Patienten im Alter von 2-18 Jahren mit Dravet-Syndrom (Tabelle 4-31).

Es wurden zwei identische, parallellaufende Phase 3 Studien ZX008-1501 (NCT02682927) in den USA und Kanada und ZX008-1502 (NCT02826863) in Europa und Australien durchgeführt. Etwa 120 Patienten mit Dravet-Syndrom waren für die Randomisierung in jede Studie auf jeweils drei Behandlungsgruppen geplant: Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag, Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag und Placebo. Die Studie 1 entstand durch eine prospektive Zusammenlegung dieser beiden Phase 3 Studien. Dies erlaubte eine frühere Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit und des Nutzen-Risiko-Profiles von Fenfluramin als die Analyse zum Zeitpunkt der vollständigen Rekrutierung der beiden Studien unabhängig voneinander. Bei einem nicht-positiven Nutzen-Risiko-Profil wäre die Gesamtmenge an eingeschlossenen Patienten minimal gehalten worden (23).

Die Studie 1 bezog insgesamt 38 Zentren ein, die jeweils mindestens einen Patienten einschlossen. Die ersten 119 Patienten aus beiden Studien, die randomisiert wurden, wurden in die Studie 1 aufgenommen: Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag (n = 39 Patienten), 0,7 mg/kg/Tag (n = 40 Patienten) und Placebo (n = 40 Patienten) im Zuteilungsverhältnis 1 : 1 : 1. Zusätzliche Patienten, die in die Studien ZX008-1501 und ZX008-1502 (d.h. N = 119+) randomisiert wurden, werden in der noch laufenden Studie 3 untersucht und die Ergebnisse werden separat berichtet (Tabelle 4-31).

In der Studie 1 gab es vor der Randomisierung eine 6-wöchige Baselinephase (Screening und Randomisierung, Studientag -42 bis -1, Visiten 1-3), daran schloss sich eine insgesamt 14-wöchige Therapiephase, die sogenannte kombinierte T+E-Phase, an, bestehend aus einer 2-wöchigen Titrationsphase mit Visiten 4-6 und einer 12-wöchigen Erhaltungsphase mit Visiten 7-11, die Abschlussuntersuchung (Visite 12) sowie einer 2-wöchigen Ausschleich-/Übergangsphase mit Visite 13. Alle geeigneten Patienten konnten in die offene Langzeit-Verlängerungsstudie ZX008-1503 (NCT02823145) aufgenommen werden (25). Patienten, die nicht an ZX008-1503 teilnehmen wollten, wurden bis zu 6 Monate nachbeobachtet und die erhobenen Daten flossen in die Sicherheitsbewertung ein. Bei Patienten in Frankreich, Deutschland und den Niederlanden wurde 24 Monate nach der letzten Dosis eine kardiologische Folgeuntersuchung durchgeführt. Es wurden patientenrelevante Endpunkte zur Wirksamkeit, Lebensqualität und Sicherheit erhoben (Tabelle 4-31).

Studienpopulationen

Zur Charakterisierung der Studienpopulationen werden die demografischen und krankheitsspezifischen Ausgangsmerkmale sowie die geografische Verteilung jeweils für Studie 2 und Studie 1 dargestellt (Tabelle 4-32 bis Tabelle 4-34).

Studie 2

Es wurden 115 Patienten gescreent. 28 Patienten (24,3 %) wurden nicht aufgenommen. Von diesen 28 Patienten hatten 18 Patienten ECHO-Befunde, so dass sie entsprechend der Ausschlusskriterien auszuschließen waren. 87 Patienten wurden 1 : 1 randomisiert. In Tabelle 4-32 finden sich die demografischen und krankheitsspezifischen Ausgangsdaten.

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie 2 mit Fenfluramin (mITT Population)

Studie 2	Fenfluramin 0,4 mg/kg/Tag (N = 43)	Placebo (N = 44)
Demografische Ausgangsmerkmale		
Alter (Jahre)		
Durchschnitt (SD)	8,8 (4,56)	9,4 (5,05)
Median	9,0	9,0
Min, Max	2, 19	2, 19
Altersgruppe n (%)		
< 6 Jahre	12 (27,9)	12 (27,3)
≥ 6 Jahre	31 (72,1)	32 (72,7)
Geschlecht n (%)		
männlich	23 (53,5)	27 (61,4)
weiblich	20 (46,5)	17 (38,6)
Ethnie n (%)		
Kaukasier (Weiße)	23 (53,5)	29 (65,9)

Studie 2	Fenfluramin 0,4 mg/kg/Tag (N = 43)	Placebo (N = 44)
Schwarz- oder Afroamerikaner	1 (2,3)	2 (4,5)
Asiaten	2 (4,7)	1 (2,3)
Andere	3 (7,0)	1 (2,3)
Nicht berichtet [a]	13 (30,2)	11 (25,0)
Unbekannt [a]	1 (2,3)	0 (0,0)
Ethnische Gruppe n (%)		
Hispanics oder Latinos	3 (7,0)	7 (15,9)
Nicht Hispanics oder Latinos	25 (58,1)	22 (50,0)
Nicht berichtet [a]	14 (32,6)	12 (27,3)
Unbekannt [a]	1 (2,3)	3 (6,8)
Baselinewert Größe (m)		
Durchschnitt (SD)	1,31 (0,235)	1,32 (0,253)
Median	1,32	1,33
Baselinewert Gewicht (kg)		
Durchschnitt (SD)	31,3 (14,85)	36,2 (21,08)
Median	27,9	30,5
Baselinewert Body Mass Index (BMI) (kg/m²)		
Durchschnitt (SD)	17,32 (2,715)	19,14 (4,890)
Median	16,58	17,51
Krankheitsspezifische Ausgangsmerkmale		
Anzahl konvulsiver Anfälle pro 28 Tage		
Durchschnitt (SD)	27,90 (36,939)	21,62 (27,650)
Median	14,00	10,67
Min, Max	(2,7, 213,3)	(2,7, 162,7)
Anamnese: Patienten mit mindestens 1 Vor- oder Begleiterkrankung	43 (100,0)	44 (100,0)
Krankengeschichte		
Häufigste Vor- oder Begleiterkrankungen nach Systemorganklasse [SOC], n (%)		
Erkrankungen des Nervensystems	26 (60,5)	23 (52,3)
Psychiatrische Erkrankungen	21 (48,8)	16 (36,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (27,9)	13 (29,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (25,6)	8 (18,2)
Erkrankungen des Immunsystems	7 (16,3)	11 (25,0)
Anzahl Patienten mit mind. 1 antiepileptischer Medikation vor Einschluss in die Studie n (%)	43 (100,0)	44 (100,0)
Begleitmedikation während der Studie		

Studie 2	Fenfluramin 0,4 mg/kg/Tag (N = 43)	Placebo (N = 44)
Patienten mit mind. einer antiepileptischer Begleitmedikation (Sicherheitspopulation), n (%)	43 (100,0)	44 (100,0)
Anzahl der antiepileptischen Begleitmedikationen (Sicherheitspopulation), n (%)		
	1 0	0
	2 1 (2,3)	1 (2,3)
	3 19 (44,2)	26 (59,1)
	4 16 (37,2)	16 (36,4)
	5 7 (16,3)	1 (2,3)
a: Nicht berichtet oder nicht vorhanden: Die Datenschutzgesetze in einigen Regionen/Ländern verbieten die Weitergabe bestimmter personenbezogener Daten. Abkürzungen: BMI: Body Mass Index, Gewicht (kg)/Größe ² (m ²); mITT: Modified Intention-to-Treat. Hinweis: Die Prozentsätze werden basierend auf der Anzahl der Personen mit nicht fehlenden Daten in der Sicherheitsgruppe berechnet. Quelle: Studienbericht (CSR) (24), Tabelle 14.1.2.2b, Tabelle 14.1.4.4.2b, Tabelle 14.1.3.1b		

In Studie 2 lag das durchschnittliche Alter der Patienten in der 0,4 mg/kg/Tag-Gruppe bei 8,8 Jahren (SD 4,56) und in der Placebo-Gruppe bei 9,4 Jahren (SD 5,05). In beiden Gruppen war die Mehrheit der Patienten ≥ 6 Jahre alt (72,1 % in der 0,4 mg/kg/Tag-Gruppe und 72,7 % in der Placebo-Gruppe). Über die Hälfte der Patienten waren in beiden Behandlungsgruppen männlich (53,5 % in der 0,4 mg/kg/Tag-Gruppe und 61,4 % in der Placebo-Gruppe). Über die Hälfte der Patienten waren mit 53,5 % in der 0,4 mg/kg/Tag-Gruppe und 65,9 % in der Placebo-Gruppe Kaukasier, wobei diese Daten aufgrund der Datenschutzgesetze in einigen Regionen/Ländern nicht erhoben werden konnten und deshalb unvollständig sind. In Bezug auf den krankheitsspezifischen Baselinewert der konvulsiven Anfälle pro 28 Tage hatten die Patienten in der Placebo-Gruppe mit durchschnittlich 21,62 (SD 27,650) etwas weniger konvulsive Anfälle als die Patienten der 0,4 mg/kg/Tag-Gruppe mit 27,90 (SD 36,939) (Tabelle 4-32).

Alle Patienten der Sicherheitspopulation hatten mindestens eine Vor- oder Begleiterkrankung. Die häufigsten Erkrankungen unter Verwendung der Systemorganklasse [SOC] waren in absteigender Reihenfolge: Erkrankungen des Nervensystems (26 Patienten (60,5 %) in der 0,4 mg/kg/Tag-Gruppe vs. 23 Patienten (52,3 %) in der Placebo-Gruppe; Psychiatrische Erkrankungen (21 Patienten (48,8 %) in der 0,4 mg/kg/Tag-Gruppe vs. 16 Patienten (36,4 %) in der Placebo-Gruppe); Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (12 Patienten (27,9 %) in der 0,4 mg/kg/Tag-Gruppe vs. 13 Patienten (29,5 %) in der Placebo-Gruppe); Infektionen und parasitäre Erkrankungen (11 Patienten (25,6 %) in der 0,4 mg/kg/Tag-Gruppe vs. 8 Patienten (18,2 %) in der Placebo-Gruppe) und Erkrankungen des Immunsystems (7 Patienten (16,3 %) in der 0,4 mg/kg/Tag-Gruppe vs. 11 Patienten (25,0 %) in der Placebo-Gruppe) (Tabelle 4-32).

Nach den Preferred Terms [PT] traten in absteigender Reihenfolge am häufigsten auf: Ataxie (17 Patienten (39,5 %) in der 0,4 mg/kg/Tag-Gruppe vs. 11 Patienten (25,0 %) in der Placebo-Gruppe), Gangstörungen (9 Patienten (20,9 %) in der 0,4 mg/kg/Tag-Gruppe vs. 11 Patienten (25,0 %) in der Placebo-Gruppe) und kognitive Störungen (8 Patienten (18,6 %) in der 0,4 mg/kg/Tag-Gruppe vs. 11 Patienten (25,0 %) in der Placebo-Gruppe) (23).

Alle Patienten hatten vor Einschluss in die Studie mindestens eine antiepileptische Therapie erhalten, wobei alle Patienten Stiripentol plus Clobazam und/oder Valproat erhalten hatten (24). Alle Patienten der Sicherheitspopulation erhielten während der Studie eine antiepileptische Begleitmedikationen aus mindestens Stiripentol plus Clobazam und/oder Valproat (24). Die meisten Patienten erhielten drei (19 Patienten (44,2 %) in der 0,4 mg/kg/Tag-Gruppe vs. 26 Patienten (59,1 %) in der Placebo-Gruppe) bzw. vier antiepileptische Begleitmedikationen (16 Patienten (37,2 %) in der 0,4 mg/kg/Tag-Gruppe vs. 16 Patienten (36,4 %) in der Placebo-Gruppe). In der 0,4 mg/kg/Tag-Gruppe erhielten mehr Patienten (7/43, 16,3 %) fünf antiepileptische Begleitmedikationen als in der Placebo-Gruppe (1/44, 2,3 %), so dass davon auszugehen ist, dass diese Patienten therapieresistenter waren (Tabelle 4-32).

Die Therapietreue, gemessen als Anzahl der Fenfluramin-Dosen in der T+E-Phase war hoch und für die jeweiligen Gruppen vergleichbar. Sie lag in Studie 2 bei 98,8 % (SD 3,96). Dabei erreichten 68,2 % der Patienten in der Placebo- und 55,8 % der Patienten in der 0,4 mg/kg/Tag-Gruppe eine Therapietreue von 100-110 % (24).

Tabelle 4-33: Geographische Verteilung in Studie 2 (mITT Population)

Region/Land, n (%)	Fenfluramin 0,4 mg/kg/Tag (n = 43)	Placebo (n = 44)	Gesamt (N = 87)
Nordamerika	15 (34,9)	14 (31,8)	29 (33,3)
Kanada	4 (9,3)	3 (6,8)	7 (8,0)
USA	11 (25,6)	11 (25,0)	22 (25,3)
Europa	28 (65,1)	30 (68,2)	58 (66,7)
Frankreich	13 (30,2)	10 (22,7)	23 (26,4)
Deutschland	0 (0,0)	3 (6,8)	3 (3,4)
Spanien	4 (9,3)	6 (13,6)	10 (11,5)
Vereinigtes Königreich	3 (7,0)	9 (20,5)	12 (13,8)
Niederlande	8 (18,6)	2 (4,5)	10 (11,5)

Abkürzung: CSR: Clinical Study Report; mITT: modified intent-to-treat
Quelle: CSR (24), Tabelle 14.1.2.2b.

Die geographische Verteilung in der Studie 2 war in beiden Gruppen mit jeweils 34,9 % (0,4 mg/kg/Tag-Gruppe) und 31,8 % (Placebo-Gruppe) der Patienten aus Nordamerika sowie 65,1 % (0,4 mg/kg/Tag-Gruppe) und 68,2 % (Placebo-Gruppe) der Patienten aus Europa vergleichbar (Tabelle 4-33).

Studie 1

Es wurden 173 Patienten gescreent, von denen 119 Patienten 1 : 1 : 1 randomisiert wurden (Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag: n = 39; Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag: n = 40; Placebo: n = 40). Da die empfohlene Erhaltungsdosis 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin beträgt (3), wird die Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag-Gruppe im Weiteren nicht dargestellt (Tabelle 4-34).

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie 1 mit Fenfluramin (mITT Population)

Studie 1	Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag (N = 40)	Placebo (N = 40)
Demografische Ausgangsmerkmale		
Alter (Jahre)		
Durchschnitt (SD)	8,8 (4,41)	9,2 (5,10)
Median	8,5	8,5
Altersgruppe n (%)		
< 6 Jahre	11 (27,5)	11 (27,5)
≥ 6 Jahre	29 (72,5)	29 (72,5)
Geschlecht n (%)		
männlich	21 (52,5)	21 (52,5)
weiblich	19 (47,5)	19 (47,5)
Ethnie n (%)		
Kaukasier (Weiße)	34 (85,0)	31 (77,5)
Asiaten	1 (2,5)	4 (10,0)
Amerikanische oder Alaska Native	0	1 (2,5)
Andere	1 (2,5)	2 (5,0)
Nicht berichtet ^a	4 (10,0)	2 (5,0)
Ethnische Gruppe n (%)		
Hispanics oder Latinos	3 (7,5)	4 (10,0)
Nicht Hispanics oder Latinos	32 (80,0)	29 (72,5)
Nicht berichtet ^a	4 (10,0)	7 (17,5)
Unbekannt ^a	1 (2,5)	0
Baselinewert Größe (m)		
Durchschnitt (SD)	1,28 (0,204)	1,29 (0,224)
Median	1,30	1,29
Baselinewert Gewicht (kg)		
Durchschnitt (SD)	31,8 (13,47)	31,7 (16,15)
Median	28,3	26,5
Baselinewert BMI (kg/m²)		
Durchschnitt (SD)	18,47 (3,502)	17,96 (3,793)
Median	18,03	17,56

Studie 1	Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag (N = 40)	Placebo (N = 40)
Krankheitsspezifische Ausgangsmerkmale		
Anzahl konvulsiver Anfälle pro 28 Tage		
Durchschnitt (SD)	33,0 (31,38)	46,1 (40,70)
Median	21,2	31,4
Min, Max	4,9, 127,0	3,3, 147,3
Anamnese: Patienten mit mindestens 1 Vor- oder Begleiterkrankung	40 (100,0)	40 (100,0)
Krankengeschichte		
Häufigste Vor- oder Begleiterkrankungen nach Systemorganklasse [SOC], n (%)		
Erkrankungen des Nervensystems	13 (32,5)	8 (20,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (37,5)	6 (15,0)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	13 (32,5)	10 (25,0)
Psychiatrische Erkrankungen	12 (30,0)	10 (25,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (27,5)	9 (22,5)
Erkrankungen des Immunsystems	7 (17,5)	9 (22,5)
Anzahl Patienten mit mind. 1 antiepileptischer Medikation vor Einschluss in die Studie n (%)	40 (100,0)	40 (100,0)
Begleitmedikation während der Studie Patienten mit mind. 1 antiepileptischer Begleitmedikation (Sicherheitspopulation), n (%)	40 (100,0)	40 (100,0)
Anzahl antiepileptischer Begleitmedikationen (Sicherheitspopulation), n (%):		
1	8 (20,0)	6 (15,0)
2	16 (40,0)	15 (37,5)
3	13 (32,5)	14 (35,0)
4	3 (7,5)	5 (12,5)
5	0 (0,0)	0 (0,0)
<p>a: Nicht gemeldet oder nicht vorhanden: Die Datenschutzgesetze in einigen Regionen/Ländern verbieten die Weitergabe bestimmter personenbezogener Daten. Abkürzungen: CSR: Clinical Study Report; BMI: Body Mass Index, Gewicht (kg)/Größe² (m²); mITT: Modified Intention-to-Treat. Hinweis: Die Prozentsätze werden basierend auf der Anzahl der Personen mit nicht fehlenden Daten in der Sicherheitsgruppe berechnet. Quelle: CSR (23), Tabelle 14.1.2.2, Tabelle 14.1.3.1</p>		

Die Behandlungsgruppen in der Studie 1 waren nach Alter, Geschlecht und Ethnie sowie weiteren Eigenschaften wie Körpergröße, Körpergewicht und BMI ausgewogen. Das

durchschnittliche Alter betrug für die Patienten in der Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag-Gruppe 8,8 Jahre (SD 4,41) und in der Placebo-Gruppe 9,2 Jahre (SD 5,10) (Tabelle 4-34).

In beiden Gruppen waren gleich viel Patienten und die Mehrheit ≥ 6 Jahre alt (29 Patienten (72,5 %)). In beiden Gruppen waren mehr männliche Patienten (beide Gruppen jeweils 21 Patienten (52,5 %)) sowie mehrheitlich Kaukasier (34 Patienten (85,0 %) in der 0,7 mg/kg/Tag-Gruppe vs. 31 Patienten (77,5 %) in der Placebo-Gruppe), wobei diese Daten aufgrund der Datenschutzgesetze in einigen Regionen/Ländern unvollständig sind. In Bezug auf den krankheitsspezifischen Baselinewert der konvulsiven Anfälle pro 28 Tage lag der Wert mit durchschnittlich 46,1 (SD 40,70) für die Placebo-Gruppe etwas höher als mit 33,0 (SD 31,38) für die 0,7 mg/kg/Tag-Gruppe (Tabelle 4-34).

In Bezug auf die Krankengeschichte waren die am häufigsten beobachteten Vor- oder Begleiterkrankungen nach SOC zu Studienbeginn: Erkrankungen des Nervensystems (13 Patienten (32,5 %) in der 0,7 mg/kg/Tag-Gruppe vs. 8 Patienten (20,0 %) in der Placebo-Gruppe); Infektionen und Infestationen (15 Patienten (37,5 %) in der 0,7 mg/kg/Tag-Gruppe vs. 6 Patienten (15,0 %) in der Placebo-Gruppe); chirurgische und medizinische Verfahren (13 Patienten (32,5%) in der 0,7 mg/kg/Tag-Gruppe vs. 10 Patienten (25,0 %) in der Placebo-Gruppe); psychiatrische Erkrankungen (12 Patienten (30,0%) in der 0,7 mg/kg/Tag-Gruppe vs. 10 Patienten (25,0 %) in der Placebo-Gruppe), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (11 Patienten (27,5%) in der 0,7 mg/kg/Tag-Gruppe vs. 9 Patienten (22,5 %) in der Placebo-Gruppe) und Erkrankungen des Immunsystems (7 Patienten (17,5 %) in der 0,7 mg/kg/Tag-Gruppe vs. 9 Patienten (22,5 %) in der Placebo-Gruppe). Bis auf Erkrankungen des Immunsystems waren alle Erkrankungen in der Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag-Gruppe häufiger zu beobachten als in der Placebo-Gruppe (Tabelle 4-34).

Alle Patienten hatten vor Einschluss in die Studie mindestens eine antiepileptische Therapie erhalten. Während der Studie sollten alle Patienten mindestens eine antiepileptische Begleitmedikation erhalten. Die meisten Patienten der Sicherheitspopulation erhielten zwei (31 von 80 Patienten) oder drei (27 von 80 Patienten) antiepileptische Begleitmedikationen (Tabelle 4-34).

Die Therapietreue, gemessen als Anzahl Fenfluramin-Dosen in der T+E-Phase, war hoch und für die jeweiligen Gruppen vergleichbar. Sie lag bei insgesamt über 90 %. Dabei erreichten 51 % der Patienten in der Placebo- und 55 % der Patienten in der 0,7 mg/kg/Tag-Gruppe eine Therapietreue von 90-100 % (23).

Tabelle 4-35: Geographische Verteilung in der Studie 1 (mITT Population)

Region/Land, n (%)	Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag (n = 40)	Placebo (n = 40)
Nordamerika	24 (60,0)	24 (60,0)
Kanada	1 (2,5)	1 (2,5)
USA	23 (57,5)	23 (57,5)
Europa und Australien	16 (40,0)	16 (40,0)
Australien	1 (2,5)	0
Belgien	2 (5,0)	1 (2,5)
Dänemark	1 (2,5)	6 (15,0)
Deutschland	6 (15,0)	4 (10,0)
Italien	1 (2,5)	1 (2,5)
Spanien	1 (2,5)	1 (2,5)
Vereinigtes Königreich	4 (10,0)	3 (7,5)

Abkürzung: CSR: Clinical Study Report; mITT: modified intent-to-treat
Quelle: CSR (23), Tabelle 14.1.2.2b.

Die geographische Verteilung in Studie 1 war in beiden Gruppen mit jeweils 60 % aus Nordamerika und 40 % aus Europa und Australien vergleichbar (Tabelle 4-35).

Unterschiede zwischen Studie 2 und Studie 1

Die Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen der beiden pivotalen Studien waren minimal. Sie waren bezüglich der Altersstruktur, Geschlecht, Größe, Gewicht und Anamnese (in Bezug auf mindestens eine Vor- und Begleiterkrankungen, mindestens eine antiepileptische Vortherapie und mindestens eine antiepileptische Begleitmedikation) vergleichbar. Zum Einfluss der Ethnie lassen sich keine robusten Aussagen treffen, da in Studie 2 aufgrund der Datenschutzgesetze in einigen Regionen/Ländern Daten nicht erhoben werden konnten und die Resultate deshalb unvollständig sind. In beiden Studien war der überwiegende Anteil der Patienten Kaukasier. Die Patienten in Studie 1 hatten zu Studienbeginn etwas mehr konvulsive Anfälle als die in Studie 2, die schon vor Studienbeginn Stiripentol erhalten hatten. Bezüglich der Krankengeschichte kamen bei Patienten der Studie 2 häufiger Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen vor, bei denen in Studie 1 häufiger Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes. In Studie 2 hatten die meisten Patienten 3-4 und insgesamt 8 von 87 Patienten (9,2 %) 5 Begleitmedikationen, in Studie 1 der größte Anteil 2-3 antiepileptische Begleitmedikationen und kein Patient 5 Begleitmedikationen, so dass davon auszugehen ist, dass die Patienten in Studie 2 etwas therapieresistenter waren.

Analysepopulationen

Studie 2

Die Analysepopulation entspricht der Studienpopulation. Sie enthält 87 randomisierte Patienten (44 Placebo und 43 0,4 mg/kg/Tag Fenfluramin) und die ITT-, mITT- und Sicherheitspopulation sind identisch.

Studie 1

Da die empfohlene Erhaltungsdosis 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin ist (3), wird die Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag-Gruppe im Weiteren nicht dargestellt. Die Analysepopulation enthält damit 80 der 119 Patienten (40 Placebo und 40 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin) und die ITT-, mITT- und Sicherheitspopulation sind identisch.

Langzeit-Verlängerungsstudie ZX008-1503

Die Ergebnisse von ZX008-1503 (EudraCT 2016-002804-14), einer multinationalen, multizentrischen, noch laufenden offenen Langzeit-Verlängerungsstudie von Studie 1, Studie 2 und Patienten der noch laufenden Studie 3 sind unterstützend von Bedeutung für die Einschätzung der Sicherheit, Verträglichkeit sowie der Wirksamkeit einer Langzeit-Behandlung von Dravet-Patienten mit Fenfluramin. Die Therapie mit Fenfluramin umfasste einschließlich der pivotalen RCT bis zu 36 Monate. Die Studie ZX008-1503 bezog insgesamt 56 Zentren ein, von denen mindestens jeweils ein Patient eingeschlossen wurde (25, 30, 32).

Alle mit Fenfluramin behandelten Patienten wurden während einer 2-wöchigen Übergangszeit am Ende der beiden pivotalen, doppelblinden Phase 3 Studien auf 0,2 mg/kg/Tag Fenfluramin heruntertitriert, Placebo-Patienten erhielten eine Dummy-Titration. Unabhängig von der Dosierung in den doppelblinden Phase 3 Studien wurden alle Patienten in Monat 1 von ZX008-1503 mit 0,2 mg/kg/Tag Fenfluramin behandelt. Die begleitenden AED wurden stabil gehalten. Danach konnte die Dosis in 0,2 mg/kg/Tag-Schritten mit einem Mindestabstand von 2 Wochen auf maximal 0,7 mg/kg/Tag für Patienten ohne Stiripentol (Tageshöchstosis 26 mg/Tag) und auf 0,4 mg/kg/Tag Fenfluramin für Patienten mit Stiripentol (Tageshöchstosis 17 mg/Tag) titriert werden. Ab Monat 7 konnte der Prüfarzt die Dosis eines oder mehrerer AED bei Bedarf anpassen. Eine AED-Begleitmedikation musste aber während der Studiendauer beibehalten werden und es durfte keine Therapie mit neuen AED begonnen werden. Die offene Behandlungsperiode umfasste insgesamt 36 Monate, nach weiteren zwei Wochen Ausschleichen der Studienmedikation fand eine Post-Dosing-Visite statt und eine kardiologische Nachbetreuung 3, 6 und 24 Monate nach vorzeitigem Studienabbruch oder nach Beendigung der Studie.

Die Sicherheitspopulation umfasste alle Patienten, die bis zu den Datenschnitten mindestens eine Dosis Fenfluramin erhalten hatten. Die mITT-Population umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis Fenfluramin erhalten hatten und für die Daten im Anfall-Tagebuch für die Dauer von mindestens einer Woche vorlagen. Alle Wirksamkeitsanalysen wurden für die mITT-Population durchgeführt.

Im vorliegenden Dossier wird auf zwei Interimsanalysen mit Datenschnitt 13.03.2018 (Patienten, die bis zum 13.03.2018 in die Studie aufgenommen worden waren und zu dem Zeitpunkt mindestens eine Dosis Fenfluramin erhalten hatten (25)) und 14.10.2019 (Patienten, die bis zum 01.09.2019 in die Studie aufgenommen worden waren (32)) Bezug genommen.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studie 2 ist eine wie geplant abgeschlossene prospektive, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische, multinationale, pivotale klinische Studie der Phase 3. Insgesamt wurden 43 Patienten mit 0,4 mg/kg/Tag Fenfluramin und 44 Patienten mit Placebo in sieben Ländern in 28 Zentren behandelt. An eine 6-wöchige Baselinephase schloss sich eine 15-wöchige Therapiephase an. Primäres Ziel der Studie 2 war der Nachweis der überlegenen Wirksamkeit von 0,4 mg/kg/Tag Fenfluramin als Zusatztherapie bei mit Stiripentol behandelten Kindern und jungen Erwachsenen mit Dravet-Syndrom im Alter von 2-18 Jahren im Vergleich zu Placebo. Dazu wurden patientenrelevante Endpunkte zur Anfallsfrequenz, Dauer und Schwere von Anfällen erhoben. Des Weiteren wurden Schwere der Symptome, Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit von Fenfluramin im Vergleich zu Placebo untersucht.

Die ITT-, mITT- und Sicherheitspopulationen waren identisch und umfassten dieselbe Anzahl randomisierter Patienten. Die Analysepopulation für die Wirksamkeitsendpunkte, Schwere der Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität war die mITT-Population mit allen Patienten, die mindestens eine Dosis Fenfluramin erhalten hatten und für die Daten im Anfall-Tagebuch für die Dauer von mindestens einer Woche vorlagen. Die Sicherheitspopulation umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis Fenfluramin erhalten hatten. In beiden Behandlungsarmen waren die Patienten hinsichtlich der demografischen und krankheitsspezifischen Ausgangsmerkmale weitestgehend vergleichbar. Die Patienten in der Fenfluramin-Gruppe hatten zum Baselinezeitpunkt etwas mehr konvulsive Anfälle pro 28 Tage als die der Placebo-Gruppe.

Studie 1 ist eine wie geplant abgeschlossene, prospektive, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische, multinationale, pivotale klinische Studie der Phase 3 mit Fenfluramin als Zusatztherapie bei Patienten im Alter von 2-18 Jahren mit Dravet-Syndrom. Insgesamt wurden 40 Patienten mit 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin und 40 Patienten mit Placebo in 9 Ländern in 38 Zentren behandelt. An eine 6-wöchige Baselinephase schloss sich eine 14-wöchige Therapiephase an. Primäres Ziel der Studie 1 war der Nachweis der überlegenen Wirksamkeit von 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin als Zusatztherapie bei Kindern und jungen Erwachsenen mit Dravet-Syndrom im Alter von 2-18 Jahren im Vergleich zu Placebo. Dazu wurden patientenrelevante Endpunkte zur Anfallsfrequenz, Dauer und Schwere von Anfällen erhoben. Des Weiteren wurden Schwere der Symptome, Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit von Fenfluramin im Vergleich zu Placebo untersucht.

Die ITT, mITT- und Sicherheitspopulationen waren identisch und umfassten dieselbe Anzahl randomisierter Patienten. Die Analysepopulation für die Wirksamkeitsendpunkte, Schwere der Symptome und Lebensqualität war die mITT-Population mit allen Patienten, die mindestens eine Dosis Fenfluramin erhalten hatten und für die Anfall-Tagebuchdaten für die Dauer von mindestens einer Woche vorlagen. Die Sicherheitspopulation umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis Fenfluramin erhalten hatten. In beiden Behandlungsarmen waren die Patienten hinsichtlich der demografischen und krankheitsspezifischen Ausgangsmerkmale weitestgehend vergleichbar. Die Patienten in der Fenfluramin-Gruppe hatten zum Baselinezeitpunkt etwas weniger konvulsive Anfälle pro 28 Tage als die der Placebo-Gruppe.

In den beiden pivotalen Studien Studie 2 und Studie 1 waren die Patienten hinsichtlich der demografischen und krankheitsspezifischen Ausgangsmerkmale weitestgehend vergleichbar. Die Patienten der Studie 2, die vor Einschluss in die Studie mit Stiripentol behandelt wurden, hatten beim Einschluss weniger konvulsive Anfälle pro 28 Tage. Details zu Studienmethodik und -verlauf sind in Anhang 4-E beschrieben.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird im Folgenden sowohl in Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika als auch krankheitsspezifische und behandlungsbezogene Kriterien bewertet.

Allgemeine Patientencharakteristika

Die Analysepopulationen der Studie 2 und der Studie 1 umfassen männliche und weibliche Patienten. Beide Studien wurden ausschließlich in Ländern durchgeführt, die im Hinblick auf ihre Gesundheitssysteme, Kultur und Ethnologie zu den Ländern der westlichen Welt zählen, und zwar Nordamerika, Australien und Europa. Die überwiegende Mehrzahl der behandelten Patienten waren Weiße (Kaukasier).

Krankheitsspezifische Kriterien

Die Einnahme antiepileptischer Begleitmedikationen (s. Tabelle 4-32 und Tabelle 4-34) ist mit denen einer prospektiven, multizentrischen Querschnittsstudie mit 93 Patienten mit Dravet-Syndrom in Deutschland mit einem durchschnittlichen Alter von 10,1 Jahren (SD 7,1) vergleichbar. In dieser Studie nahmen 54 % der Patienten drei und mehr AED und 17 % vier und mehr AED ein. Der Durchschnitt lag bei 2,5 AED (SD 1,1, Median 3, Spanne 0-6) (33). Kaliumbromid ist in Deutschland nach Natriumvalproat das am zweithäufigsten eingesetzte AED zur Behandlung des Dravet-Syndroms. Es wird hauptsächlich als Zusatztherapie verschrieben, nachdem Patienten zuvor mit vielen anderen AED erfolglos behandelt worden sind (33–35). Außerhalb Deutschlands und Japans (36) ist Kaliumbromid aktuell nur eingeschränkt verfügbar. In den internationalen Therapieempfehlungen von Wirrel *et al.* (2017) gab es keinen Konsens über die Wirksamkeit von Bromiden (37), es gibt jedoch Evidenz für den Einsatz des Medikamentes aus Kohortenstudien (34, 36, 38).

In der Gesamtschau sind die Ergebnisse für die Populationen der beiden pivotalen Studien sehr gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.4.2.5 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

Zur Unterstützung der Aussagen zur Ergebnissicherheit und der abschließend getroffenen Aussagen zum Zusatznutzen werden in den folgenden Tabellen die Verzerrungsaspekte auf Studienebene, die Operationalisierung der Endpunkte und die Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene dargestellt. Details zu den Bewertungen sind im Anhang 4-F dokumentiert.

Tabelle 4-36 beschreibt für die beiden pivotalen Studien Studie 2 und Studie 1 das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 4-36: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit Fenfluramin

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studie 1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 2 und die Studie 1 wurden als qualitativ hochwertige, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase 3 Studien durchgeführt. Die Fallzahl wurde so gewählt, dass eine Beurteilung der zu testenden Dosierungen und des Behandlungseffekts möglich war. Sowohl Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal waren verblindet. Die Randomisierung erfolgte zentralisiert unter Einsatz eines Interactive Web Response (IWR)-Systems, so dass von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz ausgegangen werden kann. Bei der Randomisierung mittels IWR-Systems wurde nach Alter stratifiziert (< 6 Jahre, ≥ 6 Jahre) (23, 24).

Die Zuteilung der verschiedenen konzentrierten Lösungen der Studienmedikation erfolgte zufällig mithilfe des IWR-Systems. Bei Studie 2 wurden die Patienten im Verhältnis 1 : 1 randomisiert (Fenfluramin 0,4 mg/kg/Tag (max. 17 mg/Tag) oder Placebo), jeweils als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis von Stiripentol plus Clobazam und/oder Valproat. Bei Studie 1 wurden die Patienten im Verhältnis 1 : 1 : 1 (Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag, Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag oder Placebo Placebo) randomisiert. Die maximale Fenfluramin-Dosis betrug 26 mg/Tag (23, 24).

Die Studienmedikation wurde in 6er Packs in drei verschiedenen Konzentrationen (1,25; 2,5 und 5 mg/ml) bereitgestellt. Über das IWR-System wurden die verschiedenen konzentrierten Lösungen zufällig verteilt und dem Studienpersonal mitgeteilt, welches Volumen ein Patient basierend auf seinem Körpergewicht erhalten musste. Diese Art der Zuteilung der Dosen gewährleistete, dass über das Volumen der Studienmedikation kein Rückschluss auf die verabreichte Dosis möglich war (23, 24).

Die Behandler waren bis zum Studienende, d.h. während der Titrations-, Erhaltungs- und Ausschleich-/Übergangsphase, in Bezug auf die Studienmedikation verblindet. Ebenso waren die Patienten, das klinische Studienpersonal, Personal, das die Daten sammelte und auswertete, der Medizinische Monitor und der Sponsor verblindet (23, 24).

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für beide Studien als niedrig eingestuft (Tabelle 4-36).

4.4.2.6 Studienendpunkte

Ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens beruht, findet sich in Tabelle 4-37.

Tabelle 4-37: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte in den pivotalen Studien Studie 2 und Studie 1

Studie	Mortalität	Morbidität					Lebensqualität	Sicherheit
		Änderung der Frequenz von Anfällen	Responder in Bezug auf die Reduktion der Anfallsfrequenz	Schwere von Anfällen (Inzidenz von Status epilepticus)	Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels CGI-I ^b aus Sicht der Eltern/Betreuer	Häufigkeit von Epilepsie-bedingten Hospitalisierungen		
	Gesamtmortalität ^a						Lebensqualität	Art und Häufigkeit von UE, SUE, Abbrüche wegen UE, AESI, exekutive und kognitive Funktionen und Suizidalität ^c
Studie 2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Studie 1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: Die Mortalität wurde im Rahmen der Kategorie Sicherheit erfasst.
b: Clinical Global Impression-Improvement
c: Erfassung der exekutiven Funktionen mit Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF/BRIEF-P); Erfassung der kognitiven Funktionen mittels kognitiver Domänen von BRIEF/BRIEF-P und QOLCE; Erfassung des Auftretens von Suizidalität/selbstverletzendem Verhalten mittels Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS).
Abkürzungen: UE: unerwünschte Ereignisse, SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, AESI: UE von besonderem Interesse.

In den Zulassungsstudien wurden patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit erhoben. Die Dokumentation erfolgte über ein Anfall-Tagebuch, das von Eltern/Betreuern geführt wurde und vom Studienzentrum auf Konsistenz geprüft wurde. Die Daten wurden dort auch in den eCRF überführt. Die Dauer der T+E-Phase betrug 15 Wochen in Studie 2 (3-wöchige Titrationsphase, 12-wöchige Erhaltungsphase) und 14 Wochen in Studie 1 (2-wöchige Titrationsphase, 12-wöchige Erhaltungsphase). Für die statistischen Auswertungen wurden alle Ergebnisse auf 28 Tage umgerechnet.

Im Folgenden werden für jeden patientenrelevanten Endpunkt die Operationalisierung, das Verzerrungspotenzial und die Ergebnisse inklusive Sensitivitätsanalysen und Meta-Analysen und Subgruppenauswertungen dargestellt.

4.4.2.6.1 Studienendpunkte und Ergebnisse in der Kategorie Mortalität

Die Ergebnisse werden in Kapitel 4.4.2.6.4.1 dargestellt.

4.4.2.6.2 Studienendpunkte und Ergebnisse in der Kategorie Morbidität

Zu den patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkten der Kategorie Morbidität gehören Endpunkte zur Änderung der Frequenz von Anfällen, Responder in Bezug auf die Reduktion der Anfallsfrequenz, Schwere von Anfällen, Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks und Häufigkeit von Epilepsie-bedingten Hospitalisierungen.

Die Designs der beiden pivotalen Studien 1 und 2 sind weitestgehend identisch. Wesentlicher Unterschied ist die Behandlung mit Stiripentol: In Studie 1 war sie ein Ausschlusskriterium, in Studie 2 ein Einschlusskriterium (Tabelle 4-30). Die gleichzeitige Gabe von Stiripentol erhöht die Bioverfügbarkeit von Fenfluramin, weshalb die Fenfluramin-Erhaltungsdosis von 0,4 mg/kg/Tag in Komedikation mit Stiripentol als bioäquivalent zu 0,7 mg/kg/Tag in einem Behandlungsregime ohne Stiripentol anzusehen ist (3). Die Studienpopulationen sind hinreichend ähnlich (Tabelle 4-32 und Tabelle 4-34), so dass trotz unterschiedlicher langer Titrationsphasen, i.e. 2 Wochen in Studie 1 gegenüber 3 Wochen in Studie 2, die Studien aus medizinischen wie methodischen Gründen ausreichend vergleichbar sind. Zur Erhaltung der Übersichtlichkeit werden Ergebnisse von Meta-Analysen nur dann gezeigt, wenn in mindestens einer der beiden Studien ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt auf einen Endpunkt beobachtet wurde.

4.4.2.6.2.1 Endpunkte zur „Änderung der Frequenz von Anfällen“

In Tabelle 4-38 wird die Operationalisierung der Endpunkte aus der Gruppe „Änderung der Frequenz von Anfällen“ beschrieben. In Tabelle 4-39 wird das Verzerrungspotenzial bewertet, in Tabelle 4-40 die Ergebnisse der Hauptanalysen und in Tabelle 4-41 die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zusammengefasst.

Tabelle 4-38: Operationalisierung der Endpunkte aus der Gruppe „Änderung der Frequenz von Anfällen“

Studie	Operationalisierung
Studie 2	<p>Patientenrelevanz und klinische Relevanz</p> <p>Alle im Folgenden beschriebenen Endpunkte aus der Gruppe „Änderung der Frequenz von Anfällen“ sind vom G-BA als patientenrelevant eingestuft worden (13).</p> <p>Sie entsprechen zudem den Empfehlungen der Leitlinie der EMA (39). Die Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle hat die EMA im Rahmen der Zulassung von Cannabidiol als Zusatztherapie beim Dravet-Syndrom als klinisch relevant angesehen (40).</p> <p>Erhebung</p> <p>Alle Anfälle wurden auf Basis von täglich vorgenommenen Eintragungen in ein Anfall-Tagebuch durch die Eltern/Betreuer erfasst. Aus Konsistenzgründen sollte immer derselbe Elternteil/Betreuer die Dokumentation vornehmen. Ein unabhängiges Epilepsy Study</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Consortium (ESC) wurde zur Verifizierung der Anfallstypen eingesetzt. Zur Baselinephase gehörten die Visiten 1 bis 3 mit dem Screening an Tag -42 und der Randomisierung an Tag -1.</p> <p>Umgang mit fehlenden Tagebucheintragungen</p> <p>Anfälle wurden im Anfall-Tagebuch (Daily Seizure Diary, DSD) dokumentiert und im Tagesendprotokoll (End of Day Diary, EDD) erfolgte eine Ja/Nein Bestätigung, dass an einem bestimmten Tag Anfälle aufgetreten waren oder dass der Tag anfallsfrei war.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn kein Eintrag im DSD vorlag und laut EDD der Tag anfallsfrei war, war für diesen Tag die Zahl der Anfälle gleich Null. • Wenn im DSD Anfälle eingetragen waren, der Tag laut EDD jedoch als anfallsfrei eingestuft wurde, ersetzte der DSD Eintrag die Angabe im EDD. • Wenn im DSD kein Anfall eingetragen worden und auch im EDD kein Eintrag vorlag, wurde für diesen Tag von fehlenden Angaben ausgegangen. • Wenn im DSD kein Anfall eingetragen worden und im EDD der Eintrag „Ja“ vorlag, wurde für diesen Tag von fehlenden Angaben ausgegangen. <p>Änderung der mittleren Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase (primärer Endpunkt)</p> <p>Konvulsive Anfälle umfassten hemiklonische, fokale Anfälle mit einer motorischen Komponente, generalisiert tonisch-klonische, sekundär generalisiert tonisch-klonische, klonische und tonisch-klonisch Anfälle.</p> <p>Die Frequenz konvulsiver Anfälle wurde von den Aufzeichnungen im Anfall-Tagebuch abgeleitet. Man berechnete die Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tage während der Baselinephase für jeden Patienten wie folgt:</p> $\frac{28 \times \text{Gesamtzahl der konvulsiven Anfälle in der Baselinephase}}{\text{Gesamtzahl der Tage der Baselinephase ohne fehlende Anfall-Tagebucheintragungen}}$ <p>Für jeden Patienten berechnete man die Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tage während der 15-wöchigen T+E-Phase (3-wöchige Titrationsphase, 12-wöchige Erhaltungsphase) wie folgt:</p> $\frac{28 \times \text{Gesamtzahl der konvulsiven Anfälle in der T+E-Phase}}{\text{Gesamtzahl der Tage in der T+E-Phase ohne fehlende Anfall-Tagebucheintragungen}}$ <p>Daraus wurde die prozentuale Änderung von der Baselinephase sowie die Differenz vs. Baseline berechnet.</p> <p>Änderung der mittleren Frequenz konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle (alle Typen) pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase (sekundärer Endpunkt)</p> <p>Der Endpunkt wurde aus den entsprechenden Ergebnissen zu konvulsiven und nicht-konvulsiven Anfällen berechnet. Zu den nicht-konvulsiven Anfällen zählten fokale Anfälle ohne klare motorische Komponente, Absencen oder atypische Absencen, myoklonische Anfälle sowie andere nicht klassifizierte Anfälle. Die Ergebnisse wurden als Summe aller Anfallstypen dargestellt.</p>
Studie 1	Die der Bewertung zugrunde liegenden Endpunkte sowie deren Operationalisierung entsprechen denen der Studie 2.

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte aus der Gruppe „Änderung der Frequenz von Anfällen“ mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Für alle Endpunkte aus der Gruppe „Änderung der Frequenz von Anfällen“ lag in der Studie 2 und der Studie 1 eine Verblindung der Endpunkterheber vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird für alle Endpunkte der Gruppe „Änderung der Frequenz von Anfällen“ als niedrig eingeschätzt (Tabelle 4-39).

4.4.2.6.2.1.1 Endpunkt „Änderung der mittleren Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase“

Tabelle 4-40: Ergebnisse der primären Analysen des primären Wirksamkeitsendpunkts „Änderung der mittleren Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase“ aus Studie 2 und Studie 1.

Studie, Analysepopulation	Fenfluramin			Placebo			Fenfluramin vs. Placebo
	N	Median BL (Min; Max)	Median EoT (Min; Max) LSM (SE) [LSM 95 %-KI]	N	Median BL (Min; Max)	Median EoT (Min; Max) LSM (SE) [LSM 95 %-KI]	LS-MWD (%) [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Studie 2 mITT	43	14,0 (2,7; 213,3)	5,2 (0,0; 458,6) 1,94 (0,13) [1,68; 2,19]	44	10,7 (2,7; 162,7)	11,4 (2,2; 170,1) 2,72 (0,13) [2,46; 2,97]	-54,0 [-35,6; -67,2] < 0,001 -0,76 [-0,32; -1,19]
Studie 1 mITT	40	20,7 (4,8; 124,0)	4,7 (0,0; 169,9) 2,0 (0,12) [1,76; 2,24]	40	27,3 (3,3; 147,3)	22,0 (3,0; 164,0) 2,98 (0,12) [2,74; 3,22]	-62,3 [-47,7; -72,8] < 0,001 -1,16 [-0,68; -1,63]

Studie, Analyse- population	Fenfluramin			Placebo			Fenfluramin vs. Placebo
	N	Median BL (Min; Max)	Median EoT (Min; Max) LSM (SE) [LSM 95 %-KI]	N	Median BL (Min; Max)	Median EoT (Min; Max) LSM (SE) [LSM 95 %-KI]	LS-MWD (%) [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Effektschätzung basierend auf einer parametrischen Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung und Stratifikationsfaktor Altersgruppe als Faktoren, logarithmisch transformierter Anfallsfrequenz zu Behandlungsbeginn als Kovariate und logarithmisch transformierter Anfallsfrequenz während der T+E-Phase als Response. Vor der logarithmischen Transformation wurde ein Wert von 1 addiert, um den Logarithmus von Null zu vermeiden. Aus dem Modell wurden die kleinsten Quadrate (auf der Log-Skala) und die zugehörigen Standardfehler ermittelt. Anschließend wurden die Mittelwertdifferenzen der Behandlungsgruppe zu Placebo geschätzt, zusammen mit den 95 %-KI und den zugehörigen zweiseitigen p-Werten. Abkürzungen: BL: Baseline; CSR: Clinical Study Report; EoT: End of Treatment; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Mean; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT: modified-intention-to-treat; SE: Standard Error (Standardfehler) Quellen: CSR Studie 1 (23), Tab. 20; CSR Studie 2 (24), Tab. 21; Studie 1 (41): eigene Berechnungen Tab. 1A; Studie 2 (42): eigene Berechnungen Tab. 1A							

Sowohl in Studie 2 (LS-MWD -54,0 %, 95 %-KI [-35,6 %; -67,2 %], $p < 0,001$) als auch in Studie 1 (LS-MWD -62,3 %, 95 %-KI [-47,7 %; -72,8 %], $p < 0,001$) wurde ein statistisch signifikanter, positiver Effekt von Fenfluramin auf die Änderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle beobachtet. Die 95 %-KI der SMD liegen jeweils deutlich jenseits der Irrelevanzschwelle von 0,2 (Studie 2: [-0,32; -1,19], Studie 1: [-0,68; -1,63]) (Tabelle 4-40).

Die Meta-Analyse des primären Endpunktes der beiden Studien zeigt bei unbedeutender Heterogenität ($p = 0,22$, $I^2 = 33\%$) einen starken, positiven Effekt von Fenfluramin (SMD = -0,94, 95 %-KI [-1,26; -0,62]) (Abbildung 3).

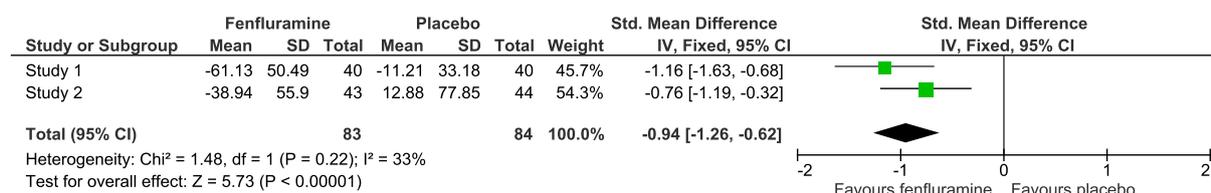


Abbildung 3: Meta-Analyse für den primären Endpunkt „Änderung der mittleren Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo
Quelle: (43), Figure 1

Sensitivitätsanalysen

Für den primären Endpunkt „Änderung der mittleren Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase“ wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt (Tabelle 4-41):

- Wiederholung der primären Wirksamkeitsanalyse (parametrische ANCOVA), beschränkt auf die Erhaltungsphase

- Parametrische ANCOVA in der Per-Protokoll-Population (definiert als alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Dosis Fenfluramin oder Placebo, die die Erhaltungsphase abgeschlossen hatten und keine größeren Protokollverletzungen zeigten)
- Nicht-parametrische ANCOVA in der mITT-Population
- Nicht-parametrische ANCOVA in der Per-Protokoll-Population.

Tabelle 4-41: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt aus Studie 2 und Studie 1.

Analyse	Fenfluramin			Placebo			Fenfluramin vs. Placebo
	N	Median BL (Min; Max)	Median EoT (Min; Max) LSM (SE) [LSM 95 %-KI]	N	Median BL (Min; Max)	Median EoT (Min; Max) LSM (SE) [LSM 95 %-KI]	LS-MWD (%) [95 %-KI] p-Wert
mITT, parametrisch, beschränkt auf Erhaltungsphase ^a							
Studie 2	43	14,33 (2,7; 213,3)	3,92 (0,0; 518,0) 1,91 (0,14) [1,64; 2,18]	44	10,67 (2,7; 162,7)	11,40 (0,7; 169,3) 2,70 (0,14) [2,44; 2,97]	-54,9 [-35,6; -68,3] < 0,001
Studie 1	40	20,67 (4,8; 124,0)	4,47 (0,0; 105,5) 1,89 (0,13) [1,64; 2,14]	40	27,33 (3,3; 147,3)	22,00 (3,3; 187,7) 2,95 (0,13) [2,69; 3,21]	-65,4 [-51,0; -75,6] < 0,001
Per Protokoll, parametrisch ^a							
Studie 2	32	14,7 (4,0; 79,3)	4,2 (0,2; 120,6) 1,85 (0,13) [1,60; 2,10]	41	10,7 (4,0; 162,7)	11,6 (2,4; 170,1) 2,77 (0,12) [2,53; 3,00]	-60,1 [-44,9; -71,1] < 0,001
Studie 1	33	20,0 (4,8; 124,0)	4,9 (0,0; 71,4) 1,97 (0,13) [1,72; 2,23]	35	27,3 (3,3; 147,3)	24,2 (3,0; 164,0) 2,97 (0,13) [2,72; 3,22]	-63,1 [-48,0; -73,8] < 0,001
mITT, nicht-parametrisch ^b							
Studie 2	43	47,5 (2,5; 87,0)	28,0 (1,0; 87,0) 34,75 (2,74) [29,37; 40,12]	44	42,5 (2,5; 86,0)	52,5 (15,0; 86,0) 53,09 (2,75) [47,70; 58,49]	-18,3 [-11,2; -25,5] < 0,001
Studie 1, mITT	40	57,3 (4,5; 114,0)	33,8 (3,5; 118,0) 47,52 (2,80) [42,04; 53,01]	40	70,5 (1,0; 118,0)	75,0 (25,0; 117,0) 70,20 (2,82) [64,69; 75,72]	-22,7 [-15,2; -30,2] < 0,001
Per Protokoll, nicht-parametrisch ^b							

Analyse	Fenfluramin			Placebo			Fenfluramin vs. Placebo
	N	Median BL (Min; Max)	Median EoT (Min; Max) LSM (SE) [LSM 95 %-KI]	N	Median BL (Min; Max)	Median EoT (Min; Max) LSM (SE) [LSM 95 %-KI]	LS-MWD (%) [95 %-KI] p-Wert
Studie 2	32	40,50 (3,0; 72,0)	19,50 (1,0; 72,0) 27,10 (2,53) [22,14; 32,06]	41	34,50 (3,0; 73,0)	44,00 (13,5; 73,0) 45,45 (2,372) [40,80; 50,10]	-18,4 [-11,9; -24,8] < 0,001
Studie 1	33	48,50 (4,5; 98,0)	29,50 (3,5; 93,0) 40,57 (2,51) [35,65; 45,48]	35	59,50 (1,0; 102,0)	67,00 (21,0; 102,0) 60,14 (2,44) [55,37; 64,92]	-19,6 [-13,0; -26,2] < 0,001

a: Parametrische Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung und Stratifikationsfaktor Altersgruppe als Faktoren, logarithmisch transformierter Anfallsfrequenz zu Behandlungsbeginn als Kovariate und logarithmisch transformierter Anfallsfrequenz während der T+E-Phase als Response. Vor der logarithmischen Transformation wurde ein Wert von 1 addiert, um den Logarithmus von Null zu vermeiden. Aus dem Modell wurden die kleinsten Quadrate (auf der Log-Skala) und die zugehörigen Standardfehler ermittelt. Anschließend wurden die Mittelwertdifferenzen der Behandlungsgruppe zu Placebo geschätzt, zusammen mit den 95 %-KI und den zugehörigen zweiseitigen p-Werten.

b: Nicht-parametrische Kovarianzanalyse mit Behandlungsgruppe und Stratifikationsfaktor Altersgruppe als Faktoren, Rängen der Anfallsfrequenz zu Behandlungsbeginn als Kovariate und Rängen der Anfallsfrequenz nach der T+E-Phase, bzw. Erhaltungsphase als Response. Baselinewerte, T+E- und Erhaltungsphasenwerte wurden vor der Analyse rangtransformiert.

Abkürzungen: BL: Baseline; CSR: Clinical Study Report; EoT: Ende der Behandlung; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Mean; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT: modified-intention-to-treat; SE: Standard Error

Quellen: CSR Studie 1 (23), Tab. 14.2.1.5, 14.2.1.9, 14.2.1.10; CSR Studie 2 (24), Tab. 14.2.1.5b, 14.2.1.9b, 14.2.1.10b; Studie 1 (41): eigene Berechnungen Tab. 2A, 2B; Studie 2 (42): eigene Berechnungen Tab. 2A, 2B

Die Sensitivitätsanalysen stützen die Primäranalyse des primären Endpunkts. Parametrische Kovarianzanalysen der Erhaltungsphase in der mITT-Population und der T+E-Phase in der Per-Protokoll-Population zeigten sowohl für Studie 2 als auch für Studie 1 statistisch signifikante, klinisch relevante Reduktionen der Frequenz konvulsiver Anfälle (LS-MWD zwischen -54,9 % und -65,4 %, mit jeweils $p < 0,001$). Mit einem nicht-parametrischen ANCOVA-Modell wird unabhängig von der Analysepopulation ebenfalls ein starker, positiver Effekt von Fenfluramin nachgewiesen (Tabelle 4-41).

Die noch nicht in Kraft getretene „Guideline on clinical investigation of medicinal products in 4 the treatment of epileptic disorders“ (CHMP/EWP/566/98 Rev.3) der EMA (39) empfiehlt, insbesondere die Erhaltungsphase bei der Wirksamkeitsanalyse eines neuen Antiepileptikums zu analysieren. Daher werden nachfolgend zu den wichtigsten sekundären Endpunkten sowie den Responderanalysen und Meta-Analysen die Ergebnisse der Erhaltungsphase dargestellt und diskutiert.

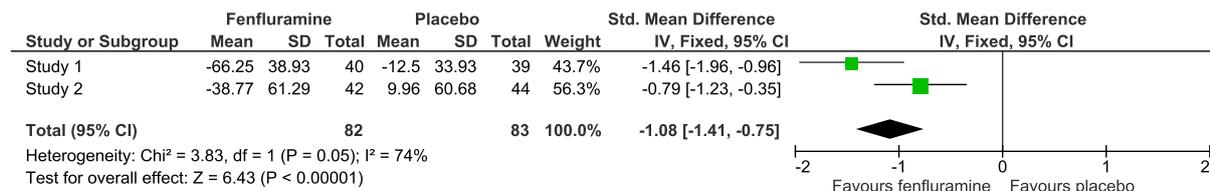


Abbildung 4: Meta-Analyse für den primären Endpunkt „Änderung der mittleren Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der Erhaltungsphase im Vergleich zur Baselinephase“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo

Quelle: (43), Figure 2

Die Meta-Analyse des primären Endpunktes in der Erhaltungsphase bestätigt das Ergebnis für die T+E-Phase: Bei grenzwertig großer Heterogenität ($p = 0,05$, $I^2 = 74\%$) wurde wiederum ein zumindest mittelstarker, positiver Effekt von Fenfluramin (SMD = -1,08, 95 %-KI [-1,41; -0,75]) beobachtet. Der positive Effekt von Fenfluramin ist in beiden Studien und damit auch in der Meta-Analyse in der Erhaltungsphase stärker als in der kombinierten T+E-Phase. Dies kann dergestalt interpretiert werden, dass erst eine in der Titrationsphase patientenindividuell gefundene, optimale Erhaltungs-dosis das therapeutische Potential von Fenfluramin erschließt (Abbildung 4).

Der G-BA konstatiert, dass „eine Reduktion der Anfallshäufigkeit [...] im vorliegenden Anwendungsgebiet [...] ein wichtiges Therapieziel und von hoher klinischer Relevanz [ist]“ (13). Die Homogenität und Stärke des meta-analytisch gezeigten Effekts belegen für den primären Endpunkt beider Studien einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität.

4.4.2.6.2.1.2 Endpunkt „Änderung der mittleren Frequenz konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase“

Tabelle 4-42: Ergebnisse der Analyse des sekundären Wirksamkeitsendpunkts „Änderung der mittleren Frequenz konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase“ aus Studie 2 und Studie 1

Studie	Fenfluramin			Placebo			Fenfluramin vs. Placebo
	N	Median BL (Min; Max)	Median EoT (Min; Max) LSM (SE) [LSM 95 %-KI]	N	Median BL (Min; Max)	Median EoT (Min; Max) LSM (SE) [LSM 95 %-KI]	LS-MWD (%) [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Häufigkeit konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle							
Studie 2	43	22,7 (2,7; 270,7)	7,5 (0,0; 631,3)	44	19,0 (4,0; 2293,3)	18,2 (2,4; 1765,7)	-39,9 [-10,1; -69,7] 0,009 -0,57 [-0,14; -1,00]

Studie	Fenfluramin			Placebo			Fenfluramin vs. Placebo
	N	Median BL (Min; Max)	Median EoT (Min; Max) LSM (SE) [LSM 95 %-KI]	N	Median BL (Min; Max)	Median EoT (Min; Max) LSM (SE) [LSM 95 %-KI]	LS-MWD (%) [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Studie 1	40	45,0 (4,8; 3338,0)	12,6 (0,0; 1268,7)	40	53,2 (6,0; 323,3)	43,6 (3,3; 2158,1)	-79,2 [-37,6; -120,8] < 0,001 -0,80 [-0,34; -1,25]

Lineares Modell mit der prozentualen Veränderung als Funktion von Behandlung und Baseline-Anfallsfrequenz.
Abkürzungen: BL: Baseline; CSR: Clinical Study Report; EoT: Ende der Behandlung; KI: Konfidenzintervall;
LSM: Least Square Mean; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; Max: Maximum; Min: Minimum;
SE: Standard Error
Quellen: CSR Studie 1 (23), Tab. 14.2.6.2; CSR Studie 2 (24), Tab. 14.2.6.3b; Studie 1 (41): eigene Berechnungen
Tab. 3A, 3B, 3C; Studie 2 (27): eigene Berechnungen Tab. 3A, 3B, 3C

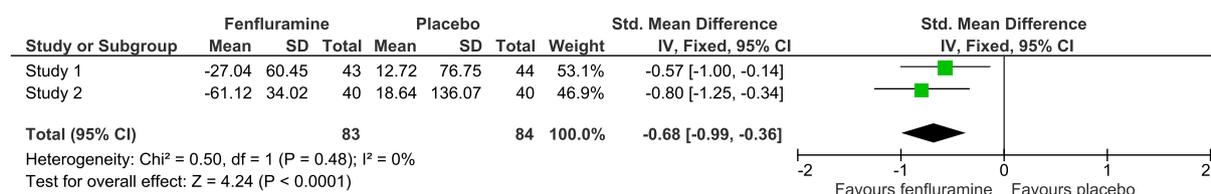


Abbildung 5: Meta-Analyse für den Endpunkt „Änderung der mittleren Frequenz konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo
Quelle: (43), Figure 3

Die Meta-Analyse des Endpunktes „Änderung der mittleren Frequenz konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase“ zeigt bei hoher Homogenität ($p = 0,48$, $I^2 = 0\%$) einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten, positiven Effekt von Fenfluramin (SMD = -0,68, 95 %-KI [-0,99; -0,36], $p < 0,001$) (Abbildung 5). Es liegt ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität vor.

4.4.2.6.2.1.3 Endpunkte „Anteil Patienten mit $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oder 100% Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase“

Die Operationalisierung der Endpunkte der Kategorie Morbidität aus der Gruppe „Responder in Bezug auf die Reduktion der Anfallsfrequenz“ wird in Tabelle 4-43 beschrieben. In Tabelle 4-44 wird das Verzerrungspotenzial bewertet und in Tabelle 4-45 werden die Ergebnisse zusammengefasst.

Tabelle 4-43: Operationalisierung der Endpunkte „Anteil Patienten mit $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oder 100% Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase“

Studie	Operationalisierung
Studie 2	<p>Patientenrelevanz und klinische Relevanz</p> <p>Alle Morbiditätseindpunkte entsprechen der Leitlinie der EMA (39). Der G-BA hat Response-Endpunkte zur Anfallshäufigkeit, insbesondere die 50 %ige Reduktion, als patientenrelevant eingestuft (15, 16).</p> <p>Erhebung</p> <p>Alle im Folgenden beschriebenen Endpunkte aus der Gruppe „Responder in Bezug auf die Reduktion der Anfallsfrequenz“ wurden auf Basis von täglich vorgenommenen Eintragungen in ein Anfall-Tagebuch durch die Eltern/Betreuer erfasst. Aus Konsistenzgründen sollte immer derselbe Elternteil/Betreuer die Dokumentation vornehmen. Ein unabhängiges Epilepsy Study Consortium (ESC) wurde zur Verifizierung der Anfallstypen eingesetzt.</p> <p>Anteil Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase</p> <p>Konvulsive Anfälle umfassten hemiklonische, fokale Anfälle mit einer motorischen Komponente, generalisiert tonisch-klonische, sekundär generalisiert tonisch-klonische, klonische und tonisch-klonisch Anfälle.</p> <p>Der Endpunkt wurde operationalisiert als Response-Rate, bei der die Patienten während der T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase eine mindestens 50 %ige Reduktion der konvulsiven Anfälle pro 28 Tagen erlangt hatten.</p> <p>Laut EMA-Leitlinie (CHMP/EWP/566/98 Rev.3, Juli 2018, 28) sollte üblicherweise eine mindestens 50%ige Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle nachgewiesen werden (39). Dieser klinisch relevante Wert von 50 % wurde in einer Anker- und verteilungsbasierten Methode mit einer klinischen Relevanzschwelle (minimaler klinisch wichtiger Unterschied, MCID) von 44 % bestätigt (44). Der G-BA erkennt dieses Responsekriterium ebenfalls an (45).</p> <p>Anteil Patienten mit $\geq 75\%$ Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase</p> <p>Der Endpunkt wurde analog zu dem mit der oben beschriebenen 50 %igen Reduktion operationalisiert. Die Erhebung des Endpunktes wird als valide erachtet. Der G-BA erkennt dieses Responsekriterium ebenfalls an (45).</p> <p>Anteil der Patienten ohne konvulsive Anfälle (100 % Reduktion) in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase</p> <p>Der Endpunkt wurde operationalisiert als eine 100 %ige Response Rate (= Anfallsfreiheit). Die Patienten hatten also während der kombinierten T+E-Phase keinen konvulsiven Anfall. Der G-BA erkennt dieses Responsekriterium ebenfalls an (45).</p>
Studie 1	Die Endpunkte sowie deren Operationalisierung entsprechen der von Studie 2.

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte aus der Gruppe „Responder in Bezug auf die Reduktion der Anfallsfrequenz“ mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Für alle Endpunkte lag in Studie 2 und in Studie 1 eine Verblindung der Endpunkterheber vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für Studie 2 erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung, bei Studie 1 lag eine *post hoc* Analyse vor. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird für alle Endpunkte der Gruppe „Responder in Bezug auf die Reduktion der Anfallsfrequenz“ als niedrig eingeschätzt (Tabelle 4-44).

Tabelle 4-45: Ergebnisse der Analyse für die Wirksamkeitsendpunkte „Anteil Patienten mit $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oder 100% Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase“ für Studie 2 und Studie 1

Endpunkt Studie	Fenfluramin		Placebo		Fenfluramin vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert ¹⁾
Häufigkeit konvulsiver Anfälle - Reduktion $\geq 50\%$								
Studie 2	43	23 (53,5)	44	2 (4,5)	0,04 [0,01; 0,19]	-0,49 [-0,65; -0,33]	0,08 [0,02; 0,34]	< 0,001
Studie 1	40	27 (67,5)	40	5 (12,5)	0,07 [0,02; 0,22]	-0,55 [-0,73; -0,37]	0,19 [0,08; 0,43]	< 0,001
Häufigkeit konvulsiver Anfälle - Reduktion $\geq 75\%$								
Studie 2	43	15 (34,9)	44	1 (2,3)	0,04 [0,01; 0,35]	-0,32 [-0,48; -0,18]	0,07 [0,01; 0,47]	< 0,001
Studie 1	40	20 (50,0)	40	1 (2,5)	0,03 [0,00; 0,21]	-0,48 [-0,64; -0,31]	0,05 [0,01; 0,35]	< 0,001
Häufigkeit konvulsiver Anfälle - Reduktion = 100 %								

Endpunkt Studie	Fenfluramin		Placebo		Fenfluramin vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert ¹⁾
Studie 2	43	1 (2,3)	44	0 (0,0)	0,32 [0,01; 8,03]	-0,02 [-0,07; 0,02]	0,33 [0,01; 7,79]	0,49
Studie 1	40	3 (7,5)	40	0 (0,0)	n.b.	-0,08 [-0,16; 0,01]	n.b.	0,24

1) Exakter Fisher-Test

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko

Quellen: CSR Studie 1 (23), Tab. 14.2.2.1, CSR Studie 2 (24), Tab. 14.2.2.1.1b; Studie 1 (41): eigene Berechnungen Tab. 4; Studie 2 (42): eigene Berechnungen Tab. 4

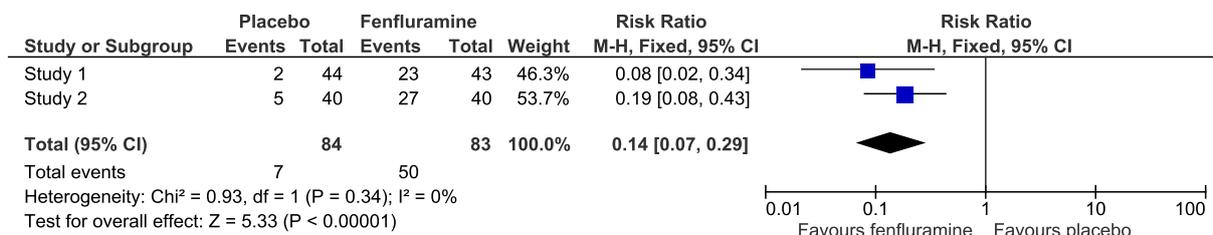


Abbildung 6: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo

Quelle: (43), Figure 4

Die Meta-Analyse des Endpunktes „Anteil Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase“ zeigt bei hoher Homogenität ($p = 0,34$, $I^2 = 0$ %) einen positiven, sehr starken Effekt von Fenfluramin (RR = 0,14), dessen 95 %-KI [0,07; 0,29] vollständig unterhalb des inferenzstatistischen Schwellenwertes von 0,75 liegt (Abbildung 6). Da ebenso die Bedingung eines mindestens 5-prozentigen Risikos in mindestens einer Gruppe erfüllt ist, liegt hier ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität vor.



Abbildung 7: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit ≥ 75 % Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo

Quelle: (43), Figure 5

Die Meta-Analyse des Endpunktes „Anteil Patienten mit ≥ 75 % Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase“ zeigt ebenfalls einen positiven, sehr starken Effekt von Fenfluramin (RR = 0,06), dessen 95 %-KI [0,01; 0,23] vollständig und weit unterhalb des inferenzstatistischen Schwellenwertes von 0,75 liegt. Dabei lag eine hohe Homogenität vor ($p = 0,85$, $I^2 = 0$ %) (Abbildung 7). Da ebenso die Bedingung eines mindestens 5-prozentigen Risikos in mindestens einer Gruppe erfüllt ist, liegt hier ein weiterer Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität vor.

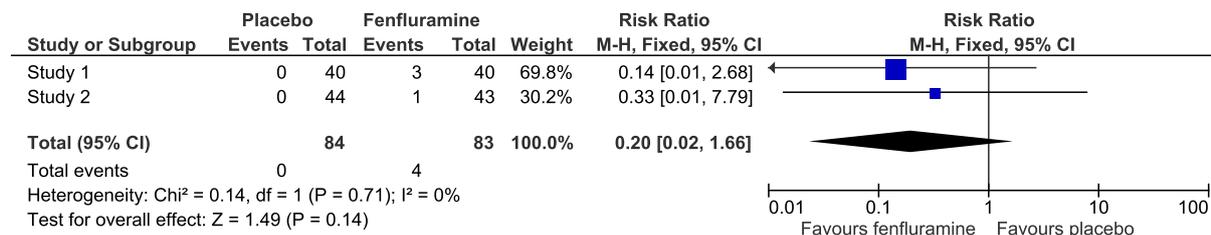


Abbildung 8: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit 100 % Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo

Quelle: (43), Figure 6

Die Meta-Analyse des Endpunktes „Anteil Patienten mit 100 % Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase“ zeigt einen numerischen, aber nicht statistisch signifikanten Vorteil von Fenfluramin (RR = 0,20, 95 %-KI [0,02; 1,66]. Auch dabei lag eine hohe Homogenität vor ($p = 0,71$, $I^2 = 0$ %) (Abbildung 8). Differenzierende Aussagen zum Zusatznutzen von Fenfluramin lassen sich hiervon nicht ableiten.

Meta-Analysen der Responderanalysen beschränkt auf die Erhaltungsphase

Abbildung 9: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der Erhaltungsphase im Vergleich zur Baselinephase“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo

Quelle: (43), Figure 7



Abbildung 10: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit ≥ 75 % Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der Erhaltungsphase im Vergleich zur Baselinephase“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo

Quelle: (43), Figure 8

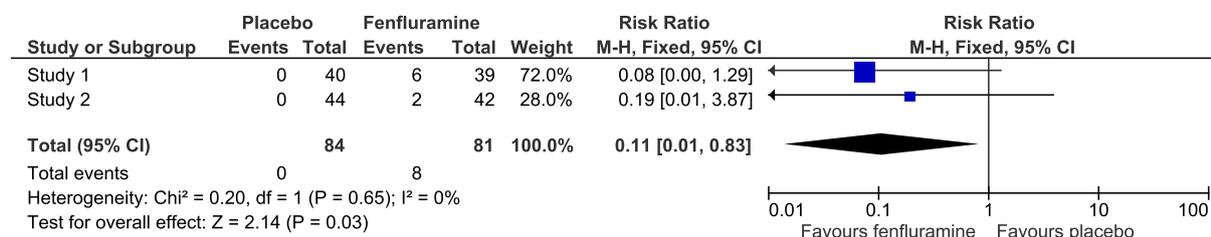


Abbildung 11: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit 100 % Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der Erhaltungsphase im Vergleich zur Baselinephase“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo

Quelle: (43), Figure 9

Die Meta-Analysen der Endpunkte „Anteil Patienten mit ≥ 50 , ≥ 75 % oder 100 % Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der Erhaltungsphase im Vergleich zur Baselinephase“ zeigen auch für die Erhaltungsphase positive, sehr starke Effekte von Fenfluramin. Dabei lag keine Heterogenität vor ($p = 0,76$, $I^2 = 0\%$, $p = 0,85$, $I^2 = 0\%$ und $p = 0,65$, $I^2 = 0\%$). Für eine ≥ 50 % Reduktion der Anfallsfrequenz wurde ein RR = 0,15, 95 %-KI [0,08; 0,29] (Abbildung 9), für eine ≥ 75 % Reduktion ein RR = 0,10, 95 %-KI [0,04; 0,27] (Abbildung 10) bestimmt. Beide KI liegen vollständig und weit unterhalb des inferenzstatistischen Schwellenwertes für einen erheblichen Effekt von 0,75. Auch das

Responsekriterium 100 %-ige Reduktion der Anfallsfrequenz zeigte in der Meta-Analyse einen statistisch signifikanten, positiven Effekt von Fenfluramin (RR = 0,11, 95 %-KI [0,01; 0,83]) (Abbildung 11).

Die Meta-Analysen der auf die Erhaltungsphase beschränkten Responderanalysen unterstreichen durch ihre Konsistenz mit den Analysen in der gesamten T+E-Phase die Robustheit der dort erzielten Ergebnisse.

4.4.2.6.2.1.4 Endpunkt „Häufigkeit von Status epilepticus“

In Tabelle 4-46 wird die Operationalisierung des Morbiditätsendpunkts „Schwere von Anfällen“ beschrieben. In Tabelle 4-47 wird das Verzerrungspotenzial bewertet und in Tabelle 4-48 die Ergebnisse zusammengefasst.

Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts „Schwere von Anfällen“

Studie	Operationalisierung
Studie 2	<p>Patientenrelevanz und klinische Relevanz</p> <p>Die Häufigkeit von Status epilepticus wurde auf der Grundlage der neuesten Definition der International League Against Epilepsy (ILAE) des Status epilepticus bewertet (46), die sich auch im Entwurf der EMA „Leitlinie für die klinische Prüfung von Arzneimitteln zur Behandlung epileptischer Erkrankungen“ (39) widerspiegelt: Status epilepticus ist ein akuter medizinischer und neurologischer Notfall, der potenziell lebensbedrohlich ist und eine sofortige Diagnose und Behandlung erfordert. Der Status epilepticus kann definiert werden als ein vorübergehender Zustand, der sich entweder aus dem Versagen der für die Beendigung der Anfälle verantwortlichen Mechanismen oder aus der Einleitung von Mechanismen ergibt, die zu anomalen, verlängerten Anfällen führen. Zwei Zeitpunkte sind relevant, d.h. der Zeitpunkt, zu dem ein Behandlungsbeginn in Betracht gezogen werden sollte, und der Zeitpunkt, zu dem der Status epilepticus unter Kontrolle gebracht sein sollte, um Strukturschäden zu vermeiden.</p> <p>Der G-BA hat den Endpunkt zur Schwere von Anfällen als patientenrelevant eingestuft (15).</p> <p>Der Morbiditätsendpunkt Status epilepticus ist entsprechend der Leitlinie der EMA (39) und nach § 2 Satz 3 AM-NutzenV (14) patientenrelevant.</p> <p>Erhebung</p> <p>Status epilepticus wurde auf Basis von täglich vorgenommenen Eintragungen in ein Anfall-Tagebuch durch die Eltern/Betreuer erfasst. Aus Konsistenzgründen sollte immer derselbe Elternteil/Betreuer die Dokumentation vornehmen. Ein unabhängiges Epilepsy Study Consortium (ESC) wurde zur Verifizierung der Anfallstypen eingesetzt.</p> <p>Die von einem Arzt gestellte Diagnose eines Status epilepticus sollte als SUE dokumentiert werden, wenn ein längerer Anfall oder eine Reihe von Anfällen 30 min oder länger andauerte, unabhängig von der Verabreichung einer Notfallmedikation. Status epilepticus, die kürzer als 30 min waren, sollte als UE erfasst werden, es sei denn, eines der allgemeinen SUE-Kriterien (z.B. Krankenhausaufenthalt) wurde erfüllt. Wenn es sich um mehrere Anfälle in enger zeitlicher Abfolge handelte, galt die Status epilepticus-Definition dann, wenn die Anfälle so eng beieinander lagen, dass das Bewusstsein zwischen den ictalen Ereignissen nicht wiedererlangt wurde.</p> <p>Umgang mit fehlenden Daten</p> <p>Es wurde keine Imputation fehlender Daten vorgenommen.</p> <p>Häufigkeit von Status epilepticus</p> <p>Der Endpunkt wurde durch einen zusammengesetzten Endpunkt operationalisiert: Erfassen von Fällen von Status epilepticus als solche bei einer Behandlung im Krankenhaus oder anderen Behandlungszentren oder als Status epilepticus, die mehr als einmal innerhalb von 24 h auftraten und als UE, einschließlich SUE in die Sicherheitsdatenbank eingetragen wurden, sowie als</p>

Studie	Operationalisierung
	konvulsive Anfälle, die länger als 10 min dauerten und aus dem Tagebuch stammten. Ein einzelner Anfall, der mehr als eines dieser Kriterien erfüllte, wurde einmal gezählt. Ergänzende Analyse In Ergänzung zu der Analyse in der mITT-Population wurde eine Subgruppenanalyse zum Merkmal Altersgruppe durchgeführt.
Studie 1	Die Operationalisierung des Endpunkts Status epilepticus entspricht der von Studie 2.

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt aus der Gruppe „Schwere von Anfällen“ mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Für den Endpunkt „Häufigkeit von Status epilepticus“ lag in Studie 2 und Studie 1 eine Verblindung des Endpunkterhebers vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Häufigkeit von Status epilepticus“ wird als niedrig eingeschätzt (Tabelle 4-47).

Tabelle 4-48: Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse für den Endpunkt „Häufigkeit von Status epilepticus“.

Endpunkt [Studie]	Fenfluramin		Placebo		Fenfluramin vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert ¹⁾
Studie 2	43	14 (32,6)	44	8 (18,2)	2,17 [0,80; 5,89]	0,14 [-0,04; 0,32]	1,79 [0,84; 3,83]	0,13
Studie 1	40	14 (35,0)	40	11 (27,5)	1,42 [0,55; 3,67]	0,08 [-0,13; 0,28]	1,27 [0,66; 2,45]	0,47

1) p-Wert zum z-Score berechnet mit RevMan Version 5.4
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CSR: Clinical Study Report; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko
Quellen: CSR Studie 1 (23), Tab. 14.2.9.1; CSR Studie 2 (24), Tab. 14.2.9.1b; Studie 1 (41): eigene Berechnungen Tab. 5A; Studie 2 (42): eigene Berechnungen Tab. 5A

In beiden Studien zeigte sich ein numerischer, aber nicht statistisch signifikanter Nachteil von Fenfluramin gegenüber Placebo.



Abbildung 12: Meta-Analyse für den Endpunkt „Häufigkeit von Status epilepticus“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo

Quelle: (43), Figure 10

Die Meta-Analyse bestätigt die Einzelanalysen der beiden Studien. Differenzierende Aussagen zum Zusatznutzen von Fenfluramin lassen sich nicht ableiten.

4.4.2.6.2.1.5 Endpunkt „Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) durch Eltern/Betreuer“

In Tabelle 4-49 wird die Operationalisierung des Endpunkts „Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) durch Eltern/Betreuer“ aus der Kategorie Morbidität und der Gruppe „Weitere Endpunkte“ beschrieben. In Tabelle 4-50 wird das Verzerrungspotenzial bewertet, in Tabelle 4-51 die Rücklaufquoten dargestellt und in Tabelle 4-52 die Ergebnisse zusammengefasst.

Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts „Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) durch Eltern/Betreuer“

Studie	Operationalisierung
Studie 2	<p>Patientenrelevanz und klinische Relevanz</p> <p>Der G-BA hat den Endpunkt als patientenrelevant eingestuft (13). Eine Selbsteinschätzung bei Kindern mit Dravet-Syndrom kann aufgrund der speziellen Bewertungssituation, die insbesondere die kognitiven Einschränkungen bei einem hohen Anteil der Patienten mit Dravet-Syndrom betreffen, schwierig sein. Aufgrund der notwendigen intensiven Betreuung der Patienten kann davon ausgegangen werden, dass eine adäquate Einschätzung durch die Eltern/Betreuer möglich ist.</p> <p>Erhebung</p> <p>Der im Folgenden beschriebene Endpunkt wurden auf Basis von täglich vorgenommenen Eintragungen in ein Anfall-Tagebuch durch die Eltern/Betreuer erfasst. Aus Konsistenzgründen sollte immer derselbe Elternteil/Betreuer die Dokumentation vornehmen. Ein unabhängiges Epilepsy Study Consortium (ESC) wurde zur Verifizierung der Anfallstypen eingesetzt. Es wurde keine Imputation fehlender Daten vorgenommen.</p> <p>Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) durch Eltern/Betreuer</p> <p>Mithilfe der CGI-Skala (Clinical Global Impression Scale) wird der klinische Gesamteindruck zur Krankheitsschwere zu verschiedenen Zeitpunkten erhoben. Es handelt sich um eine 7-Punkte-Skala, wobei ein hoher Score einen schwereren Krankheitsgrad widerspiegelt. Mit der Teilskala CGI-I (CGI-Improvement) wird die Verbesserung gegenüber dem Ausgangszustand der Patienten durch die Eltern/Betreuern beurteilt. Die Bewertungen mit dieser Skala stehen für: 1 = sehr stark verbessert, 2 = stark verbessert, 3 = leicht verbessert, 4 = keine Veränderung, 5 = leicht verschlechtert, 6 = stark verschlechtert, 7 = sehr stark verschlechtert. Eine Bewertung von 0 ist zu vergeben, wenn der Schweregrad der Erkrankung nicht beurteilt wurde.</p>

Studie	Operationalisierung
	Die Erhebung erfolgte in der Titrationsphase zu Visite 5, in der Erhaltungsphase zu den Visiten 6, 8, 10 und sowie zum Studienende zu Visite 12 oder bei frühzeitiger Studienbeendigung. Der G-BA hat eine leichte Veränderung des klinischen Gesamteindrucks als Schwelle der klinischen Relevanz im vorliegenden Anwendungsgebiet anerkannt (45).
Studie 1	Der Endpunkt zur „Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks“ sowie dessen Operationalisierung entsprechen der von Studie 2 mit der Ausnahme, dass in Studie 1 keine Erhebung zu Visite 5 erfolgte.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I)“ aus Sicht der Eltern mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Für den Endpunkt lag in Studie 2 und in Studie 1 eine Verblindung des Endpunkterhebers vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird für den CGI-I als niedrig eingeschätzt.

Rücklaufquoten

Tabelle 4-51: Rücklaufquoten für den Endpunkt „Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I)“ aus Sicht der Eltern/Betreuer

Visite	Studie	Studien- tag	Pat. mit Rücklauf		Pat. mITT		Rücklaufquote	
			FFA	Plc	FFA	Plc	FFA	Plc
6	Studie 2	22	37	35	43	44	86,0%	79,5%
	Studie 1	15	39	36	40	40	97,5%	90,0%
8	Studie 2	50	35	37	43	44	81,4%	84,1%
	Studie 1	43	35	31	40	40	87,5%	77,5%
10	Studie 2	78	35	38	43	44	81,4%	86,4%
	Studie 1	71	34	35	40	40	85,0%	87,5%
12 ^a	Studie 2	106 ^b	39	43	43	44	90,7%	97,7%
	Studie 1	99 ^b	37	36	40	40	92,5%	90,0%

Visite	Studie	Studien- tag	Pat. mit Rücklauf		Pat. mITT		Rücklaufquote	
			FFA	Plc	FFA	Plc	FFA	Plc
a: Behandlungsende (wie geplant oder wegen Therapieabbruch)								
Abkürzungen: FFA: Fenfluramin; mITT-Pop.: mITT-Population; Plc: Placebo; Pat.: Patienten								
Quellen: Study2-CSR_Table 14.2.10.1b; Study1-CSR_Table 14.2.10.1 (23, 24)								

In Studie 2 und Studie 1 war zu jedem Zeitpunkt das Quorum einer mindestens 70 %-igen Rücklaufquote erfüllt.

Ergebnisse

Tabelle 4-52: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt „Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I)“ aus Sicht der Eltern/Betreuer

Studie	Fenfluramin		Placebo		Fenfluramin vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert ¹⁾
CGI-I - leicht, stark oder sehr stark verbessert								
Studie 2	43	26 (60,5)	44	16 (36,4)	0,37 [0,16; 0,89]	-0,24 [-0,44; -0,04]	0,60 [0,38; 0,95]	0,03
Studie 1	40	26 (65,0)	40	12 (30,0)	0,23 [0,09; 0,59]	-0,35 [-0,55; -0,15]	0,46 [0,27; 0,78]	0,004
CGI-I - stark oder sehr stark verbessert								
Studie 2	43	14 (32,6)	44	9 (20,5)	0,53 [0,20; 1,41]	-0,12 [-0,30; 0,06]	0,63 [0,30; 1,30]	0,21
Studie 1	40	22 (55,0)	40	4 (10,0)	0,09 [0,03; 0,30]	-0,45 [-0,63; -0,27]	0,18 [0,07; 0,48]	< 0,001
1) p-Wert zum z-Score berechnet mit RevMan Version 5.4 Verbesserung ist definiert als die Punktwerte 1 (sehr stark verbessert), 2 (stark verbessert) und 3 (leicht verbessert) auf der Skala Veränderung im globalen Betreuer-Eindruck (CGI-I). Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CSR: Clinical Study Report; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko Quellen: CSR Studie 1 (23), Tab. 14.2.10.1; CSR Studie 2 (24), Tab. 14.2.10.1b; Studie 1 (41): eigene Berechnungen Tab. 6, 7; Studie 2 (42): eigene Berechnungen Tab. 6, 7								

In beiden Studien zeigte sich ein statistisch signifikanter, positiver Effekt anhand des Responsekriteriums „CGI-I – leicht, stark oder sehr stark verbessert“ (Studie 2: RR = 0,60, 95 %-KI [0,38; 0,95], p = 0,03; Studie 1: RR = 0,46, 95 %-KI [0,27; 0,78], p = 0,004) (Tabelle 4-52).

Die Effekte gemäß dem Responsekriterium „CGI-I – stark oder sehr stark verbessert“ waren ebenfalls gleichgerichtet zugunsten von Fenfluramin, aber nur in Studie 1 statistisch signifikant (Studie 2: RR = 0,63, 95 %-KI [0,30; 1,30], p = 0,21; Studie 1: RR = 0,18, 95 %-KI [0,07; 0,48], p < 0,001) (Tabelle 4-52).

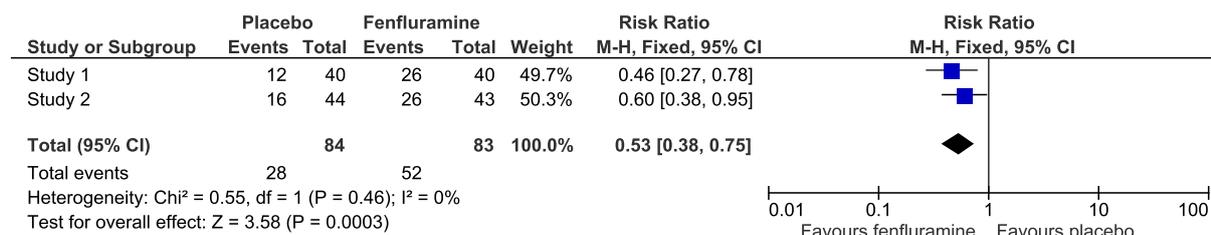


Abbildung 13: Meta-Analyse für den Endpunkt „Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) – Leichte, starke oder sehr starke Verbesserung“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo
Quelle: (43), Figure 11

Die Meta-Analyse des Endpunkts „Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) – Leichte, starke oder sehr starke Verbesserung“ zeigte einen positiven Effekt von Fenfluramin (RR = 0,53, 95 %-KI [0,38; 0,75]). Dabei lag keine Heterogenität vor ($p = 0,46$, $I^2 = 0\%$) (Abbildung 13). Damit ergibt sich für diesen Endpunkt ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität (obere Grenze des 95 %-KI = 0,75 < 0,80) (21).

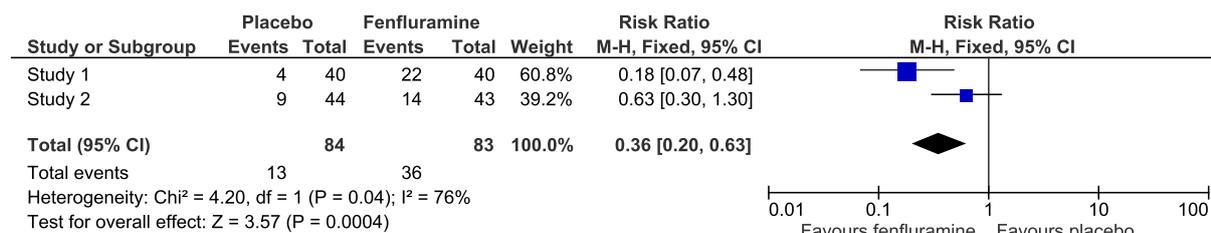


Abbildung 14: Heterogenitätstest für den Endpunkt „Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) – Starke oder sehr starke Verbesserung“ aus Studie 2 und Studie 1
Quelle: (43), Figure 12

Die Ergebnisse zu einer starken oder sehr starken Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks waren in beiden Studien zu heterogen (Heterogenitätstest $p = 0,04$, $I^2 = 76\%$), um sie statistisch zusammenzufassen (Abbildung 14).

Aufgrund der Natur des Endpunkts und der Lage des Effektschätzers (obere Grenze des 95 %-KI = 0,48 < 0,80) (21) ergibt sich durch den Effekt auf den Endpunkt „Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) – Starke oder sehr starke Verbesserung“ in Studie 1 ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität.

4.4.2.6.2.1.6 Endpunkt „Häufigkeit von Epilepsie-bedingten Hospitalisierungen“

In Tabelle 4-53 wird die Operationalisierung des Endpunkts „Häufigkeit von Epilepsie-bedingten Hospitalisierungen“ aus der Kategorie Morbidität beschrieben. In Tabelle 4-54 wird das Verzerrungspotenzial bewertet und in Tabelle 4-55 die Ergebnisse zusammengefasst.

Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunkts „Häufigkeit von Epilepsie-bedingten Hospitalisierungen“

Studie	Operationalisierung
Studie 2	<p>Patientenrelevanz und klinische Relevanz</p> <p>Der G-BA hat den Endpunkt Hospitalisierung als patientenrelevant eingestuft (15).</p> <p>Erhebung</p> <p>Hospitalisierungen wegen unerwünschter Ereignisse wurden in der Patientenakte dokumentiert. Zusätzlich wurde nach Auskunft durch die Eltern/Betreuer in der Patientenakte erfasst, welche Interaktionen es in und außerhalb von Krankenhäusern im jeweiligen Vormonat gab: Notaufnahme, Ambulanz, geplante oder ungeplante Krankenhausaufenthalte, hausärztliche Leistungen, Sprachtherapie und Logopädie, Ergotherapie und Physiotherapie. Die Bewertung erfolgte durch den Prüfarzt.</p> <p>Relevanzschwelle</p> <p>Jede Epilepsie-bedingte Hospitalisierung wird als klinisch relevant angesehen.</p>
Studie 1	Die Operationalisierung des Endpunkts entsprach im Wesentlichen derjenigen von Studie 2.

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Häufigkeit von Epilepsie-bedingten Hospitalisierungen“

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Für den Endpunkt lag in Studie 2 und Studie 1 eine Verblindung der Endpunkterheber vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt „Häufigkeit von Hospitalisierungen“ als niedrig eingeschätzt (Tabelle 4-54).

Tabelle 4-55: Ergebnisse der Analysen des Endpunkts „Häufigkeit von Epilepsie-bedingten Hospitalisierungen“

Studie	Fenfluramin		Placebo		Fenfluramin vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert ¹⁾
Studie 2	43	15 (34,9)	44	13 (29,5)	1,28 [0,52; 3,15]	0,05 [-0,14; 0,25]	1,18 [0,64; 2,18]	0,60

Studie	Fenfluramin		Placebo		Fenfluramin vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert ¹⁾
Studie 1	40	6 (15,0)	40	9 (22,5)	0,61 [0,19; 1,90]	-0,08 [-0,25; 0,10]	0,67 [0,26; 1,70]	0,40

1) p-Wert zum z-Score berechnet mit RevMan Version 5.4
 Die Bewertung erfolgte durch den Prüfarzt.
 Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CSR: Clinical Study Report; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko
 Quellen: CSR Studie 1 (23), Tab. 14.2.8.1; CSR Studie 2 (24), Tab. 14.2.8.1b; Studie 1 (41): eigene Berechnungen Tab. 8; Studie 2 (42): eigene Berechnungen Tab. 8

In Studie 2 wurden für 13 Patienten (29,5 %) in der Placebo-Gruppe 22 Hospitalisierungen und für 15 Patienten (34,9 %) in der Fenfluramin-Gruppe 20 Hospitalisierungen während der Studie dokumentiert. Gründe für Krankenhausaufenthalte von Patienten der Placebo-Gruppe waren Infektionen der Atemwege (einschließlich Lungenentzündung) und Gastroenteritis oder Bauchschmerzen in Verbindung mit Fieber, von Patienten der Fenfluramin-Gruppe waren es Lungenentzündung, Gehstörungen und ein gebrochener Unterschenkel (24)

In Studie 1 gab es 9 (22,5 %) in der Placebo-Gruppe und 6 (15,0 %) in der Fenfluramin-Gruppe, die während der T+E-Periode zur Behandlung von Anfällen hospitalisiert wurden. Weder in Studie 2 noch in Studie 1 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit Epilepsie-bedingter Hospitalisierungen zwischen der Fenfluramin- und der Placebo-Gruppe (Tabelle 4-55).



Abbildung 15: Meta-Analyse für den Endpunkt „Häufigkeit von Epilepsie-bedingten Hospitalisierungen“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo

Quelle: (43), Figure 13

Die Meta-Analyse bestätigt die Einzelanalysen der beiden Studien. Differenzierende Aussagen zum Zusatznutzen von Fenfluramin lassen sich nicht ableiten.

4.4.2.6.2.1.7 Ergebnisse der offenen Langzeit-Verlängerungsstudie ZX008-1503

Datenschnitt 13.03.2018

Es wurden 232 Patienten in die offene Langzeit-Verlängerungsstudie eingeschlossen, die mindestens eine Dosis Fenfluramin erhalten hatten. 22 der 223 Patienten (9,5 %) brachen die

Studie ab. Die mediane Behandlungsdauer betrug 256 Tage (Spanne 48-634 Tage) und die durchschnittliche Tagesdosis Fenfluramin betrug für alle Patienten $0,40 \pm 0,15$ (SD) mg/kg/Tag, für die Patienten mit Stiripentol $0,32 \pm 0,12$ (SD) mg/kg/Tag und für die Patienten ohne Stiripentol $0,44 \pm 0,12$ (SD) mg/kg/Tag. Übereinstimmend mit den pivotalen Phase 3 Studien reduzierte Fenfluramin die Frequenz konvulsiver Anfälle median um 70,6 % nach zwei Monaten Therapie, und die Wirksamkeit wurde über den gesamten Behandlungszeitraum von fast 24 Monaten aufrechterhalten. 64,4 % bzw. 41,2 % der Patienten erreichten eine ≥ 50 % bzw. ≥ 75 % Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle und sechs Patienten (2,8 %) waren über den gesamten Zeitraum anfallsfrei (32, 47).

Datenschnitt 14.10.2019

Insgesamt konnte nachgewiesen werden, dass die Wirksamkeit auch über einen längeren Zeitraum von bis zu 36 Monaten aufrechterhalten wurde. Fenfluramin reduzierte die Frequenz konvulsiver Anfälle median um 64,5 %. 63,4 % bzw. 38,2 % der 330 Patienten erreichten eine ≥ 50 % bzw. ≥ 75 % Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle und drei Patienten (1,0 %) waren über den gesamten Zeitraum anfallsfrei (32).

4.4.2.6.2.1.8 Zusammenfassende Aussagen zum Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität

Tabelle 4-56 zeigt eine Zusammenstellung aller für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Fenfluramin relevanten Aussagen zu Endpunkten in der Kategorie Morbidität.

Tabelle 4-56: Relevante, Endpunkt-bezogene Aussagen zum Zusatznutzen von Fenfluramin im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Kategorie Morbidität

Kategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
Häufigkeit konvulsiver Anfälle (4.4.2.6.2.1.1)			
Meta-Analyse	SMD: -0,94 [-1,26; -0,62] p < 0,00001 ^a HetT: p = 0,22, I ² = 33 %	Beleg für einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen	↑↑
Häufigkeit konvulsiver und nicht konvulsiver Anfälle (4.4.2.6.2.1.2)			
Meta-Analyse	SMD: -0,68 [-0,99; -0,36] p < 0,0001 ^a HetT: p = 0,48, I ² = 0 %	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	↑↑
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 50 % (4.4.2.6.2.1.3)			
Meta-Analyse	RR: 0,14 [0,07; 0,29] p < 0,00001 ^a HetT: p = 0,34, I ² = 0 %	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen	↑↑
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 75 % (4.4.2.6.2.1.3)			

Kategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
Meta-Analyse	RR: 0,06 [0,01; 0,23] p < 0,0001 ^a HetT: p = 0,85, I ² = 0 %	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen	↑↑
CGI-I - leicht, stark oder sehr stark verbessert (4.4.2.6.2.1.5)			
Meta-Analyse	RR: 0,53 [0,38; 0,75] p = 0,0003 ^a HetT: p = 0,46, I ² = 0 %	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	↑↑
CGI-I - stark oder sehr stark verbessert (4.4.2.6.2.1.5)			
Studie 2	RR: 0,63 [0,30; 1,30] p = 0,21 ^a	Geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt	↔
Studie 1	RR: 0,18 [0,07; 0,48] p < 0,001 ^a	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	↑↑
<p>a: p-Werte unter den RR- und SMD-Angaben beziehen sich auf die mit RevMan Version 5.4 berechneten z-Scores und nicht auf die originären Effektschätzer Fett gedruckt sind jeweils die Endpunkt-bezogenen Bewertungen, auf die sich die Gesamtaussage zum Zusatznutzen stützt. Statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) Abkürzungen: HetT: Heterogenitätstest; I²: Inkonsistenzmaß; KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz</p>			

Die Gesamtbetrachtung aller Wirksamkeitseffekte in der Kategorie Morbidität zeigt ein konsistent positives Bild von Fenfluramin in der Behandlung von Patienten ab 2 Jahren mit dem Dravet-Syndrom. Ohne einen negativen Befund zu irgendeinem anderen Wirksamkeitseffekt, wurden durch Meta-Analysen der zwei pivotalen Studien statistisch signifikante, klinisch relevante, positive Effekte von Fenfluramin auf schwerwiegende (konvulsive Anfälle) und nicht schwerwiegende (CGI-I) Symptome des Dravet-Syndroms belegt. Präspezifizierte Responderanalysen mit validierten Responsekriterien werden als Nachweis für die klinische Relevanz von Effekten bevorzugt. Dadurch haben die Befunde zu den binären Endpunkten „Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um mindestens 50 %, bzw. 75 %“ eine höhere Wertigkeit als die Befunde zu den kontinuierlichen Endpunkten zur Anfallshäufigkeit. Die beobachteten Effektstärken sind deutlich größer als diejenigen, die der G-BA im selben Anwendungsgebiet im Jahr 2019 in Summe als beträchtlich erachtet hat (13). Nach Maßgabe der vom IQWiG ermittelten inferenzstatistischen Schwellenwerten sind die Effekte auf die beiden wichtigsten Wirksamkeitseffekte, die „Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um mindestens 50 %, bzw. 75 %“, als erheblich zu bezeichnen.

4.4.2.6.3 Studienendpunkte und Ergebnisse in der Kategorie Lebensqualität

Es wurden mehrere Endpunkte in der Kategorie Lebensqualität erfasst, deren Operationalisierung in Tabelle 4-57 dargestellt wird. In Tabelle 4-58 wird das

Verzerrungspotenzial bewertet, in Tabelle 4-59 und in Tabelle 4-60 die Rücklaufquoten aufgeführt und in Tabelle 4-61 die Ergebnisse zusammengefasst.

Tabelle 4-57: Operationalisierung der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
Studie 2	<p data-bbox="363 443 847 477">Patientenrelevanz und klinische Relevanz</p> <p data-bbox="363 488 1394 544">Der G-BA hat die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität als patientenrelevant eingestuft (15).</p> <p data-bbox="363 555 1394 645">Die EMA schlägt in ihrer Leitlinie vor, dass in pädiatrischen Studien zur Behandlung von Epilepsien altersgerechte Fragebögen zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt werden (39).</p> <p data-bbox="363 656 488 689">Erhebung</p> <p data-bbox="363 701 1394 757">Die Erhebung erfolgte bei Randomisierung zu Visite 3, in der Erhaltungsphase zu Visite 8 sowie zum Studienende zu Visite 12 oder bei frühzeitiger Studienbeendigung.</p> <p data-bbox="363 768 1334 801">Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL 4.0. Generic Core) Parent Report Scale</p> <p data-bbox="363 813 1394 1104">Das Instrument PedsQL erfasst die allgemeine, generische gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern. Die generische Skala des PedsQL 4.0 beinhaltet 23 Items zur Beurteilung der vier multidimensionalen Subskalen körperliche Funktion (8 Items), emotionale Funktion (5 Items), soziale Funktion (5 Items) und schulische Funktion (5 Items; der Parent Report for Toddlers enthält hier nur 3 Items). Die Bewertung erfolgte auf einer 5-Punkte-Likert-Skala (0 = niemals bis 4 = fast immer). Die Werte wurden linear auf eine Skala von 0-100 transformiert (0 = 100, 1 = 75, 2 = 50, 3 = 25, 4 = 0). Es kamen altersgerechte Fragebögen für die Kategorien 2-4 Jahre (Parent Report for Toddlers mit 21 Items), 5-7 Jahre, 8-12 Jahre und 13-18 Jahre (jeweils 23 Items) zur Anwendung. Für alle Fragebogenversionen wurden die Elternfragebögen verwendet, weil die Patienten selbst nicht in der Lage waren, den Fragebogen auszufüllen.</p> <p data-bbox="363 1115 1394 1328">Es werden drei Scores gebildet: Psychosoziale Gesundheit aus den Items zu emotionaler, sozialer und schulischer Funktion, körperliche Gesundheit identisch mit der körperlichen Funktion und der Gesamtscore aus der Summe aller Items. Ein höherer Gesamtscore weist auf eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität hin. Sofern mehr als 50 % der Items einer Dimension nicht bewertet wurden, erfolgte keine Berechnung der Skalenwerte. Lagen mehr als 50 % bewertete Items vor, erfolgte eine Imputation des Mittelwerts der bewerteten Items einer Skala.</p> <p data-bbox="363 1339 1394 1395">Als klinische Relevanzschwelle (MCID) wird in der Literatur ein Wert von 4,5 für den Gesamtwert des Elternfragebogens angegeben (48).</p> <p data-bbox="363 1406 1394 1529">Insgesamt handelt es sich bei dem generischen Erhebungsinstrument PedsQL 4.0. Generic Core Scale um ein gut untersuchtes Instrument zur Messung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen mit chronischen Erkrankungen mit ausreichender Testgüte der Kinder- als auch der Elternfragebögen (48–50).</p> <p data-bbox="363 1541 1394 1597">Der G-BA erachtet den Einsatz des PedsQL im vorliegenden Anwendungsgebiet als angemessen (15).</p> <p data-bbox="363 1608 991 1641">Quality of Life in Childhood Epilepsy Scale (QOLCE)</p> <p data-bbox="363 1653 1394 1944">Bei QOLCE handelt es sich um ein krankheitsspezifisches Instrument zur Einschätzung, wie sich die Epilepsie auf die Alltagsfunktionen bei Kindern mit refraktärer Epilepsie ab 4 Jahren in verschiedenen Lebensbereichen auswirkt (51). Eingesetzt wurde QOLCE-76, ein aus 76 Items bestehender Fragebogen, der von Eltern/Betreuer ausgefüllt wird. Die Response wird über eine 5-Punkt-Likert-Skala gemessen. Kategorien, die über 16 Subskalen abgefragt werden, sind: Körperliche Einschränkungen (10 Items) und Energie/Fatigue (2 Items); Depression (4 Items), Angst (6 Items), Kontrolle/Hilflosigkeit (4 Items), Selbstvertrauen (5 Items); Kognition mit Aufmerksamkeit/Konzentration (5 Items), Erinnerungsvermögen (6 Items), Sprache (8 Items), Sonstige kognitive Eigenschaften (3 Items); Soziale Interaktionen (3 Items), Soziale Aktivitäten (3 Items), Stigma (1 Item); Verhalten (15 Items), Allgemeine Gesundheit (1 Item) und</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Lebensqualität (1 Item). Je höher die Skalenwerte und der Gesamtwert sind, desto höher ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität.</p> <p>Aus allen Kategorien werden für die Subskalen die Summen berechnet. Hierfür wurden die Einzelwertungen zunächst umgekehrt kodiert, so dass 5 Punkte die bestmögliche und 1 Punkt die schlechteste Antwort kodieren. Diese Werte werden linear auf eine Skala von 0-100 transformiert (1 = 0, 2 = 25, 3 = 50, 4 = 75, 5 = 100). Für jede Subskala werden die Mittelwerte berechnet und aus diesen ein Gesamtwert (Lebensqualität gesamt) gebildet.</p> <p>Für die Reliabilität wurden Cronbach's α-Werte für die Skalen von 0,72-0,93 und von 0,93 für den Gesamtwert ermittelt. Konstrukt-Validität und diskriminante Validität wurden ebenso nachgewiesen wie die Sensitivität des Elternfragebogens in Bezug auf verschiedene refraktäre Epilepsieformen, die Medikation und den Schweregrad der konvulsiven Anfälle (51).</p> <p>Der G-BA hat den Einsatz des QOLCE im vorliegenden Anwendungsgebiet akzeptiert (16).</p> <p>Die kognitiven Funktionen wurden mit der Kategorie Kognition von BRIEF/BRIEF-P und QOLCE beurteilt.</p>
Studie 1	Die Endpunkte sowie deren Operationalisierung entsprechen der von Studie 2.

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PedsQL						
Studie 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
QOLCE						
Studie 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Für beide Endpunkte lag jeweils in Studie 2 und in Studie 1 eine Verblindung der Endpunkterheber vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität als niedrig eingeschätzt (Tabelle 4-58).

4.4.2.6.3.1 Endpunkt „Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber dem Baselinewert mittels Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL 4.0. Generic Core) Parent Report Scale“

Rücklaufquoten

Tabelle 4-59: Subskalen-spezifische Rücklaufquoten für den Endpunkt „Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber dem Baselinewert mittels Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL 4.0. Generic Core) Parent Report Scale“

Visite	Studie	Studien- tag	Pat. mit Rücklauf		Pat. mITT-Pop.		Rücklaufquote	
			FFA	Plc	FFA	Plc	FFA	Plc
Subskala Körperliche Funktion								
3	Studie 2	-1 ^a	34	37	43	44	79,1%	84,1%
	Studie 1	-1 ^a	39	38	40	40	97,5%	95,0%
8	Studie 2	50	35	37	43	44	81,4%	84,1%
	Studie 1	43	35	30	40	40	87,5%	75,0%
12	Studie 2	106 ^b	39	43	43	44	90,7%	97,7%
	Studie 1	99 ^b	37	35	40	40	92,5%	87,5%
Subskala Emotionale Funktion								
3	Studie 2	-1 ^a	34	37	43	44	79,1%	84,1%
	Studie 1	-1 ^a	39	38	40	40	97,5%	95,0%
8	Studie 2	50	35	37	43	44	81,4%	84,1%
	Studie 1	43	35	30	40	40	87,5%	75,0%
12	Studie 2	106 ^b	39	43	43	44	90,7%	97,7%
	Studie 1	99 ^b	37	35	40	40	92,5%	87,5%
Subskala Soziale Funktion								
3	Studie 2	-1 ^a	34	37	43	44	79,1%	84,1%
	Studie 1	-1 ^a	39	38	40	40	97,5%	95,0%
8	Studie 2	50	35	37	43	44	81,4%	84,1%
	Studie 1	43	35	30	40	40	87,5%	75,0%
12	Studie 2	106 ^b	39	43	43	44	90,7%	97,7%
	Studie 1	99 ^b	37	35	40	40	92,5%	87,5%
Subskala Schulische Funktion								
3	Studie 2	-1 ^a	30	35	43	44	69,8%	79,5%
	Studie 1	-1 ^a	32	28	40	40	80,0%	70,0%
8	Studie 2	50	28	33	43	44	65,1%	75,0%
	Studie 1	43	29	22	40	40	72,5%	55,0%
12	Studie 2	106 ^b	31	37	43	44	72,1%	84,1%
	Studie 1	99 ^b	31	26	40	40	77,5%	65,0%
a: Baselinewert (Randomisierung) b: Behandlungsende (wie geplant oder wegen Therapieabbruch) Die Unterschiede in den Studientagen zu Visiten 8 und 12 resultieren aus den unterschiedlich langen Titrationsphasen in den beiden Studien. Abkürzungen: FFA: Fenfluramin; mITT-Pop.: mITT-Population; Plc: Placebo; Pat.: Patienten Quellen: Studie 1 (52): eigene Berechnungen Tab. 1A; Studie 2 (53): eigene Berechnungen Tab. 1A								

Die Rücklaufquoten zu den Subskalen Körperliche Funktion, Emotionale Funktion und Soziale Funktion waren identisch und betragen zu jedem Zeitpunkt mehr als 70 %. Verglichen damit waren die Rücklaufquoten zur Subskala Schulische Funktion in allen Fällen niedriger als für die anderen Subskalen und lagen im Fenfluramin-Arm der Studie 2 zu den Visiten 3 und 8, sowie im Placebo-Arm der Studie 1 zu den Visiten 8 und 12 unter 70 % (Tabelle 4-59). Die PedsQL-Fragebögen sind einseitig, so dass ausgeschlossen werden kann, dass die Items der Subskala Schulische Funktion übersehen wurden. Der PedsQL-Fragebogen für 2-4-Jährige ist explizit mit der Bemerkung versehen, dass die Subskala Schulische Funktion nur zu bearbeiten ist, wenn das Kind eine (Vor-)Schule oder eine Kindertagesstätte besucht. Es ist sachlogisch anzunehmen, dass Eltern auch älterer Kinder die Subskala Schulische Funktion bewusst nicht bearbeitet haben, wenn die Subskala für ihr Kind nicht zutraf. Die tabellarische Darstellung der Differenzen zwischen der Anzahl von Patienten mit Antworten zur PedsQL-Subskala Schulische Funktion und zu allen anderen PedsQL-Subskalen zeigt, dass die Anzahl der betreffenden Kinder in den jeweiligen Studienarmen vergleichbar war (Tabelle 4-60).

Tabelle 4-60: Differenz zwischen der Anzahl von Patienten mit Antworten zur PedsQL-Subskala Schulische Funktion und zu allen anderen PedsQL-Subskalen

Visite	Studie 2		Studie 1	
	FFA	Plc	FFA	Plc
3	-4	-2	-7	-10
8	-7	-4	-6	-8
12	-8	-6	-6	-9

Abkürzungen: FFA: Fenfluramin; Plc: Placebo

Daher wird die konservative Annahme getroffen, dass die mITT-Populationen als Bezugsgrößen für die Rücklaufquote für die Subskala Schulische Funktion um die Minimaldifferenzen aus Tabelle 4-61 korrigiert werden müssten. So ergäben sich für den Fenfluramin-Arm der Studie 2 zu Visite 3 eine Rücklaufquote von 76,9 % (30/39), zu Visite 8 von 71,2 % (28/39). Für den Placebo-Arm in Studie 1 betrüge die Rücklaufquote zu Visite 8 68,8 % (22/32), zu Visite 12 81,3 % (26/32). Damit würde lediglich die Rücklaufquote zu Visite 8 im Placebo-Arm von Studie 1 das Quorum nicht ganz erfüllen.

Ergebnisse

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Analysen des Endpunkts „Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber dem Baselinewert mittels Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL 4.0. Generic Core) Parent Report Scale“

PedsQL-Subskala Studie	Fenfluramin			Placebo			Fenfluramin vs. Placebo
	N	MW BL (SD)	MWD EoT (SD)	N	MW BL (SD)	MWD EoT (SD)	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Körperliche Funktion Studie 2	30	46,0 (20,65)	3,18 (19,44)	36	43,3 (27,87)	1,56 (23,08)	-1,88 [-11,46; 7,69] 0,695 -0,07 [-0,56; 0,41]
Körperliche Funktion Studie 1	35	40,6 (26,72)	6,84 (20,20)	32	35,4 (24,01)	0,25 (15,58)	-8,18 [-17,77; 1,40] 0,093 -0,36 [-0,84; 0,13]

PedsQL-Subskala Studie	Fenfluramin			Placebo			Fenfluramin vs. Placebo
	N	MW BL (SD)	MWD EoT (SD)	N	MW BL (SD)	MWD EoT (SD)	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Emotionale Funktion Studie 2	30	68,5 (16,45)	0,17 (14,17)	36	68,9 (15,90)	-1,11 (13,58)	-1,31 [-7,48; 4,86] 0,672 -0,09 [-0,58; 0,39]
Emotionale Funktion Studie 1	35	66,4 (17,62)	3,00 (12,44)	32	63,7 (20,62)	2,03 (22,93)	-1,17 [-7,91; 5,57] 0,731 -0,05 [-0,53; 0,43]
Soziale Funktion Studie 2	30	52,4 (19,16)	-6,17 (21,12)	36	47,8 (21,97)	-0,14 (25,06)	2,76 [-6,03; 11,56] 0,532 0,26 [-0,23; 0,74]
Soziale Funktion Studie 1	35	48,5 (21,74)	-1,57 (21,92)	32	48,0 (19,61)	-6,72 (18,47)	-5,02 [-12,90; 2,87] 0,209 -0,25 [-0,73; 0,23]
Schulische Funktion Studie 2	24	45,9 (16,88)	2,50 (22,01)	32	42,0 (12,45)	-3,59 (21,02)	-10,07 [-19,76; -0,38] 0,042 -0,28 [-0,81; 0,25]
Schulische Funktion Studie 1	28	39,7 (19,57)	13,69 (18,34)	23	40,1 (20,33)	-7,83 (18,02)	-21,10 [-30,05; -12,15] < 0,001 -1,16 [-1,76; -0,56]
Körperliche Gesundheit Studie 2	30	46,0 (20,65)	3,18 (19,44)	36	43,3 (27,87)	1,56 (23,08)	-1,88 [-11,46; 7,69] 0,695 -0,07 [-0,56; 0,41]
Körperliche Gesundheit Studie 1	35	40,6 (26,72)	6,84 (20,20)	32	35,4 (24,01)	0,25 (15,58)	-8,18 [-17,77; 1,40] 0,093 -0,36 [-0,84; 0,13]
Psychosoziale Gesundheit Studie 2	30	56,4 (11,18)	-2,26 (13,47)	36	53,8 (12,26)	-1,26 (13,07)	-0,56 [-6,50; 5,38] 0,851 0,07 [-0,41; 0,56]
Psychosoziale Gesundheit Studie 1	35	53,2 (16,99)	3,58 (13,74)	32	52,0 (15,96)	-3,32 (13,12)	-6,89 [-12,39; -1,39] 0,015 -0,51 [-0,99; -0,02]
Gesamtscore Studie 2	27	52,5 (12,07)	-0,53 (14,97)	31	50,2 (16,62)	1,60 (16,40)	-1,17 [-7,05; 4,70] 0,691 -0,03 [-0,51; 0,46]
Gesamtscore Studie 1	35	48,7 (18,12)	4,70 (14,44)	32	45,6 (17,07)	-2,04 (10,36)	-7,58 [-13,44; -1,72] 0,012 -0,53 [-1,01; -0,04]

a: Lineares Modell mit wiederholten Messungen: Änderung zur Visite 12 (EoT) als Funktion von Behandlung, Baselinewert und der Interaktion Behandlung nach Visite. Eine negative LS-MWD oder eine negative SMD bedeuten einen Vorteil für Fenfluramin.
Fett gedruckt sind die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen relevanten Ergebnisse.
Abkürzungen: BL: Baseline; CSR: Clinical Study Report; EoT: Ende der Behandlung (wie geplant oder Studienabbruch); KI: Konfidenzintervall; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung
Quelle: CSR Studie 1 (23), Tab. 14.2.12.1; CSR Studie 2 (24), Tab. 14.2.12.1b; Studie 1 (52): eigene Berechnungen Tab. 1B, 1C, 1D; Studie 2 (53): eigene Berechnungen Tab. 1B, 1C, 1D

Studienübergreifend zeigten sich positive Effekte von Fenfluramin in 10 von 12 PedsQL-Subskalen, bzw. Scores (die Subskala Körperliche Funktion ist mit dem Score Körperliche Gesundheit identisch). Statistisch signifikante positive Effekte von Fenfluramin wurden in Studie 2 für die Subskala Schulische Funktion (LS-MWD -10,07, 95 %-KI [-19,76; -0,38], p = 0,042), in Studie 1 für die Subskala Schulische Funktion (LS-MWD -21,10, 95 %-KI

[-30,05; -12,15], $p < 0,001$), für den Score Psychosoziale Gesundheit (LS-MWD -6,89, 95 %-KI [-12,39; -1,39], $p = 0,015$) und für den Gesamtscore (LS-MWD -7,58, 95 %-KI [-13,44; -1,72], $p = 0,012$) nachgewiesen (Tabelle 4-61). In allen diesen Fällen war die Effektstärke größer als die publizierte MCID von 4,5 (48).

Heterogenitätstests und Meta-Analysen

Die gemeinsamen Schätzer der Scores Körperliche Gesundheit (Abbildung 16) und Psychosoziale Gesundheit (Abbildung 17) sowie des Gesamtscores (Abbildung 18) zeigen einen fast identischen numerischen, aber nicht statistisch signifikanten Vorteil von Fenfluramin (Körperliche Gesundheit: SMD = 0,22, 95 %-KI [-0,13; 0,56], $p = 0,21$; Psychosoziale Gesundheit: SMD = 0,21, 95 %-KI [-0,13; 0,56], $p = 0,22$; Gesamtscore: SMD = 0,22, 95 %-KI [-0,14; 0,57], $p = 0,23$).

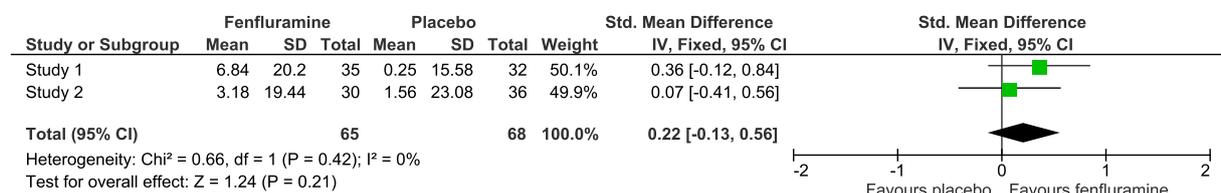


Abbildung 16: Meta-Analyse des Endpunkts „Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber dem Baselinewert mittels PedsQL – Score Körperliche Gesundheit“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo

Quelle: (43), Figure 14

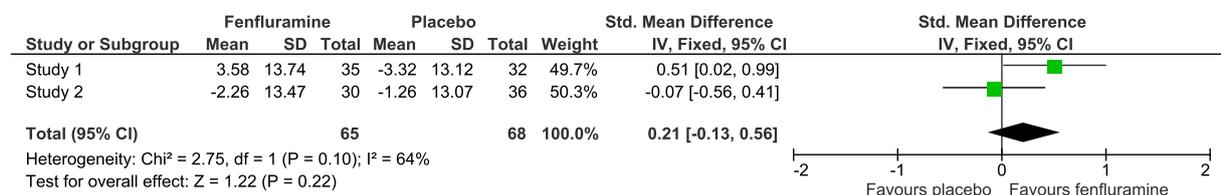


Abbildung 17: Meta-Analyse des Endpunkts „Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber dem Baselinewert mittels PedsQL – Score Psychosoziale Gesundheit“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo

Quelle: (43), Figure 15

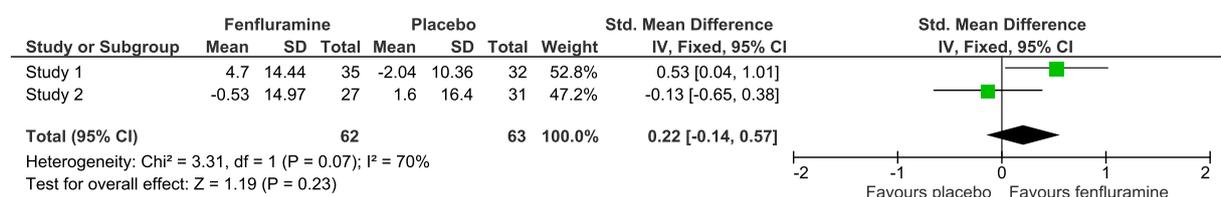


Abbildung 18: Meta-Analyse des Endpunkts „Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber dem Baselinewert mittels PedsQL – Gesamtscore“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo

Quelle: (43), Figure 16

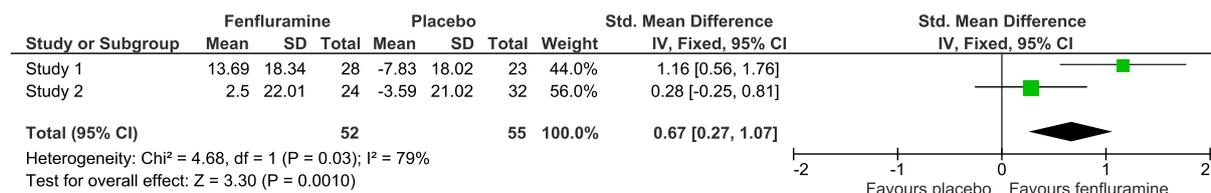


Abbildung 19: Heterogenitätstest für den Endpunkt „Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber dem Baselinewert mittels PedsQL – Subskala Schulische Funktion“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo

Quelle: (43), Figure 17

Die SMD in der gepoolten Analyse für die Subskala Schulische Funktion liegt außerhalb des Irrelevanzbereichs. Allerdings gibt es einen Beleg für eine substantielle Heterogenität (Heterogenitätstest $p = 0,03$, $I^2 = 79\%$) (Abbildung 19).

Da es sich um einen gleichgerichteten Effekt handelt, wird der statistisch signifikante, positive Effekt von Fenfluramin auf die Schulische Funktion als Hinweis auf einen mindestens geringen Zusatznutzen in der Kategorie Lebensqualität gewertet.

4.4.2.6.3.2 Endpunkt „Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Epilepsie im Kindesalter gegenüber dem Baselinewert mittels Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE)“

Rücklaufquoten

Tabelle 4-62: Subskalen-spezifische Rücklaufquoten für den Endpunkt „Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Epilepsie im Kindesalter gegenüber dem Baselinewert mittels Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE)“ (Studie 2 und Studie 1)

Visite	Studie	Studien- tag	Pat. mit Rücklauf		Pat. mITT-Pop.		Rücklaufquote	
			FFA	Plc	FFA	Plc	FFA	Plc
Subskala Körperliche Einschränkungen								
3	Studie 2	-1 ^a	24	29	43	44	55,8%	65,9%
	Studie 1	-1 ^a	31	30	40	40	77,5%	75,0%
12	Studie 2	106 ^b	28	32	43	44	65,1%	72,7%
	Studie 1	99 ^b	30	27	40	40	75,0%	67,5%
Subskala Energie/Fatigue								
3	Studie 2	-1 ^a	24	27	43	44	55,8%	61,4%
	Studie 1	-1 ^a	31	28	40	40	77,5%	70,0%
12	Studie 2	106 ^b	28	32	43	44	65,1%	72,7%
	Studie 1	99 ^b	30	27	40	40	75,0%	67,5%
Subskala Depression								
3	Studie 2	-1 ^a	24	29	43	44	55,8%	65,9%
	Studie 1	-1 ^a	30	30	40	40	75,0%	75,0%
12	Studie 2	106 ^b	27	32	43	44	62,8%	72,7%
	Studie 1	99 ^b	30	24	40	40	75,0%	60,0%

Visite	Studie	Studien- tag	Pat. mit Rücklauf		Pat. mITT-Pop.		Rücklaufquote	
			FFA	Plc	FFA	Plc	FFA	Plc
Subskala Angst								
3	Studie 2	-1 ^a	23	28	43	44	53,5%	63,6%
	Studie 1	-1 ^a	30	28	40	40	75,0%	70,0%
12	Studie 2	106 ^b	27	33	43	44	62,8%	75,0%
	Studie 1	99 ^b	29	25	40	40	72,5%	62,5%
Subskala Kontrolle/Hilflosigkeit								
3	Studie 2	-1 ^a	24	25	43	44	55,8%	56,8%
	Studie 1	-1 ^a	29	27	40	40	72,5%	67,5%
12	Studie 2	106 ^b	27	28	43	44	62,8%	63,6%
	Studie 1	99 ^b	30	22	40	40	75,0%	55,0%
Subskala Selbstvertrauen								
3	Studie 2	-1 ^a	22	24	43	44	51,2%	54,5%
	Studie 1	-1 ^a	28	28	40	40	70,0%	70,0%
12	Studie 2	106 ^b	27	28	43	44	62,8%	63,6%
	Studie 1	99 ^b	27	24	40	40	67,5%	60,0%
Subskala Kognition mit Aufmerksamkeit/Konzentration								
3	Studie 2	-1 ^a	24	26	43	44	55,8%	59,1%
	Studie 1	-1 ^a	30	29	40	40	75,0%	72,5%
12	Studie 2	106 ^b	28	29	43	44	65,1%	65,9%
	Studie 1	99 ^b	29	26	40	40	72,5%	65,0%
Subskala Erinnerungsvermögen								
3	Studie 2	-1 ^a	22	23	43	44	51,2%	52,3%
	Studie 1	-1 ^a	27	26	40	40	67,5%	65,0%
12	Studie 2	106 ^b	26	27	43	44	60,5%	61,4%
	Studie 1	99 ^b	27	20	40	40	67,5%	50,0%
Subskala Sprache								
3	Studie 2	-1 ^a	24	27	43	44	55,8%	61,4%
	Studie 1	-1 ^a	29	29	40	40	72,5%	72,5%
12	Studie 2	106 ^b	28	30	43	44	65,1%	68,2%
	Studie 1	99 ^b	28	25	40	40	70,0%	62,5%
Subskala Sonstige kognitive Eigenschaften								
3	Studie 2	-1 ^a	24	26	43	44	55,8%	59,1%
	Studie 1	-1 ^a	28	30	40	40	70,0%	75,0%
12	Studie 2	106 ^b	28	29	43	44	65,1%	65,9%
	Studie 1	99 ^b	29	24	40	40	72,5%	60,0%
Subskala Soziale Interaktionen								
3	Studie 2	-1 ^a	24	29	43	44	55,8%	65,9%
	Studie 1	-1 ^a	27	29	40	40	67,5%	72,5%
12	Studie 2	106 ^b	28	30	43	44	65,1%	68,2%
	Studie 1	99 ^b	26	24	40	40	65,0%	60,0%
Subskala Soziale Aktivitäten								

Visite	Studie	Studien- tag	Pat. mit Rücklauf		Pat. mITT-Pop.		Rücklaufquote	
			FFA	Plc	FFA	Plc	FFA	Plc
3	Studie 2	-1 ^a	24	29	43	44	55,8%	65,9%
	Studie 1	-1 ^a	31	30	40	40	77,5%	75,0%
12	Studie 2	106 ^b	28	33	43	44	65,1%	75,0%
	Studie 1	99 ^b	30	27	40	40	75,0%	67,5%
Subskala Stigma								
3	Studie 2	-1 ^a	22	25	43	44	51,2%	56,8%
	Studie 1	-1 ^a	25	25	40	40	62,5%	62,5%
12	Studie 2	106 ^b	25	30	43	44	58,1%	68,2%
	Studie 1	99 ^b	24	24	40	40	60,0%	60,0%
Subskala Verhalten								
3	Studie 2	-1 ^a	24	29	43	44	55,8%	65,9%
	Studie 1	-1 ^a	30	30	40	40	75,0%	75,0%
12	Studie 2	106 ^b	28	33	43	44	65,1%	75,0%
	Studie 1	99 ^b	30	27	40	40	75,0%	67,5%
Subskala Allgemeine Gesundheit								
3	Studie 2	-1 ^a	24	29	43	44	55,8%	65,9%
	Studie 1	-1 ^a	31	30	40	40	77,5%	75,0%
12	Studie 2	106 ^b	28	33	43	44	65,1%	75,0%
	Studie 1	99 ^b	30	27	40	40	75,0%	67,5%
Subskala Lebensqualität								
3	Studie 2	-1 ^a	24	29	43	44	55,8%	65,9%
	Studie 1	-1 ^a	31	30	40	40	77,5%	75,0%
12	Studie 2	106 ^b	28	33	43	44	65,1%	75,0%
	Studie 1	99 ^b	30	27	40	40	75,0%	67,5%
a: Baselinewert (Randomisierung) b: Behandlungsende (wie geplant oder wegen Therapieabbruch) Die Unterschiede in den Studientagen zu Visiten 8 und 12 resultieren aus den unterschiedlich langen Titrationsphasen in den beiden Studien. Abkürzungen: FFA: Fenfluramin; mITT-Pop.: mITT-Population; Plc: Placebo; Pat.: Patienten; Quellen: Studie 1 (52): eigene Berechnungen Tab. 2A; Studie 2 (53): eigene Berechnungen Tab. 2A								

In Studie 2 gab es von weniger als 70 % der eingeschlossenen Patienten Baselinewerte. Im Fenfluramin-Arm dieser Studie wurde in keinem Fall das Quorum einer Rücklaufquote von mindestens 70 % erreicht. Die Rücklaufquoten in Studie 1 waren höher, lagen aber in der Placebo-Gruppe zum Behandlungsende (Visite 12) ebenfalls nie bei mindestens 70 %.

Ergebnisse

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Epilepsie im Kindesalter gegenüber dem Baselinewert mittels Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE)“ in Studie 2 und Studie 1

Domäne Subskala	Fenfluramin			Placebo			Fenfluramin vs. Placebo
	N	MW BL (SD)	MWD EoT (SD)	N	MW BL (SD)	MWD EoT (SD)	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Lebensqualität Gesamtwert							
Lebensqualität gesamt Studie 2	21	44,1 (9,55)	-2,57 (10,24)	28	41,2 (9,07)	-0,02 (8,64)	1,98 [-3,41; 7,36] 0,462 0,27 [-0,30; 0,84]
Lebensqualität gesamt Studie 1	28	38,4 (12,81)	4,82 (10,93)	25	34,6 (10,40)	1,95 (8,90)	-3,78 [-9,60; 2,03] 0,199 -0,28 [-0,82; 0,26]
Körperliche Aktivität							
Körperliche Einschränkungen Studie 2	21	25,1 (18,41)	-3,28 (13,58)	27	22,0 (13,26)	-2,84 (8,90)	0,23 [-5,38; 5,84] 0,934 0,04 [-0,53; 0,61]
Körperliche Einschränkungen Studie 1	28	16,2 (10,60)	2,55 (11,35)	25	15,2 (11,69)	3,85 (15,19)	-2,77 [-8,94; 3,41] 0,375 -0,19 [-0,73; 0,35]
Energie/ Fatigue Studie 2	21	50,0 (14,28)	-4,17 (21,41)	25	46,3 (14,22)	6,00 (14,03)	7,66 [-0,58; 15,91] 0,068 0,56 [-0,03; 1,15]
Energie/ Fatigue Studie 1	28	47,6 (17,51)	2,68 (19,94)	24	43,3 (17,17)	3,65 (18,97)	-0,37 [-11,36; 10,61] 0,946 0,05 [-0,50; 0,59]
Wohlbefinden							
Depression Studie 2	20	77,4 (10,53)	-4,69 (12,57)	27	73,9 (12,24)	-3,24 (8,14)	0,35 [-5,65; 6,36] 0,906 0,14 [-0,44; 0,72]
Depression Studie 1	27	69,1 (16,18)	-2,55 (15,70)	20	63,0 (15,88)	0,57 (11,75)	1,75 [-5,62; 9,12] 0,637 0,22 [-0,35; 0,78]
Angst Studie 2	19	70,8 (12,46)	-4,32 (12,75)	27	63,5 (20,59)	-2,13 (15,49)	-1,59 [-8,93; 5,74] 0,662 0,15 [-0,44; 0,74]
Angst Studie 1	27	62,7 (17,08)	7,92 (17,14)	23	66,5 (17,16)	-0,47 (18,47)	-4,07 [-12,50; 4,35] 0,338 -0,46 [-1,03; 0,10]
Kontrolle/ Hilflosigkeit Studie 2	20	65,1 (13,84)	-7,08 (18,09)	19	54,7 (14,20)	8,55 (17,12)	11,94 [2,29; 21,60] 0,017 0,87 [0,21; 1,53]
Kontrolle/ Hilflosigkeit Studie 1	26	54,0 (20,84)	7,05 (20,50)	20	53,6 (17,98)	1,67 (17,39)	-5,69 [-14,70; 3,32] 0,211 -0,28 [-0,86; 0,31]
Selbstwertgefühl Studie 2	19	75,0 (11,83)	-6,51 (12,13)	22	65,5 (13,82)	0,13 (15,99)	3,41 [-5,72; 12,53] 0,453 0,45 [-0,17; 1,08]
Selbstwertgefühl Studie 1	24	61,3 (18,89)	2,01 (20,47)	22	66,9 (20,24)	-0,63 16,74	2,41 [-8,53; 13,34] 0,661 -0,14 [-0,72; 0,44]

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

Domäne Subskala	Fenfluramin			Placebo			Fenfluramin vs. Placebo
	N	MW BL (SD)	MWD EoT (SD)	N	MW BL (SD)	MWD EoT (SD)	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Kognition							
Aufmerksamkeit/ Konzentration Studie 2	21	28,9 (20,23)	-4,42 (24,25)	24	23,3 (19,00)	1,08 (17,27)	3,23 [-6,41; 12,87] 0,501 0,26 [-0,33; 0,85]
Aufmerksamkeit/ Konzentration Studie 1	26	24,3 (17,61)	7,45 (15,10)	23	23,1 (18,58)	5,34 23,28	-3,07 [-13,15; 7,02] 0,546 -0,11 [-0,67; 0,45]
Gedächtnis Studie 2	19	52,6 (25,44)	-2,48 (19,92)	20	42,2 (23,67)	-0,27 (21,28)	-0,73 [-14,28; 12,82] 0,913 0,10 [-0,52; 0,73]
Gedächtnis Studie 1	23	45,2 (26,33)	-4,66 (19,65)	18	37,5 (21,20)	5,79 (19,05)	4,78 [-6,92; 16,48] 0,417 0,53 [-0,10; 1,16]
Sprache Studie 2	21	33,6 (20,23)	-7,33 (15,40)	25	25,9 (19,58)	-1,94 (20,49)	1,72 [-7,96; 11,39] 0,721 0,29 [-0,30; 0,87]
Sprache Studie 1	25	26,5 (17,14)	2,64 (16,45)	23	24,3 (21,13)	-3,24 (18,33)	-7,48 [-16,48; 1,52] 0,102 -0,33 [-0,90; 0,24]
Andere kognitive Fähigkeiten Studie 2	21	24,0 (18,97)	-3,97 (20,39)	24	22,3 (20,10)	-3,30 (17,59)	0,03 [-9,87; 9,93] 0,995 0,03 [-0,55; 0,62]
Andere kognitive Fähigkeiten Studie 1	25	28,6 (26,49)	1,67 (28,21)	22	18,6 (22,52)	4,73 (29,08)	-3,56 [-14,88; 7,76] 0,532 0,11 [-0,47; 0,68]
Soziale Aktivitäten							
Soziale Interaktionen Studie 2	21	31,6 (23,05)	3,97 (30,46)	26	38,2 (29,72)	-7,69 (27,68)	-4,95 [-20,22; 10,33] 0,516 -0,40 [-0,98; 0,19]
Soziale Interaktionen Studie 1	21	29,3 (25,20)	2,38 (36,91)	22	14,8 (23,74)	4,73 (19,81)	-7,89 [-23,88; 8,11] 0,328 0,08 [-0,52; 0,68]
Soziale Aktivitäten Studie 2	21	20,1 (16,83)	0,79 (18,43)	28	18,8 (18,39)	1,34 (18,81)	1,02 [-10,45; 12,50] 0,858 0,03 [-0,54; 0,60]
Soziale Aktivitäten Studie 1	28	16,3 (19,44)	13,69 (31,73)	25	6,9 (13,33)	5,17 (11,49)	-14,52 [-27,79; -1,25] 0,033 -0,34 [-0,89; 0,20]
Stigma Studie 2	17	46,6 (30,17)	0,00 (27,95)	23	50,0 (30,62)	-5,43 (26,06)	-3,06 [-19,53; 13,42] 0,708 -0,20 [-0,83; 0,43]
Stigma Studie 1	19	36,0 (28,94)	9,21 (20,77)	18	38,0 (31,56)	16,67 (42,01)	6,17 [-14,81; 27,14] 0,557 0,22 [-0,43; 0,87]
Verhalten							
Verhalten Studie 2	21	51,1 (13,16)	1,54 (10,84)	28	48,5 (14,36)	-3,01 (14,86)	-4,99 [-11,70; 1,73] 0,141 -0,34 [-0,91; 0,23]
Verhalten Studie 1	27	48,3 (16,93)	0,03 (11,30)	25	45,5 (14,42)	-1,00 (16,30)	-2,18 [-9,57; 5,20] 0,558 -0,07 [-0,62; 0,47]

Domäne Subskala	Fenfluramin			Placebo			Fenfluramin vs. Placebo
	N	MW BL (SD)	MWD EoT (SD)	N	MW BL (SD)	MWD EoT (SD)	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Allgemeine Gesundheit							
Allgemeine Gesundheit Studie 2	21	19,8 (23,29)	10,71 (30,18)	28	28,4 (23,83)	8,04 (30,47)	5,92 [-9,20; 21,03] 0,433 -0,09 [-0,65; 0,48]
Allgemeine Gesundheit Studie 1	28	26,6 (25,77)	16,96 (27,26)	25	18,3 (25,37)	-1,00 (21,02)	-19,03 [-32,63; -5,43] 0,007 -0,72 [-1,28; -0,17]
Lebensqualität							
Lebensqualität Studie 2	21	40,6 (17,77)	-1,19 (18,50)	28	39,7 (20,61)	-1,79 (23,50)	0,21 [-11,87; 12,30] 0,462 -0,03 [-0,59; 0,54]
Lebensqualität Studie 1	28	36,3 (24,87)	8,93 (28,23)	25	28,3 (25,20)	1,00 (21,02)	-9,97 [-22,55; 2,62] 0,119 -0,31 [-0,85; 0,23]
<p>a: Lineares Modell mit wiederholten Messungen: Änderung zur Visite 12 (EoT) als Funktion von Behandlung, Baselinewert und der Interaktion Behandlung nach Visite. Eine negative LS-MWD bedeutet einen Vorteil für Fenfluramin.</p> <p>Abkürzungen: CSR: Clinical Study Report; EoT: Ende der Behandlung; KI: Konfidenzintervall; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung</p> <p>Quellen: CSR Studie 1 (23), Tab. 14.2.11.1; CSR Studie 2 (24), Tab. 14.2.11.1b; Studie 1 (52): eigene Berechnungen Tab. 2B, 2C, 2D; Studie 2 (53): eigene Berechnungen Tab. 2B, 2C, 2D</p>							

Wegen der zu geringen Rücklaufquoten lassen sich von den Ergebnissen zum Endpunkt „Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Epilepsie im Kindesalter gegenüber dem Baselinewert mittels QOLCE“ keine belastbaren Aussagen zum Zusatznutzen von Fenfluramin ableiten. Die daher mit großer Unsicherheit behafteten Ergebnisse lassen aber die begründete Vermutung zu, dass Fenfluramin im vorliegenden Anwendungsgebiet im Vergleich zu Placebo gemäß dem QOLCE weder relevante Vor- noch Nachteile hat.

Zusammenfassende Aussagen zum Zusatznutzen in der Kategorie Lebensqualität

Tabelle 4-56 zeigt eine Zusammenstellung aller für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Fenfluramin relevanten Aussagen zu Endpunkten der Kategorie Lebensqualität.

Tabelle 4-64: Relevante, Endpunkt-bezogene Aussagen zum Zusatznutzen von Fenfluramin im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Kategorie Lebensqualität

Kategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
PedsQL – Schulische Funktion (4.4.2.6.3.1)			
Studie 2	SMD: 0,28 [-0,25; 0,81] p = 0,30 ^a	Geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt	↔
Studie 1	SMD: 1,16 [0,56; 1,76] p < 0,001 ^a	Hinweis auf einen mindestens geringen Zusatznutzen	↑↑

Kategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
<p>a: p-Werte unter den SMD-Angaben beziehen sich auf die mit RevMan Version 5.4 berechneten z-Scores und nicht auf die originären Effektschätzer</p> <p>Fett gedruckt sind jeweils die Endpunkt-bezogenen Bewertungen, auf die sich die Gesamtaussage zum Zusatznutzen stützt.</p> <p>Statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑)</p> <p>Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔)</p> <p>Abkürzungen: HetT: Heterogenitätstest; I²: Inkonsistenzmaß; KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz</p>			

4.4.2.6.4 Studienendpunkte/-parameter und Ergebnisse in der Kategorie Sicherheit

In der Kategorie Sicherheit wurden neben der Mortalität mehrere Parameter und Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen, exekutiven und kognitiven Funktionen sowie das Auftreten von Suizidalität erfasst.

4.4.2.6.4.1 Mortalität

Jeder im Studienverlauf aufgetretene Todesfall war unter Angabe des Studientags und der Todesursache sowie der Einschätzung des Prüfarztes zu dokumentieren, ob der Todesfall mit der Studienmedikation assoziiert war. Die Patientenrelevanz der Gesamtmortalität ergibt sich unmittelbar aus dem 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerFO des G-BA (9).

In keiner der beiden pivotalen Studien Studie 2 und Studie 1 wurde ein Todesfall beobachtet.

4.4.2.6.4.2 Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (UE), schwerwiegender UE, Abbrüche wegen UE, UE von besonderem Interesse (AESI)

Wesentliche Bestandteile der Sicherheitsanalyse waren die Beobachtung und Dokumentation der Art und Häufigkeit von UE, schwerwiegenden UE (SUE), Abbrüchen wegen UE und UE von besonderem Interesse (AESI). Die Patientenrelevanz unerwünschter Ereignisse ergibt sich unmittelbar aus dem 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerFO des G-BA (9). In Tabelle 4-65 wird die Operationalisierung dieser Endpunkte beschrieben. In Tabelle 4-66 wird das Verzerrungspotenzial bewertet und in Tabelle 4-67 die Gesamtraten zusammengefasst.

Tabelle 4-65: Operationalisierung der Sicherheitsparameter „Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE), Therapieabbrüche wegen UE und UE von besonderem Interesse (AESI)“

Studie	Operationalisierung
Studie 2	<p>Patientenrelevanz und klinische Relevanz</p> <p>Die Patientenrelevanz unerwünschter Ereignisse ergibt sich unmittelbar aus dem 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerFO des G-BA (9).</p> <p>Die Sicherheitsanalyse entspricht den Empfehlungen der Leitlinie der EMA (39).</p> <p>Erhebung</p> <p>Der Beobachtungszeitraum für unerwünschte Ereignisse erstreckte sich vom Zeitpunkt der informierten Einverständniserklärung des Patienten bis zum Ende der Titrations-/Übergangszeit (Visite 13). Bei Patienten, die an der offenen Langzeit-Verlängerungsstudie teilnahmen, wurden AESI bis zu 6 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation weiter beobachtet. Alle</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Ereignisse wurden bei jeder Visite abgefragt und im eCRF dokumentiert.</p> <p>Erforderte ein UE einen Krankenhausaufenthalt, wurden der Anlass, die Behandlungen und die Dauer dokumentiert.</p> <p>Umgang mit fehlenden Daten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fehlende Datumsangaben zu unerwünschten Ereignissen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Der Ausdruck „Fehlendes Datum“ bedeutet, dass Datumsangaben komplett fehlen oder unvollständig sind. ○ Fehlende Datumsangaben zum Anfang und Ende von unerwünschten Ereignissen (UE) wurden konservativ imputiert, d.h. mit der längst möglichen Dauer und wenn sie nach Gabe der Studienmedikation auftraten, als behandlungsbezogene UE. • Fehlten Angaben zum Schweregrad von UEs, wurde diese als schwerwiegend klassifiziert. <p>Dokumentation</p> <p>Die Dokumentation von UE, SUE, Abbrüche wegen UE und AESI erfolgte gemäß des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 19.0) unter Verwendung der Systemorganklasse [SOC] und des Preferred Terms [PT].</p> <p>Ein UE konnte jegliches nachteilige und unbeabsichtigte, temporär mit der Anwendung eines Arzneimittels oder einer Studienmedikation assoziierte Anzeichen (einschließlich eines anomalen Laborbefundes), Symptom oder Krankheit sein, unabhängig von einem möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation.</p> <p>Der Schweregrad eines UE wurde vom Prüfarzt wie folgt klassifiziert: leicht; mittelschwer; schwer. Fehlten Angaben zum Schweregrad eines UE, wurde dieses als schwer klassifiziert.</p> <p>Ein möglicher kausaler Zusammenhang des UEs mit der Studienmedikation wurde vom Prüfarzt wie folgt klassifiziert: kein Zusammenhang, im Zusammenhang. Ein UE stand mit Studienmedikation in kausalem Zusammenhang, wenn es in zeitlich angemessenem Abstand nach der Verabreichung der Studienmedikation auftrat und nicht auf eine andere, zeitgleiche Erkrankung oder sonstige Medikationen zurückgeführt werden konnte.</p> <p>Die Dokumentation der UE erfolgte ab dem Zeitpunkt der Einverständniserklärung bis zum Studienende bei jeder klinischen Bewertung und musste vom Prüfarzt auf der entsprechenden Seite des eCRF bevorzugt als Diagnose und als Auflistung von Symptomen dokumentiert werden. Der Prüfarzt musste den Verlauf einer UE bis zur Auflösung oder Stabilisierung verfolgen, auch über das Studienende hinaus. Wenn während der Studienlaufzeit eine bereits bestehende Erkrankung, die zu Studienbeginn nicht dokumentiert wurde, festgestellt wird, sollte diese retrospektiv im Abschnitt „Krankengeschichte“ des eCRF erfasst werden.</p> <p>Als SUE wurde jedes UE gewertet, welches mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tödlich, • lebensbedrohlich, • einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erfordernd, • zu andauernder oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit führend, • eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend, • medizinisch signifikant oder eine Intervention erfordernd, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern. <p>Details zur Klassifikation und Dokumentation des Status epilepticus als UE oder SUE finden sich in Kapitel 4.4.2.6.2.1.4.</p> <p>Die Dokumentation der SUE folgte den Vorgaben des ICH Topic E2A (Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting [1994]) (54). Alle SUEs, die während der Studie auftraten, egal ob ein kausaler Bezug zur Prüfsubstanz bestand oder nicht, mussten unverzüglich per Telefon oder E-Mail innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>des Ereignisses durch den Prüfarzt an den Sponsor oder den Medizinischen Monitor gemeldet werden.</p> <p>Für das unverzügliche Berichten waren mindestens die folgenden Informationen anzugeben:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Identifizierbarer Patient, 2. Vermutetes Medikament, 3. Beschreibung des Ereignisses, 4. Identifizierbare Berichtsquelle <p>Zusätzlich musste der Prüfarzt folgende Aufgaben erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bericht aller SUE an das relevante IRB/IEC (Institutionelle Prüfungskommission/ Unabhängige Ethikkommission) innerhalb des vereinbarten Zeitrahmens, 2. Einreichen von Folgeberichten bis zum Auflösen oder Stabilisieren des SUE an den Sponsor und den Medizinischen Monitor, 3. Sicherstellen der korrekten Dokumentation im eCRF. <p>Jegliches SUE, das 15 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder der letzten Visite auftrat, musste unverzüglich per Telefon oder E-Mail innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden des Ereignisses durch den Prüfarzt an den Sponsor und den Medizinischen Monitor gemeldet werden.</p> <p>Patienten mit Therapieabbruch wegen UE</p> <p>Für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE wurden alle Therapieabbrüche der Studienmedikation erfasst, die aufgrund eines UE erfolgten.</p> <p>Patienten mit UE von besonderem Interesse (AESI)</p> <p>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) wurden in Übereinstimmung mit ICH E2F (55) definiert. Sie wurden pro Behandlungsgruppe und für jeden individuellen Patienten nach Systemorganklasse [SOC] und Preferred Term [PT] dokumentiert. Sie stammten aus den Klassen endokrine/Stoffwechsel-Erkrankungen (erhöhter Prolaktinspiegel ≥ 2 x über der oberen Grenze des Normalen (ULN); Hypoglykämie-Serumblutzucker mehr als 20 % unter dem Glukosespiegel an Tag -1 oder mehr als 10 % unter der unteren Grenze des Normalen (LLN) (Referenzbereich 60-140 mg/dl) und neuropsychiatrische Erkrankungen (Selbstmordgedanken, -vorstellungen oder -gesten).</p> <p>Zusätzlich wurden alle ECHO-Befunde von einem zentralen Auswerter von BioMedical Systems, Inc. und falls erforderlich in Absprache mit dem IPCAB (Internationales pädiatrisches Kardiologie-Advisory Board) bewertet. Befunde im Zusammenhang mit pulmonaler Hypertonie oder Herzklappenerkrankung an einer der vier Klappen (Aorten-, Mitralklappen, Pulmonalklappen, Trikuspidalklappen) wurden dem Prüfarzt als normal, minimal (Trace), mild, mittelschwer oder schwer mitgeteilt. Hatte das ECHO-Ergebnis seit der letzten Auswertung an Schwere zugenommen, wurden zusätzliche Überwachungsmaßnahmen ergriffen.</p>
Studie 1	<p>Die Operationalisierungen der Endpunkte entsprechen weitestgehend der von Studie 2. Es wurde die MedDRA-Version 18.1. verwendet.</p> <p>Bei den AESI bestand der Unterschied zu Studie 2 darin, dass mehr Kriterien bei den endokrinen/Stoffwechsel-Erkrankungen und neuropsychiatrischen Erkrankungen erfasst wurden und weitere AESI <i>a priori</i> definiert worden waren. Dazu zählten die Klassen: Erkrankungen der Atemwege (Brustschmerzen, Kurzatmigkeit, persistierender Husten, Anstieg des Blutdrucks, Erweiterung der Jugularvenen, neu auftretendes Herzgeräusch, Lungenrasseln, Tachykardie, Anzeichen für rechtsventrikuläre Insuffizienz) und urogenitale Erkrankungen (Priapismus).</p>

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE), Therapieabbrüche wegen UE und UE von besonderem Interesse (AESI)“

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Für alle Endpunkte lag in Studie 2 und in Studie 1 eine Verblindung der Endpunkterheber vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE), Therapieabbrüche wegen UE und UE von besonderem Interesse (AESI)“ als niedrig eingeschätzt (Tabelle 4-66).

Ergebnisse

Tabelle 4-67: Gesamtraten für die Sicherheitsparameter „Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE), Therapieabbrüche wegen UE und Todesfälle sowie UE nach Schweregrad aus Studie 2 und Studie 1“

Endpunkt [Studie]	Fenfluramin		Placebo		Fenfluramin vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert ¹⁾
UE [Studie 2]	43	42 (97,7)	44	42 (95,5)	2,00 [0,17; 22,91]	0,02 [-0,05; 0,10]	1,02 [0,95; 1,11]	0,57
UE [Studie 1]	40	38 (95,0)	40	26 (65,0)	10,23 [2,14; 48,85]	0,30 [0,14; 0,46]	1,46 [1,15; 1,85]	0,002
SUE [Studie 2]	43	6 (14,0)	44	7 (15,9)	0,86 [0,26; 2,79]	-0,02 [-0,17; 0,13]	0,88 [0,32; 2,40]	0,80
SUE [Studie 1]	40	5 (12,5)	40	4 (10,0)	1,29 [0,32; 5,19]	1,25 [0,36; 4,32]	1,25 [0,36; 4,32]	0,72
Therapieabbruch aufgrund von UE [Studie 2]	43	2 (4,7)	44	1 (2,3)	2,10 [0,18; 24,02]	0,02 [-0,05; 0,10]	2,05 [0,19; 21,75]	0,55

Endpunkt [Studie]	Fenfluramin		Placebo		Fenfluramin vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p- Wert ¹⁾
Therapieabbruch aufgrund von UE [Studie 1]	40	5 (12,5)	40	0 (0,0)	12,55 [0,67; 235,00]	0,13 [0,02; 0,23]	11,00 [0,63; 192,56]	0,10
Todesfälle [Studie 2]	43	0 (0,0)	44	0 (0,0)	-	-	-	
Todesfälle [Studie 1]	40	0 (0,0)	40	0 (0,0)	-	-	-	
UE nach Schweregrad								
leicht [Studie 2]	43	22 (51,2)	44	31 (70,5)	0,44 [0,18; 1,06]	-0,19 [-0,39; 0,01]	0,73 [0,51; 1,03]	0,07
leicht [Studie 1]	40	27 (67,5)	40	15 (37,5)	3,46 [1,38; 8,69]	0,30 [0,09; 0,51]	1,80 [1,14; 2,83]	0,01
moderat [Studie 2]	43	18 (41,9)	44	11 (25,0)	2,16 [0,87; 5,38]	0,17 [-0,03; 0,36]	1,67 [0,90; 3,12]	0,10
moderat [Studie 1]	40	8 (20,0)	40	9 (22,5)	0,86 [0,29; 2,52]	-0,02 [-0,20; 0,15]	0,89 [0,38; 2,07]	0,78
schwer [Studie 2]	43	2 (4,7)	44	0 (0,0)	5,36 [0,25; 115,00]	5,11 [0,25; 103,51]	5,11 [0,25; 103,51]	0,29
schwer [Studie 1]	40	3 (7,5)	40	2 (5,0)	1,54 [0,24; 9,75]	0,02 [-0,08; 0,13]	1,50 [0,26; 8,50]	0,65
1) p-Wert des RR berechnet mit RevMan Version 5.4 Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CSR: Clinical Study Report; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se Quellen: CSR Studie 1 (23), Tab. 30, CSR Studie 2 (24), Tab. 37; Studie 1 (56): eigene Berechnungen Tab. 1-6; Studie 2 (57): eigene Berechnungen Tab. 1-6								

In Studie 2 bestand zwischen den beiden Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf irgendeinen der Sicherheitsendpunkte UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE, Todesfälle, leichte, moderate und schwere UE.

Dieser Befund wird durch Studie 1 mit der Ausnahme bestätigt, dass es in Studie 1 statistisch signifikante Nachteile von Fenfluramin gegenüber Placebo in Bezug auf UE (RR = 1,46, 95 %-KI [1,15; 1,85], p = 0,002) und UE mit Schweregrad leicht (RR = 1,80, 95 %-KI [1,14; 2,83], p = 0,01) gab. Alle anderen, für den Patienten gravierenderen Sicherheitsendpunkte zeigten auch in Studie 1 weder statistisch signifikante Nachteile noch Vorteile von Fenfluramin gegenüber Placebo.

Heterogenitätstests und Meta-Analysen zu den übergeordneten Sicherheitsparameter

Der Heterogenitätstest für den Sicherheitsparameter „Unerwünschte Ereignisse“ lieferte mit $p < 0,0001$ und $I^2 = 94\%$ (Abbildung 20) einen Beleg für eine erhebliche Heterogenität. Grund hierfür sind sehr unterschiedliche Inzidenzraten von leichten unerwünschten Ereignissen in den Placebo-Armen beider Studien, i.e. 70,5 % in Studie 2 vs. 37,5 % in Studie 1 (Tabelle 4-67), Heterogenitätstest $p = 0,002$ und $I^2 = 90\%$ (Abbildung 23). Daher können die Ergebnisse zu diesen beiden Sicherheitsparametern weder metaanalytisch zusammengefasst noch unabhängig voneinander betrachtet werden.

Im Unterschied dazu war die Heterogenität in Bezug auf alle anderen, wichtigeren Sicherheitsendpunkte unbedeutend (Tabelle 4-68).

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Heterogenitätstest für alle übergeordneten Sicherheitsendpunkte

Endpunkt	I ² (%)	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse	94	< 0,0001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0	0,66
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	0	0,36
Todesfälle	n.a.	n.a.
Leichte unerwünschte Ereignisse	90	0,002
Moderate unerwünschte Ereignisse	29	0,24
Schwere unerwünschte Ereignisse	0	0,73
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)	19	0,27
Schwerwiegende AESI	n.a.	n.a.
Therapieabbrüche aufgrund von AESI	n.a.	n.a.
AESI mit Todesfolge	n.a.	n.a.

Heterogenitätstest basierend auf dem relativen Risiko (20)
 Abkürzungen: I²: Inkonsistenzmaß
 AESI s. Tabelle 4-73
 Quellen: Abbildung 13 bis Abbildung 19

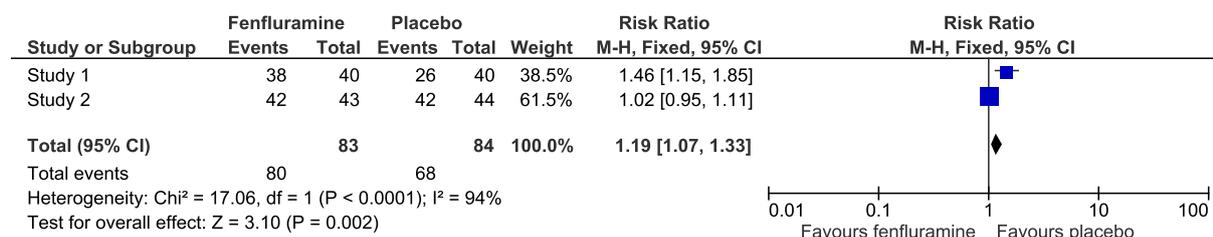


Abbildung 20: Heterogenitätstest für den Sicherheitsparameter „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie 2 und Studie 1

Quelle: (43), Figure 18



Abbildung 21: Heterogenitätstest und Meta-Analyse des Sicherheitsparameters „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo

Quelle: (43), Figure 19

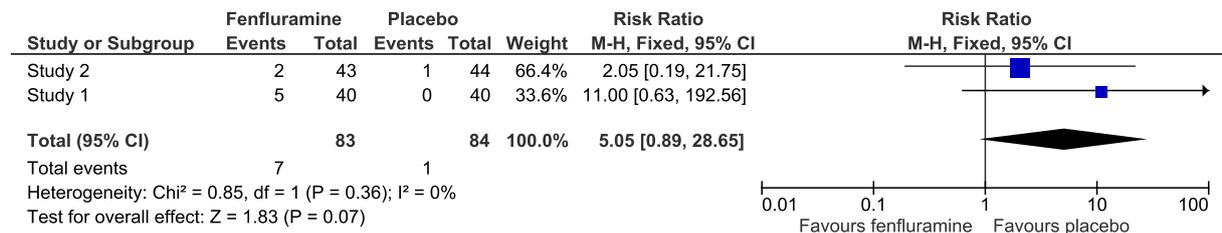


Abbildung 22: Heterogenitätstest und Meta-Analyse des Sicherheitsparameters „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo

Quelle: (43), Figure 20

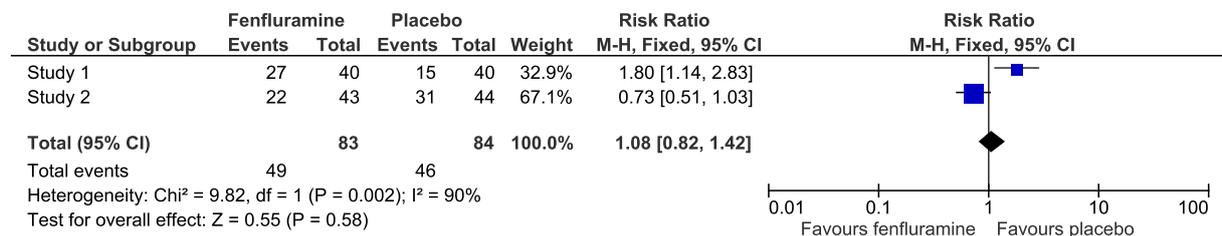


Abbildung 23: Heterogenitätstest für den Sicherheitsparameter „Leichte unerwünschte Ereignisse“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo

Quelle: (43), Figure 21

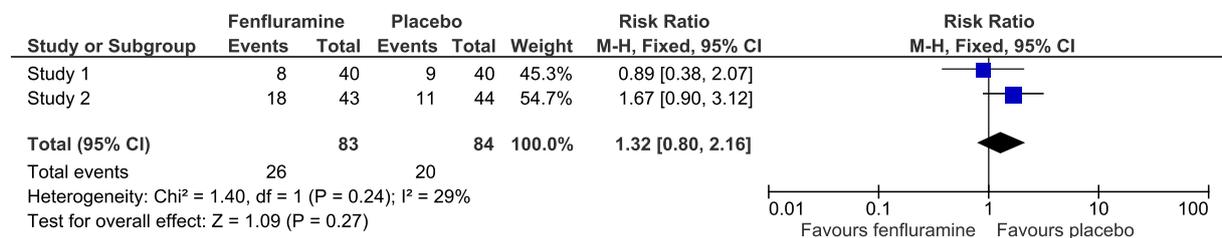


Abbildung 24: Heterogenitätstest und Meta-Analyse des Sicherheitsparameters „Moderate unerwünschte Ereignisse“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo

Quelle: (43), Figure 22

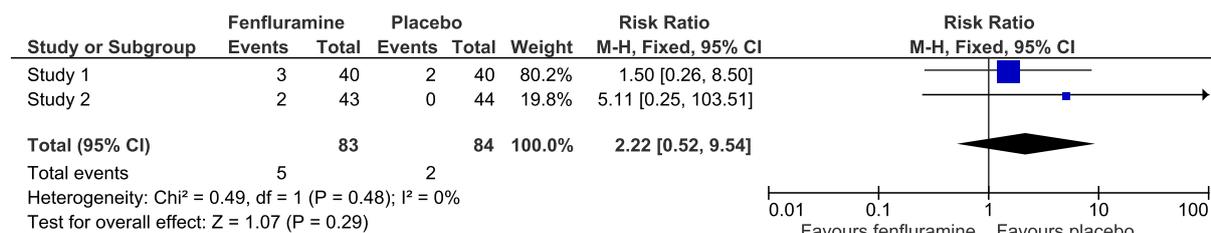


Abbildung 25: Heterogenitätstest und Meta-Analyse des Sicherheitsparameters „Schwere unerwünschte Ereignisse“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo

Quelle: (43), Figure 23

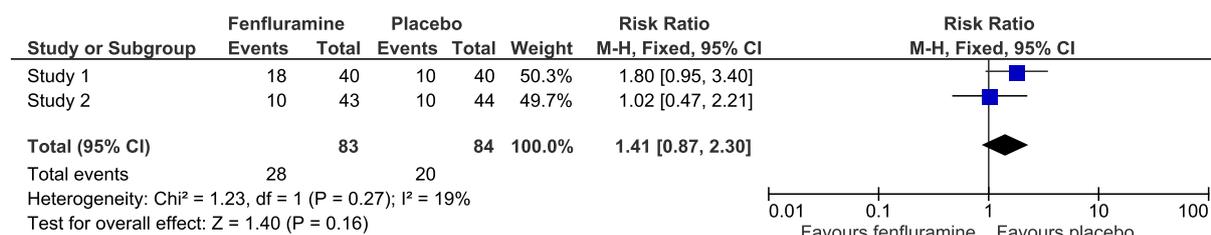


Abbildung 26: Heterogenitätstest und Meta-Analyse des Sicherheitsparameters „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo

Quelle: (43), Figure 24

Alle aufgrund hinreichender Homogenität statthafter Meta-Analysen der gravierenderen, übergeordneten Sicherheitsparameter zeigten zwar einen Trend zu höheren Inzidenzraten in den Fenfluramin-Gruppen, jedoch in keinem Fall einen statistisch signifikanten Unterschied (Abbildung 21, Abbildung 22, Abbildung 24, Abbildung 25, Abbildung 26).

Auch vom statistisch signifikanten Nachteil von Fenfluramin in Bezug auf die Inzidenz leichter unerwünschter Ereignisse in Studie 1 lässt sich aufgrund des nicht gleichgerichteten Befunds in Studie 2 und der geringen Wertigkeit dieses Sicherheitsparameters keine relevante Aussage zum Zusatznutzen von Fenfluramin im vorliegenden Anwendungsgebiet ableiten.

Gründe für Therapieabbrüche

In Studie 2 brachen ein Patient (2,3 %) im Placebo-Arm und zwei Patienten (4,7 %) im 0,4 mg/kg/Tag-Arm die Studie ab. Gründe waren die UE Verschlechterung der Ataxie und des Sprechens und verminderter Appetit. Es gab kein AESI, das zum Studienabbruch führte (Tabelle 4-67).

In Studie 1 brachen fünf Patienten (12,5 %) aus dem 0,7 mg/kg/Tag-Arm die Studie ab. Gründe waren bei zwei Patienten Somnolenz und bei den anderen Patienten Aggression, Hautausschlag sowie Diarrhoe/Lethargie. Es gab kein AESI, das zum Studienabbruch führte (Tabelle 4-67).

Tabelle 4-69: UE nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm“ in Studie 2

System Organ Class Preferred Term	Fenfluramin		Placebo		Fenfluramin vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p- Wert ¹⁾
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	43	16 (37,2)	44	10 (22,7)	2,01 [0,79; 5,15]	0,14 [-0,05; 0,34]	1,64 [0,84; 3,20]	0,15
Diarrhoe	43	10 (23,3)	44	3 (6,8)	4,14 [1,05; 16,29]	0,16 [0,02; 0,31]	3,41 [1,01; 11,55]	0,05
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	43	24 (55,8)	44	10 (22,7)	4,29 [1,70; 10,85]	0,33 [0,14; 0,52]	2,46 [1,34; 4,50]	0,004
Ermüdung	43	11 (25,6)	44	2 (4,5)	7,22 [1,49; 34,88]	0,21 [0,07; 0,35]	5,63 [1,32; 23,92]	0,02
Fieber	43	11 (25,6)	44	4 (9,1)	3,44 [1,00; 11,82]	0,16 [0,01; 0,32]	2,81 [0,97; 8,16]	0,06
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	43	25 (58,1)	44	32 (72,7)	0,52 [0,21; 1,28]	-0,15 [-0,34; 0,05]	0,80 [0,59; 1,09]	0,16
Bronchitis	43	5 (11,6)	44	2 (4,5)	2,76 [0,51; 15,09]	0,07 [-0,04; 0,18]	2,56 [0,52; 12,48]	0,25
Nasopharyngitis	43	7 (16,3)	44	15 (34,1)	0,38 [0,14; 1,04]	-0,18 [-0,36; 0,00]	0,48 [0,22; 1,05]	0,07
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	43	7 (16,3)	44	6 (13,6)	1,23 [0,38; 4,02]	0,03 [-0,12; 0,18]	1,19 [0,44; 3,27]	0,73
Untersuchungen	43	17 (39,5)	44	10 (22,7)	2,22 [0,87; 5,65]	0,17 [-0,02; 0,36]	1,74 [0,90; 3,36]	0,10
Erniedrigte Glukose im Blut	43	6 (14,0)	44	2 (4,5)	3,41 [0,65; 17,91]	0,09 [-0,03; 0,21]	3,07 [0,66; 14,38]	0,15
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	43	21 (48,8)	44	9 (20,5)	3,71 [1,44; 9,56]	0,28 [0,09; 0,47]	2,39 [1,24; 4,61]	0,01
Verminderter Appetit	43	19 (44,2)	44	5 (11,4)	6,17 [2,04; 18,71]	0,33 [0,15; 0,50]	3,89 [1,60; 9,48]	0,003
Erkrankungen des Nervensystems	43	24 (55,8)	44	16 (36,4)	2,21 [0,94; 5,22]	0,19 [-0,01; 0,40]	1,53 [0,96; 2,46]	0,08
Lethargie	43	6 (14,0)	44	2 (4,5)	3,41 [0,65; 17,91]	0,09 [-0,03; 0,21]	3,07 [0,66; 14,38]	0,15
Anfall	43	2 (4,7)	44	7 (15,9)	0,26 [0,05; 1,32]	-0,11 [-0,24; 0,01]	0,29 [0,06; 1,33]	0,11

System Organ Class Preferred Term	Fenfluramin		Placebo		Fenfluramin vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p- Wert ¹⁾
Status epilepticus	43	5 (11,6)	44	0 (0,0)	12,71 [0,68; 237,40]	0,12 [0,01; 0,22]	11,25 [0,64; 197,44]	0,10
Tremor	43	5 (11,6)	44	0 (0,0)	12,71 [0,68; 237,40]	0,12 [0,01; 0,22]	11,25 [0,64; 197,44]	0,10
Psychiatrische Erkrankungen	43	15 (34,9)	44	4 (9,1)	5,36 [1,61; 17,86]	0,26 [0,09; 0,42]	3,84 [1,38; 10,64]	0,01
Erkrankungen der Atem- wege, des Brustraums und Mediastinums	43	3 (7,0)	44	9 (20,5)	0,29 [0,07; 1,16]	-0,13 [-0,28; 0,01]	0,34 [0,10; 1,18]	0,09
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	43	6 (14,0)	44	5 (11,4)	1,26 [0,36; 4,50]	0,03 [-0,11; 0,17]	1,23 [0,40; 3,73]	0,72

1) p-Wert des RR berechnet mit RevMan Version 5.4
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CSR: Clinical Studie Report; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se
Quellen: CSR Studie 2 (24), Tab. 38; Berechnung der Effektmaße mithilfe von RevMan 5.4

Es gab folgende statistisch signifikante Unterschiede bei UE nach Organsystemen [SOC] bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm in Studie 2 (Tabelle 4-69): Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort traten mit RR = 2,46, 95 %-KI [1,34; 4,50], p = 0,004 häufiger in der Fenfluramin-Gruppe auf. Dies lässt sich auf das PT Ermüdung mit RR = 5,63, 95 %-KI [1,32; 23,92], p = 0,02 zurückführen. Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen traten mit RR = 2,39, 95 %-KI [1,24; 4,61], p = 0,01 häufiger in der Fenfluramin-Gruppe auf. Dies lässt sich auf das PT verminderter Appetit mit RR = 3,89, 95 %-KI [1,60; 9,48], p = 0,003 zurückführen. Verminderter Appetit war ein erwartetes UE und wurde während der Studie prospektiv überwacht. Die Auswirkung des verminderten Appetits korrelierte bei zwei Patienten im Placebo-Arm und neun Patienten im Fenfluramin 0,4 mg/kg/Tag-Arm mit einem Gewichtsverlust von ≥ 7 % (24). Auch andere AED wie Topiramate und STP können den Appetit vermindern und mit einer Gewichtsabnahme einhergehen (58–61), so dass die Effekte von Fenfluramin additiv sein können. Ein Patient im Placebo-Arm und vier Patienten des 0,4 mg/kg/Tag-Arms erhielten Topiramate (24). Psychiatrische Erkrankungen traten mit RR = 3,84, 95 %-KI [1,38; 10,64], p = 0,01 häufiger in der Fenfluramin-Gruppe auf. Dies lässt sich nicht mit auffällig häufigen PT erklären. Diarrhoe war ein weiteres PT, das bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm in Studie 2 häufiger in der Fenfluramin-Gruppe auftrat (RR = 3,41, 95 %-KI [1,01; 11,55], p = 0,05 (Tabelle 4-69).

Tabelle 4-70: UE nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm“ in Studie 1

System Organ Class Preferred Term	Fenfluramin		Placebo		Fenfluramin vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p- Wert ¹⁾
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	40	15 (37,5)	40	7 (17,5)	2,83 [1,00; 7,98]	0,20 [0,01; 0,39]	2,14 [0,98; 4,69]	0,06
Diarrhoe	40	7 (17,5)	40	3 (7,5)	2,62 [0,63; 10,95]	0,10 [-0,04; 0,24]	2,33 [0,65; 8,39]	0,19
Obstipation	40	4 (10,0)	40	0 (0,0)	9,99 [0,52; 191,90]	0,10 [-0,00; 0,20]	9,00 [0,50; 161,86]	0,14
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verbreichungsort	40	8 (20,0)	40	9 (22,5)	0,86 [0,29; 2,52]	-0,02 [-0,20; 0,15]	0,89 [0,38; 2,07]	0,78
Fieber	40	2 (5,0)	40	8 (20,0)	0,21 [0,04; 1,06]	-0,15 [-0,29; -0,01]	0,25 [0,06; 1,11]	0,07
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	40	13 (32,5)	40	15 (37,5)	0,80 [0,32; 2,01]	-0,05 [-0,26; 0,16]	0,87 [0,48; 1,58]	0,64
Nasopharyngitis	40	7 (17,5)	40	5 (12,5)	1,48 [0,43; 5,14]	0,05 [-0,11; 0,21]	1,40 [0,48; 4,04]	0,53
Infektionen der oberen Atemwege	40	0 (0,0)	40	5 (12,5)	0,08 [0,00; 1,49]	-0,13 [-0,23; -0,02]	0,09 [0,01; 1,59]	0,10
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	40	1 (2,5)	40	6 (15,0)	0,15 [0,02; 1,27]	-0,13 [-0,25; -0,00]	0,17 [0,02; 1,32]	0,09
Untersuchungen	40	20 (50,0)	40	9 (22,5)	3,44 [1,31; 9,06]	0,28 [0,07; 0,48]	2,22 [1,16; 4,27]	0,02
Anomales Echokardiogramm	40	9 (22,5)	40	5 (12,5)	2,03 [0,61; 6,72]	0,10 [-0,07; 0,27]	1,80 [0,66; 4,90]	0,25
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	40	17 (42,5)	40	3 (7,5)	9,12 [2,40; 34,58]	0,35 [0,18; 0,52]	5,67 [1,80; 17,83]	0,003
Verminderter Appetit	40	15 (37,5)	40	2 (5,0)	11,40 [2,40; 54,22]	0,33 [0,16; 0,49]	7,50 [1,83; 30,68]	0,005
Erkrankungen des Nervensystems	40	16 (40,0)	40	12 (30,0)	1,56 [0,62; 3,93]	0,10 [-0,11; 0,31]	1,33 [0,73; 2,45]	0,35

System Organ Class Preferred Term	Fenfluramin		Placebo		Fenfluramin vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p- Wert ¹⁾
Lethargie	40	7 (17,5)	40	2 (5,0)	4,03 [0,78; 20,76]	0,12 [-0,01; 0,26]	3,50 [0,77; 15,83]	0,10
Anfall	40	3 (7,5)	40	5 (12,5)	0,57 [0,13; 2,55]	-0,05 [-0,18; 0,08]	0,60 [0,15; 2,34]	0,46
Psychiatrische Erkrankungen	40	10 (25,0)	40	2 (5,0)	6,33 [1,29; 31,11]	0,20 [0,05; 0,35]	5,00 [1,17; 21,39]	0,03
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	40	6 (15,0)	40	2 (5,0)	3,35 [0,63; 17,74]	0,10 [-0,03; 0,23]	3,00 [0,64; 13,98]	0,16
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	40	5 (12,5)	40	3 (7,5)	1,76 [0,39; 7,93]	0,05 [-0,08; 0,18]	1,67 [0,43; 6,51]	0,46

1) p-Wert des RR berechnet mit RevMan Version 5.4
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CSR: Clinical Study Report; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se
Quellen: CSR Studie 1 (23), Tab. 31; Berechnung der Effektmaße mithilfe von RevMan 5.4

Es gab folgende statistisch signifikante Unterschiede bei UE nach Organsystemen [SOC] bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm in Studie 1 (Tabelle 4-70): Untersuchungen traten mit RR = 2,22, 95 %-KI [1,16; 4,27], p = 0,02 in der Fenfluramin-Gruppe häufiger auf, ohne dass dies auf ungewöhnlich häufig vorkommende PT zurückzuführen wäre. Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen traten mit RR = 5,67, 95 %-KI [1,80; 17,83], p = 0,003 in der Fenfluramin-Gruppe häufiger auf. Dies ist auf das PT Verminderter Appetit mit RR = 7,50, 95 %-KI [1,83; 30,68], p = 0,005 zurückzuführen. Verminderter Appetit war ein erwartetes UE und wurde während der Studie prospektiv überwacht. Psychiatrische Erkrankungen traten mit RR = 5,00, 95 %-KI [1,17; 21,39], p = 0,03 in der Fenfluramin-Gruppe häufiger auf, ohne dass dies auf ungewöhnlich häufig vorkommende PT zurückzuführen wäre.

Tabelle 4-71 und Tabelle 4-72 fassen die SUE nach Organsystemen und Einzelereignissen (als [SOC] und [PT] nach MedDRA) bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm in Studie 2 und Studie 1 zusammen.

Tabelle 4-71: SUE nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm in Studie 2

System Organ Class Preferred Term	Fenfluramin		Placebo		Fenfluramin vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert ¹⁾
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	43	0 (0,0)	44	3 (6,8)	0,14 [0,01; 2,72]	-0,07 [-0,15; 0,02]	0,15 [0,01; 2,75]	0,20
Erkrankungen des Nervensystems	43	5 (11,6)	44	4 (9,1)	1,32 [0,33; 5,27]	0,03 [-0,10; 0,15]	1,28 [0,37; 4,45]	0,70
Anfall	43	1 (2,3)	44	4 (9,1)	0,24 [0,03; 2,22]	-0,07 [-0,16; 0,03]	0,26 [0,03; 2,20]	0,21
Status epilepticus	43	3 (7,0)	44	0 (0,0)	7,69 [0,39; 153,50]	0,07 [-0,02; 0,16]	7,16 [0,38; 134,60]	0,19

1) p-Wert des RR berechnet mit RevMan Version 5.4
 Ein Patient mit mehr als einem UE mit demselben Preferred Term wird einmal für diesen gezählt. Ebenso wird ein Patient mit mehr als einem UE unter einer Systemorganklasse nur einmal für diese Klasse gezählt.
 Abkürzungen: AESI: Adverse Events of Special Interest; ARR: Absolute Risikoreduktion; CSR: Clinical Study Report; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se
 Quellen: CSR Studie 2 (24), Tab. 41; Berechnung der Effektmaße mithilfe von RevMan 5.4

Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede bei SUE nach Organsystemen und Einzelereignissen (als [SOC] und [PT] nach MedDRA) bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm in Studie 2 zwischen der Fenfluramin- und der Placebo-Gruppe (Tabelle 4-71).

Tabelle 4-72: SUE nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm in Studie 1

System Organ Class Preferred Term	Fenfluramin		Placebo		Fenfluramin vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert ¹⁾
Erkrankungen des Nervensystems	40	4 (10,0)	40	3 (7,5)	1,37 [0,29; 6,56]	0,03 [-0,10; 0,15]	1,33 [0,32; 5,58]	0,69
Status epilepticus	40	2 (5,0)	40	2 (5,0)	1,00 [0,13; 7,47]	0,00 [-0,10; 0,10]	1,00 [0,15; 6,76]	1,00

System Organ Class Preferred Term	Fenfluramin		Placebo		Fenfluramin vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p- Wert ¹⁾
1) p-Wert des RR berechnet mit RevMan Version 5.4 Ein Patient mit mehr als einem UE mit demselben Preferred Term wird einmal für diesen gezählt. Ebenso wird ein Patient mit mehr als einem UE unter einer Systemorganklasse nur einmal für diese Klasse gezählt. Abkürzungen: AESI: Adverse Events of Special Interest; ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se Quellen: CSR Studie 1 (23), Tab. 34; Berechnung der Effektmaße mithilfe von RevMan 5.4								

Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede bei SUE nach Organsystemen und Einzelereignissen (als [SOC] und [PT] nach MedDRA) bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm in Studie 1 zwischen der Fenfluramin- und der Placebo-Gruppe (Tabelle 4-72).

Es gab in beiden Studien keine SUE, die bei mindestens 1 % der Patienten UND mindestens 10 Patienten vorkommen (23, 24).

Die Tabelle 4-73 fasst die *a priori* definierten und aufgetretenen AESI nach Schweregrad in Studie 2 und Studie 1 zusammen. Tabelle 4-74 beschreibt die *a priori* definierten AESI nach Organsystemen und Einzelereignissen (als [SOC] und [PT] nach MedDRA) auftraten.

Tabelle 4-73 „*A priori* definierte und aufgetretene AESI“ in Studie 2 und Studie 1 als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad

Endpunkt [Studie]	Fenfluramin		Placebo		Fenfluramin vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p- Wert ¹⁾
AESI [Studie 2]	43	10 (23,3)	44	10 (22,7)	1,03 [0,38; 2,80]	0,01 [-0,17; 0,18]	1,02 [0,47; 2,21]	0,95
AESI [Studie 1]	40	18 (45,0)	40	10 (25,0)	2,45 [0,95; 6,34]	0,20 [-0,00; 0,40]	1,80 [0,95; 3,40]	0,07
Schwerwiegendes AESI [Studie 2]	43	0 (0,0)	44	0 (0,0)	-	-	-	-
Schwerwiegendes AESI [Studie 1]	40	0 (0,0)	40	1 (2,5)	0,33 [0,01; 8,22]	-0,03 [-0,09; 0,04]	0,33 [0,01; 7,95]	0,50
Therapieabbruch aufgrund von AESI [Studie 2]	43	0 (0,0)	44	0 (0,0)	-	-	-	-

Endpunkt [Studie]	Fenfluramin		Placebo		Fenfluramin vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p- Wert ¹⁾
Therapieabbruch aufgrund von AESI [Studie 1]	40	0 (0,0)	40	0 (0,0)	-	-	-	-
AESI mit Todes- folge [Studie 2]	43	0 (0,0)	44	0 (0,0)	-	-	-	-
AESI mit Todes- folge [Studie 1]	40	0 (0,0)	40	0 (0,0)	-	-	-	-

1) p-Wert des RR berechnet mit RevMan Version 5.4
AESI wurden als behandlungsabhängig eingestuft, wenn sie am oder nach dem Datum der ersten Dosis der Studienbehandlung begannen. UE mit teilweise vorhandenen oder fehlenden Baselinedaten wurden als AESI klassifiziert, es sei denn, die vorhandenen Komponenten der Baselinedaten bestätigten das Gegenteil.
Abkürzungen: AESI: UE von besonderem Interesse (adverse event of special interest); ARR: Absolute Risikoreduktion; CSR: Clinical Study Report; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se
Quellen: CSR Studie 1 (23), Tab. 35; CSR Studie 2 (24), Tab. 42; Studie 1 (56): eigene Berechnungen Tab. 7, Studie 2 (57): eigene Berechnungen Tab. 7

Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der AESI in den beiden Studienarmen. Ein schwerwiegendes AESI trat nur bei einem Patienten in Studie 1 im Placebo-Arm auf. Kein Patient brach wegen AESI die Studie ab (Tabelle 4-73).

Tabelle 4-74: „A priori definierte und aufgetretene AESI“ in Studie 2 und Studie 1 nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA)

System Organ Class Preferred Term	Studie 1				Studie 2			
	Fenfluramin		Placebo		Fenfluramin		Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Herzerkrankungen	40	1 (2,5)	40	1 (2,5)	43	n.präd.	44	n.präd.
Tachykardie	40	1 (2,5)	40	1 (2,5)	43	n.präd.	44	n.präd.
Untersuchungen	40	16 (40,0)	40	8 (20,0)	43	10 (23,3)	44	8 (18,2)
Erniedrigte Glukosewerte im Blut	40	n.präd.		n.präd.	43	6 (14,0)	44	2 (4,5)
Erhöhter diastolischer Blutdruck	40	3 (7,5)	40	1 (2,5)	43	0 (0,0)	44	3 (6,8)
Blutdruckerhöhung	40	2 (5,0)	40	0 (0,0)	43	0 (0,0)	44	3 (6,8)

System Organ Class Preferred Term	Studie 1				Studie 2			
	Fenfluramin		Placebo		Fenfluramin		Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Erhöhter systolischer Blutdruck	40	0 (0,0)	40	0 (0,0)	43	n.präd.	44	n.präd.
Erhöhte Prolaktinspiegel im Blut	40	3 (7,5)	40	0 (0,0)	43	0 (0,0)	44	0 (0,0)
Herzgeräusch	40	0 (0,0)	40	1 (2,5)	43	0 (0,0)	44	0 (0,0)
Anomales Echokardiogramm	40	9 (22,5)	40	5 (12,5)	43	4 (9,3)	44	0 (0,0)
Erhöhte Herzfrequenz	40	1 (2,5)	40	1 (2,5)	43	1 (2,3)	44	1 (2,3)
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	40	1 (2,5)	40	0 (0,0)	43	0 (0,0)	44	2 (4,5)
Hypoglykämie	40	1 (2,5)	40	0 (0,0)	43	0 (0,0)	44	2 (4,5)
Gefäßerkrankungen	40	1 (2,5)	40	0 (0,0)	43	n.präd.	44	n.präd.
Diastolische Hypertonie	40	1 (2,5)	40	0 (0,0)	43	n.präd.	44	n.präd.
Hypertonie	40	0 (0,0)	40	0 (0,0)	43	n.präd.	44	n.präd.

AESI wurden als behandlungsabhängig eingestuft, wenn sie am oder nach dem Datum der ersten Dosis der Studienbehandlung begannen. UE mit teilweise vorhandenen oder fehlenden Ausgangsdaten wurden als AESI klassifiziert, es sei denn, die vorhandenen Bestandteile der Ausgangsdaten bestätigen das Gegenteil.
Abkürzungen: AESI: UE von besonderem Interesse (adverse event of special interest); ARR: Absolute Risikoreduktion; CSR: Clinical Study Report; KI: Konfidenzintervall; n.präd.: nicht prädefiniert; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwer-wiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se
Quellen: CSR Studie 1 (23), Tab. 14.3.1.9; CSR Studie 2 (24), Tab. 14.3.1.9b

Bei keinem Patienten in Studie 2 wurde über einen klinischen oder echokardiografischen Nachweis eine Herzklappenerkrankung oder pulmonale arterielle Hypertonie festgestellt; eine minimale (Trace) Mitralklappenregurgitation wurde bei vier Patienten festgestellt (anomale ECHO-Befunde). Dies ist laut der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiografie ein normaler physiologischer Befund (62) (Tabelle 4-74).

Bei keinem Patienten wurde in Studie 1 über einen klinischen oder echokardiografischen Nachweis eine Herzklappenerkrankung oder pulmonale arterielle Hypertonie festgestellt; eine minimale (Trace) Mitralklappenregurgitation wurde bei 14 Patienten festgestellt (anomale ECHO-Befunde). Dies ist laut der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiografie ein normaler physiologischer Befund (62) (Tabelle 4-74).

4.4.2.6.4.2.1.1 Ergebnisse der Langzeit-Verlängerungsstudie ZX008-1503

Datenschnitt 13.03.2018

22 der 223 Patienten (9,5 %) brachen die Studie ab. Gründe waren fehlende Wirksamkeit (n = 16 (6,9 %); mediane Behandlungsdauer 146 Tage, Spanne 57-456 Tage), Entscheidung des Patienten/Betreuers (n = 3 (1,3 %); Behandlungsdauer 133, 178 und 227 Tage), UE (n = 1 (9,4 %); Behandlungsdauer 71 Tage), Tod durch SUDEP (n = 1 (0,4 %); Behandlungsdauer 112 Tage) und Entscheidung des Arztes (n = 1 (0,4 %), Behandlungsdauer 82 Tage) (30).

Insgesamt war die Therapie mit Fenfluramin sicher und wurde gut vertragen und es traten keine neuen oder unerwarteten Signale auf. 208 Patienten (89,7 %) berichteten mindestens ein UE, 35 (15,1 %) mindestens ein SUE (drei waren mit der Studienmedikation verbunden) und fünf Patienten (2,2 %) mindestens ein UE, das zum Therapieabbruch führte. Ein Patient verstarb an SUDEP, aber laut Studienarzt lag dabei kein Bezug zur Studienmedikation vor. Die häufigsten UE nach Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei ≥ 10 % der 232 Patienten waren Pyrexie (50 Patienten, 21,6 %), Nasopharyngitis (45 Patienten, 19,4 %), verminderter Appetit (37 Patienten, 15,9 %), anomales ECHO (beschränkt auf minimale (Trace)/physiologische Regurgitation; 33 Patienten, 14,2 %), Influenza (27 Patienten, 11,6 %), Anfälle (26 Patienten, 11,2 %), Diarrhoe (25 Patienten, 10,8 %) und Infektionen der oberen Atemwege (24 Patienten, 10,3 %). Die Gewichtsänderungen reichten gegenüber den Baselinewerten der pivotalen Studien von einem Verlust von 18,43 % bis zu einer Zunahme von 22,27 %. Gewichtsverluste von ≥ 7 % traten bei 31 (13,4 %) Patienten auf. Nach 1-9 Monaten hatte sich bei 41,9% der Patienten das Gewicht wieder normalisiert. Zwei Patienten, die einen Gewichtsverlust von ≥ 7 % erfuhren, brachen die Studie aufgrund des UE verminderter Appetit ab. Ein verminderter Appetit war nur bei fünf Patienten (2,2 %) mit einer Gewichtsabnahme verbunden (25, 30).

Die meisten SUE waren mit Hospitalisierung zur Anfallskontrolle verbunden. Keines der SUE nach Einzelereignissen trat in mehr als 5 % der Patienten auf. Bei 62 Patienten (26,7 %) wurde mindestens ein AESI berichtet, ein Patient (0,4 %) hatte ein schwerwiegendes AESI und ein Patient (0,4%) hatte ein AESI, das zum Therapieabbruch führte. Keines der AESI nach Einzelereignissen trat bei mehr als 5 % der Patienten auf. Bei keinem Patienten wurde über einen klinischen oder echokardiografischen Nachweis eine Herzklappenerkrankung oder pulmonale arterielle Hypertonie festgestellt (25, 30, 31). Im weiteren Verlauf verstarben zwei von 330 Patienten an SUDEP (32). Dies spiegelt das hohe Mortalitätsrisiko von Patienten mit Dravet-Syndrom wider.

4.4.2.6.4.2.1.2 Ergebnisse aus Compassionate Use Programmen

In Italien wurden im Rahmen eines Compassionate Use Programms in vier Zentren 52 Patienten mit einem medianen Alter von 8,6 Jahren (Interquartils-Bereich (IQR) 4,1-13,9 Jahre) eingeschlossen und median 9,0 Monate (IQR 3,2-9,5 Monate) nachbeobachtet. Das am häufigsten berichtete UE war verminderter Appetit (n = 7; 13,4 %). Sechs weitere Patienten (11,5 %) berichteten UE. Es wurden keine Herzklappenerkrankungen, pulmonale arterielle Hypertonie oder neue Sicherheitssignale beobachtet. Bei sechs Patienten (11,5 %) konnte die

Dosis der Begleitmedikation Stiripentol reduziert werden, bei einem Patienten (1,9 %) konnte Stiripentol abgesetzt werden. Andere Antikonvulsiva konnten bei acht Patienten (15,4 %) reduziert und bei sechs Patienten (11,5 %) abgesetzt werden (47).

In Deutschland wurde im Januar 2019 ein Arzneimittel-Härtefallprogramm aufgesetzt, in das bis zum 11.12.2020 97 Patienten eingeschlossen wurden. Im gesamten Beobachtungszeitraum wurden keine neuen Sicherheitssignale berichtet. Es gab keine Herzklappenerkrankungen oder pulmonale arterielle Hypertonie (63).

4.4.2.6.4.2.2 Endpunkt „Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF/BRIEF-P)“

In Tabelle 4-75 wird die Operationalisierung des Endpunkts „Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF/BRIEF-P)“ aus der Kategorie Sicherheit beschrieben. In Tabelle 4-76 wird das Verzerrungspotenzial bewertet, in Tabelle 4-77 die Rücklaufquoten gezeigt und in Tabelle 4-78 und Tabelle 4-79 die Ergebnisse zusammengefasst.

Tabelle 4-75: Operationalisierung des Endpunkts „Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF/BRIEF-P)“

Studie	Operationalisierung
Studie 2	<p>Patientenrelevanz und klinische Relevanz</p> <p>Exekutive Funktionen sind Prozesse, die kognitive, emotionale und Verhaltensfunktionen lenken und steuern. Sie sind bei der Planung von Handlungen oder schrittweisen Verfolgung von Intentionen von zentraler Bedeutung (64).</p> <p>Die EMA beschreibt in ihrer Leitlinie, dass im Rahmen pädiatrischer Studien die Auswirkungen der Testsubstanz auf kognitive Funktionen und Verhaltensänderungen in der Kategorie Sicherheit erfasst werden sollen. Ein bestimmtes Erhebungsinstrument wird nicht angegeben (39).</p> <p>Erhebung</p> <p>Die Erhebung dieses Sicherheitsendpunktes erfolgte in der Baselinephase zu Visite 3, in der Erhaltungsphase zu Visite 8 sowie zum Studienende zu Visite 12 oder bei frühzeitiger Studienbeendigung.</p> <p>Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF/BRIEF-P)</p> <p>Bei dem Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF/BRIEF-P) handelt es sich um ein validiertes neuropsychologisches Testsystem zur Einschätzung von Kognition, Emotionen und Verhalten. BRIEF-P ist ein Fremdbeurteilungsbogen, der bei Kindern im Alter von 2-4 Jahren eingesetzt wird. BRIEF findet bei Kindern/Jugendlichen im Alter von 5-18 Jahren Anwendung (65).</p> <p>BRIEF-P besteht aus 63 von Eltern/Betreuern zu beantwortenden Fragen, die der Abbildung von fünf Skalen dienen (Hemmen (16 Fragen), Umstellen (10 Fragen), emotionale Kontrolle (10 Fragen), Arbeitsgedächtnis (17 Fragen) und Planen/Organisieren (10 Fragen)). Aus diesen werden die drei übergeordneten Indizes zu Inhibitorische Selbstkontrolle (ISCI), Flexibilität (FI) und Metakognitive Entwicklung (EMI) gebildet. Der ISCI wird aus den Antworten zu den Skalen Hemmen und emotionale Kontrolle gebildet. Der FI basiert auf den Skalen Umstellen und emotionale Kontrolle und der EMI auf den Skalen Arbeitsgedächtnis und Planen/Organisieren. Aus den Ergebnissen aller fünf Skalen wird der Globale Exekutive Gesamtwert (GEC) bestimmt.</p> <p>Eine Abnahme der Werte steht für eine Verbesserung.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Das BRIEF umfasst 86 Fragen, mit denen verschiedene Aspekte exekutiver Funktionen bewertet werden und die sich auf acht Skalen verteilen: Hemmen (15 Fragen), Umstellen (11 Fragen), emotionale Kontrolle (10 Fragen), Initiative (8 Fragen), Arbeitsgedächtnis (11 Fragen), Planen/Organisieren (15 Fragen), Ordnen (8 Fragen), Überprüfen (8 Fragen). Aus den Ergebnissen werden drei Indizes (zwei Hauptindizes und ein Gesamtwert) bestimmt. Der Verhaltensregulations-Index (BRI) wird aus den Antworten zu den Skalen Hemmen, Umstellen und emotionale Kontrolle gebildet, der Metakognitions-Index (MI) aus denen zu den Skalen Initiative, Arbeitsgedächtnis, Planen/Strukturieren, Ordnen/Organisieren und Überprüfen. Aus den beiden Indizes wird der Globale Exekutive Gesamtwert (GEC) ermittelt. Aufgrund der speziellen Bewertungssituation der Dravet-Patienten wird der Bogen von den Eltern ausgefüllt.</p> <p>Die kognitiven Funktionen wurden mit der Kategorie MI/EMI und Kognition von BRIEF/BRIEF-P und QOLCE beurteilt.</p> <p>Die Reliabilität wurde mit einem Cronbach α Koeffizienten zur internen Konsistenz von Eltern- und Lehrerfragebogen von 0,80-0,98 nachgewiesen. Die Test-Retest-Korrelation für die drei Indizes BRI, MI und GEC lag bei 0,84, 0,88 und 0,86. Die Validität wurde für Patienten mit ADHD (Attentional Deficit Hyperactivity Disorder) nachgewiesen (65). Das Instrument ist erfolgreich bei Kindern mit Epilepsie eingesetzt worden (66) und es konnte damit nachgewiesen werden, dass eine eingeschränkte exekutive Funktion mit einer geringeren Lebensqualität verbunden ist (67).</p>
Studie 1	Die Operationalisierungen der Endpunkte entsprechen weitestgehend der von Studie 2. Ein Unterschied bestand lediglich in einer zusätzlichen Erhebung zu Visite 10.

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF/BRIEF-P)“

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Für alle Endpunkte lag in Studie 2 und in Studie 1 eine Verblindung der Endpunkterheber vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt „Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF/BRIEF-P)“ als niedrig eingeschätzt (Tabelle 4-76).

Rücklaufquoten

Tabelle 4-77: Index-spezifische Rücklaufquoten für den Endpunkt „Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF/BRIEF-P)“ in Studie 2 und Studie 1

Visite	Studie	Studien- tag	Pat. mit Rücklauf		Pat. mITT-Pop.		Rücklaufquote	
			FFA	Plc	FFA	Plc	FFA	Plc
BRIEF-P - Index Inhibitorische Selbstkontrolle (ISCI)								
3	Studie 2	-1 ^a	10	10	11	11	90,9 %	90,9 %
	Studie 1		7	9	8	9	87,5 %	100,0 %
8	Studie 2	50	10	8	11	11	90,9 %	72,7 %
	Studie 1		7	8	8	9	87,5 %	88,9 %
12	Studie 2	106 ^b	11	10	11	11	100,0 %	90,9 %
	Studie 1		7	8	8	9	87,5 %	88,9 %
BRIEF-P - Index Flexibilität (FI)								
3	Studie 2	-1 ^a	10	10	11	11	90,9 %	90,9 %
	Studie 1		7	9	8	9	87,5 %	100,0 %
8	Studie 2	50	10	8	11	11	90,9 %	72,7 %
	Studie 1		7	8	8	9	87,5 %	88,9 %
12	Studie 2	106 ^b	11	10	11	11	100,0 %	90,9 %
	Studie 1		7	8	8	9	87,5 %	88,9 %
BRIEF-P - Index Metakognitive Entwicklung (EMI)								
3	Studie 2	-1 ^a	10	10	11	11	90,9 %	90,9 %
	Studie 1		7	9	8	9	87,5 %	100,0 %
8	Studie 2	50	10	8	11	11	90,9 %	72,7 %
	Studie 1		7	8	8	9	87,5 %	88,9 %
12	Studie 2	106 ^b	11	10	11	11	100,0 %	90,9 %
	Studie 1		7	8	8	9	87,5 %	88,9 %
BRIEF - Index Verhaltensregulation (BRI)								
3	Studie 2	-1 ^a	24	26	32	33	75,0 %	78,8 %
	Studie 1		31	29	32	31	96,9 %	93,5 %
8	Studie 2	50	25	29	32	33	78,1 %	87,9 %
	Studie 1		28	22	32	31	87,5 %	71,0 %
12	Studie 2	106 ^b	28	33	32	33	87,5 %	100,0 %
	Studie 1		30	26	32	31	93,8 %	83,9 %
BRIEF - Index Metakognition (MI)								
3	Studie 2	-1 ^a	24	26	32	33	75,0 %	78,8 %
	Studie 1		31	29	32	31	96,9 %	93,5 %
8	Studie 2	50	25	29	32	33	78,1 %	87,9 %
	Studie 1		28	22	32	31	87,5 %	71,0 %
12	Studie 2	106 ^b	28	33	32	33	87,5 %	100,0 %
	Studie 1		30	26	32	31	93,8 %	83,9 %
a: Baselinewert (Randomisierung) b: Behandlungsende (wie geplant oder wegen Therapieabbruch) Abkürzungen: FFA: Fenfluramin; mITT-Pop.: mITT-Population; Plc: Placebo; Pat.: Patienten; Quellen: Studie 1 (56): eigene Berechnungen Tab. 8A, 9A; Studie 2 (57): eigene Berechnungen Tab. 8A, 9A								

In beiden Studien wurde zu jeder Visite das Quorum einer Rücklaufquote von mindestens 70 % erreicht (Tabelle 4-77).

Ergebnisse

Für Patienten von 2-4 Jahren wurden die drei BRIEF-P Indexwerte Inhibitorische Selbstkontrolle [ISCI], Flexibilität [FI] und Metakognitive Entwicklung [EMI]) sowie der Globale Exekutive Gesamtwert (GEC) ermittelt. In keiner der beiden Studien gab es statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Fenfluramin- und Placebo-Gruppen. In der Gruppe der Patienten von 2-4 Jahren führte Fenfluramin weder zu einer Verschlechterung der exekutiven noch der kognitiven Funktionen (Tabelle 4-78). Aussagen zum Zusatznutzen von Fenfluramin waren nicht ableitbar.

Tabelle 4-78: Ergebnisse der Analyse für den Endpunkt „Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF-P)“ in Studie 2 und Studie 1 für Patienten von 2-4 Jahren

Parameter Studie	Fenfluramin			Placebo			Fenfluramin vs. Placebo
	N	MW BL (SD)	MWD EoT (SD)	N	MW BL (SD)	MWD EoT (SD)	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Globaler Exekutiver Gesamtwert (GEC) Studie 2	10	129,1 (21,0)	-1,1 (14,8)	9	130,8 (18,7)	0,6 (9,1)	0,10 [-13,15; 13,36] 0,987 0,04 [-0,86; 0,94]
Globaler Exekutiver Gesamtwert (GEC) Studie 1	6	127,1 (13,9)	0,17 (22,1)	8	138,3 (22,6)	4,1 (7,7)	6,25 [-8,67; 21,17] 0,388 0,24 [-0,82; 1,30]
Inhibitorische Selbstkontrolle-Index (ISCI) Studie 2	10	55,1 (11,2)	-2,5 (7,8)	9	54,4 (9,5)	0,3 (6,5)	2,02 [-4,69; 8,72] 0,530 0,37 [-0,53; 1,28]
Inhibitorische Selbstkontrolle-Index (ISCI) Studie 1	6	55,4 (6,4)	-3,0 (8,7)	8	57,9 (8,0)	1,1 (4,5)	4,79 [-1,93; 11,52] 0,150 0,59 [-0,49; 1,67]
Flexibilitäts-Index (FI) Studie 2	10	35,8 (9,6)	-0,4 (4,2)	9	34,3 (8,1)	0,1 (3,0)	-0,30 [-4,31; 3,71] 0,876 0,13 [-0,77; 1,03]
Flexibilitäts-Index (FI) Studie 1	6	35,7 (7,8)	0,0 (9,7)	8	40,0 (8,6)	0,0 (3,6)	2,35 [-3,83; 8,53] 0,432 0,00 [-1,06; 1,06]
Metakognitive Entwicklungs-Index (EMI) Studie 2	10	57,4 (10,6)	0,3 (9,5)	9	59,7 (8,1)	0,1 (6,1)	0,11 [-7,70; 7,92] 0,976 -0,02 [-0,92; 0,88]

Parameter Studie	Fenfluramin			Placebo			Fenfluramin vs. Placebo
	N	MW BL (SD)	MWD EoT (SD)	N	MW BL (SD)	MWD EoT (SD)	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Metakognitive Entwicklungs-Index (EMI) Studie 1	6	54,6 (11,0)	2,0 (9,3)	8	61,2 (13,0)	2,5 (2,9)	1,28 [-4,98; 7,53] 0,671 0,07 [-0,99; 1,13]

a: Lineares Modell mit wiederholten Messungen: Änderung zur Visite 12 (EoT) als Funktion von Behandlung, Baselinewert und der Interaktion Behandlung nach Visite. Eine positive LS-MWD bedeutet einen Vorteil von Fenfluramin.
Abkürzungen: BL: Baseline; CSR: Clinical Study Report; EoT: Ende der Behandlung; KI: Konfidenzintervall; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung
Quellen: CSR Studie 1 (23), Tab. 14.4.6.1; CSR Studie 2 (24), Tab. 14.4.6.1b; Studie 1 (56): eigene Berechnungen Tab. 9B, 9C, 9D; Studie 2 (57): eigene Berechnungen Tab. 9B, 9C, 9D

In Tabelle 4-79 werden die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt „Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function[®] (BRIEF)“ in Studie 2 und Studie 1 für Patienten ab 5 Jahren dargestellt.

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Analyse für den Endpunkt „Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function[®] (BRIEF)“ in Studie 2 und Studie 1 für Patienten ab 5 Jahren

Parameter Studie	Fenfluramin			Placebo			Fenfluramin vs. Placebo
	N	MW BL (SD)	MWD EoT (SD)	N	MW BL (SD)	MWD EoT (SD)	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Globaler Exekutiver Gesamtwert (GEC) Studie 2	23	183,3 (5,7)	5,2 (28,9)	26	189,4 (5,8)	-2,7 (30,7)	-6,30 [-21,61; 9,00] 0,410 -0,26 [-0,82; 0,30]
Globaler Exekutiver Gesamtwert (GEC) Studie 1	30	181,4 (40,9)	-11,0 (29,1)	25	177,4 (40,2)	8,9 (24,9)	18,48 [5,85; 31,11] 0,005 0,72 [0,17; 1,27]
Verhaltensregulations-Index (BRI) Studie 2	23	74,8 (11,2)	0,4 (9,6)	26	76,5 (13,6)	-1,2 (9,6)	-1,29 [-6,87; 4,29] 0,64 -0,17 [-0,73; 0,40]
Verhaltensregulations-Index (BRI) Studie 1	30	75,1 (18,3)	-4,4 (10,5)	25	73,7 (18,1)	3,0 (8,7)	6,99 [2,48; 11,51] 0,003 0,76 [0,21; 1,31]
Metakognitions-Index (MI) Studie 2	23	108,6 (4,3)	4,7 (22,1)	26	112,9 (3,6)	-1,5 (22,4)	-4,88 [-15,73; 5,97] 0,369 -0,28 [-0,84; 0,29]

Parameter Studie	Fenfluramin			Placebo			Fenfluramin vs. Placebo
	N	MW BL (SD)	MWD EoT (SD)	N	MW BL (SD)	MWD EoT (SD)	LS-MWD ^a [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Metakognitions-Index (MI) Studie 1	30	106,3 (25,0)	-6,6 (20,7)	25	103,7 (25,1)	5,9 (19,1)	11,32 [2,13; 20,51] 0,017 0,62 [0,07; 1,16]
<p>a: Lineares Modell mit wiederholten Messungen: Änderung zur Visite 12 (EoT) als Funktion von Behandlung, Baselinewert und der Interaktion Behandlung nach Visite. Eine positive LS-MWD bedeutet einen Vorteil von Fenfluramin.</p> <p>Abkürzungen: BL: Baseline; CSR: Clinical Study Report; EoT: Ende der Behandlung; KI: Konfidenzintervall; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung</p> <p>Quellen: CSR Studie 1 (23), Tab. 14.4.6.2; CSR Studie 2 (24), Tab. 14.4.6.2b; Studie 1: (56): eigene Berechnungen Tab. 8B, 8C, 8D; Studie 2 (57): eigene Berechnungen Tab. 8B, 8C, 8D</p>							

Bei Patienten ab fünf Jahren zeigten sich in Studie 2 keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf irgendeinen BRIEF-Parameter zwischen Fenfluramin und Placebo. Dagegen hatte in Studie 1 Fenfluramin in Bezug auf alle drei BRIEF-Parameter statistisch signifikante Vorteile gegenüber Placebo. Die SMD-Konfidenzintervalle lagen beim Globalen Exekutiven Gesamtwert (Hedges' g 0,72, 95 %-KI [0,17; 1,27]) und beim Metakognitions-Index (Hedges' g 0,62, 95 %-KI [0,07; 1,16]) nicht vollständig außerhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Nach dieser Maßgabe wäre allein der positive Effekt auf den Verhaltensregulations-Index klinisch relevant (Hedges' g 0,76, 95 %-KI [0,21; 1,31], p = 0,003) (Tabelle 4-79).

Heterogenitätstests

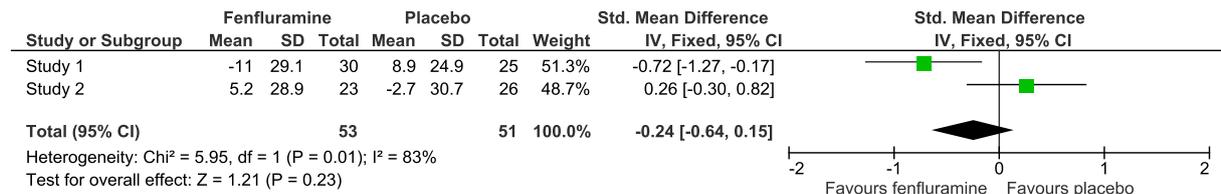


Abbildung 27: Heterogenitätstest für den Endpunkt „Exekutive Funktionen mittels BRIEF – Globaler Exekutiver Gesamtwert“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo

Quelle: (43), Figure 25

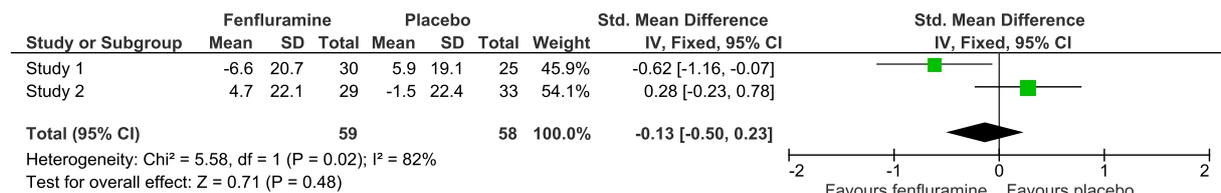


Abbildung 28: Heterogenitätstest für den Endpunkt „Exekutive Funktionen mittels BRIEF – Metakognitions-Index“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo

Quelle: (43), Figure 26

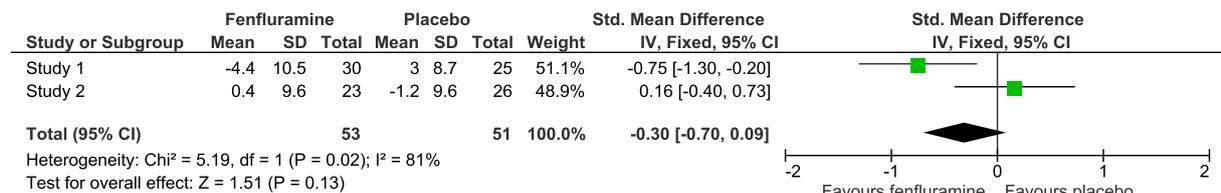


Abbildung 29: Heterogenitätstest für den Endpunkt „Exekutive Funktionen mittels BRIEF – Verhaltensregulations-Index“ aus Studie 2 und Studie 1; Fenfluramin versus Placebo

Quelle: (43), Figure 27

Die Heterogenitätstests zeigten für alle drei BRIEF-Parameter eine substantielle Heterogenität (Globaler Exekutiver Gesamtwert (Abbildung 27): $p = 0,01$, $I^2 = 83\%$; Metakognitions-Index (Abbildung 28): $p = 0,02$, $I^2 = 82\%$; Verhaltensregulations-Index (Abbildung 29): $p = 0,02$, $I^2 = 81\%$). Zudem waren die Effekte in beiden Studien nicht gleichgerichtet.

Eine differenzierende Aussage zur Bestimmung des Zusatznutzen von Fenfluramin im vorliegenden Anwendungsgebiet ist für die Endpunkte „Exekutive Funktionen mittels BRIEF-P“ und „Exekutive Funktionen mittels BRIEF“ nicht ableitbar.

Gleichwohl kann die Aussage getroffen werden, dass es unter Fenfluramin auch für Patienten ab 5 Jahren nicht zu einer Verschlechterung der exekutiven oder kognitiven Funktionen gekommen ist, da in keiner der beiden Studien ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Fenfluramin festgestellt wurde.

4.4.2.6.4.2.3 Endpunkt „Auftreten von Suizidalität/selbstverletzendem Verhalten mittels Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)“

In Tabelle 4-80 wird die Operationalisierung des Endpunkts „Auftreten von Suizidalität/selbstverletzendem Verhalten mittels Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)“ aus der Kategorie Sicherheit beschrieben. In Tabelle 4-81 wird das Verzerrungspotenzial bewertet.

Tabelle 4-80: Operationalisierung des Endpunkts „Auftreten von Suizidalität/selbstverletzendem Verhalten mittels Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)“

Studie	Operationalisierung																
Studie 2	<p>Patientenrelevanz und klinische Relevanz</p> <p>Der G-BA hat den Endpunkt zur Bewertung von Suizidalität im Zusammenhang mit Anfällen als patientenrelevant eingestuft (13, 15).</p> <p>Der Sicherheitsendpunkt entspricht den Empfehlungen der Leitlinie der EMA. Ein spezifisches Messinstrument wird nicht angegeben (39).</p> <p>Erhebung</p> <p>Die Erhebung dieses Sicherheitsendpunktes erfolgte in der Baselinephase zu den Visiten 1 und 3, in der Erhaltungsphase zu den Visiten 6, 8 und 10 sowie zum Studienende zu Visite 12 oder bei frühzeitiger Studienbeendigung.</p> <p>Die Auswertung erfolgte für beide Studien mittels deskriptiver Statistik für die Sicherheitspopulation. Anzahl und Prozentsatz an Patienten mit Suizidgedanken sowie Anzahl und Prozentsatz an Patienten, die während der T+E-Phase in jeder der Kategorien 1-5 mit „Ja“ geantwortet hatten, wurden bestimmt. Bei der Berechnung diente die Anzahl an Patienten, die die C-SSRS in der T+E-Phase mindestens einmal abgeschlossen hatte, als Nenner. Die Auswertungen zu suizidalem Verhalten (Kategorie 6-10) und selbstverletzendem Verhalten ohne Selbstmordabsicht (Kategorie 11) erfolgten analog. Eine zusammenfassende Gesamtbewertung wurde durch Bestimmung der Anzahl und dem Prozentsatz an Patienten, die während der T+E-Phase mindestens einmal in einer der Kategorien 1-10 mit „Ja“ geantwortet hatte, erstellt.</p> <p>Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)</p> <p>Die Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) ist ein validiertes Messinstrument zur Beurteilung von Suizidalität. Mithilfe eines Fragebogens werden Suizidgedanken, suizidales Verhalten und selbstverletzendes Verhalten ohne Selbstmordabsicht bewertet. Entsprechend dem Alter und der intellektuellen Entwicklung wurde die C-SSRS Version Stand 23.06.2010 (Erstevaluation und Folgeevalueation bei Kindern) verwendet.</p> <p>Fragen folgender Kategorien dienen der Bewertung von Selbstmordgedanken und werden mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategorie</th> <th>Beschreibung des Zustands</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Wunsch, tot zu sein</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Unspezifische, aktive Selbstmordgedanken</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Aktive Suizidgedanken mit Überlegungen zur Methode (nicht zu einem Plan), aber ohne Vorsatz zu handeln</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Aktive Suizidgedanken mit einem gewissen Vorsatz zu handeln, aber ohne spezifischen Plan</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Aktive Suizidgedanken mit spezifischem Plan und Vorsatz</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Antwort „Ja“ in einer der aufgeführten Kategorien zu einem beliebigen Erhebungszeitpunkt in der T+E-Phase wurde als Vorhandensein von Selbstmordgedanken gewertet.</p> <p>Fragen folgender Kategorien dienen der Bewertung von suizidalem Verhalten und werden mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategorie</th> <th>Beschreibung des Zustands</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6</td> <td>Vorbereitende Handlungen oder vorbereitendes Verhalten</td> </tr> </tbody> </table>	Kategorie	Beschreibung des Zustands	1	Wunsch, tot zu sein	2	Unspezifische, aktive Selbstmordgedanken	3	Aktive Suizidgedanken mit Überlegungen zur Methode (nicht zu einem Plan), aber ohne Vorsatz zu handeln	4	Aktive Suizidgedanken mit einem gewissen Vorsatz zu handeln, aber ohne spezifischen Plan	5	Aktive Suizidgedanken mit spezifischem Plan und Vorsatz	Kategorie	Beschreibung des Zustands	6	Vorbereitende Handlungen oder vorbereitendes Verhalten
Kategorie	Beschreibung des Zustands																
1	Wunsch, tot zu sein																
2	Unspezifische, aktive Selbstmordgedanken																
3	Aktive Suizidgedanken mit Überlegungen zur Methode (nicht zu einem Plan), aber ohne Vorsatz zu handeln																
4	Aktive Suizidgedanken mit einem gewissen Vorsatz zu handeln, aber ohne spezifischen Plan																
5	Aktive Suizidgedanken mit spezifischem Plan und Vorsatz																
Kategorie	Beschreibung des Zustands																
6	Vorbereitende Handlungen oder vorbereitendes Verhalten																

Studie	Operationalisierung	
	7	Abgebrochener Suizidversuch
	8	Unterbrochener Suizidversuch
	9	Tatsächlicher Suizidversuch (nicht tödlich)
	10	Suizid
<p>Die Antwort „Ja“ in einer der aufgeführten Kategorien zu einem beliebigen Erhebungszeitpunkt in der T+E-Phase wurde als Vorhandensein von suizidalem Verhalten gewertet.</p> <p>Eine weitere Kategorie 11 bewertet selbstverletzendes Verhalten ohne Selbstmordabsicht.</p> <p>Patienten im Alter von < 7 Jahren und Patienten, die aufgrund ihrer mentalen Entwicklung nicht in der Lage waren, die Fragen zu beantworten, führten die Bewertung nicht durch. In diesen Fällen sollte der Prüfarzt entsprechend seines Urteilsvermögens mithilfe von an den Intellekt des Patienten angepassten Fragen, die Tendenz zur Selbstverletzung bewerten.</p> <p>Bei Patienten, die im Laufe der Studie 7 Jahre alt wurden und die intellektuell dazu in der Lage waren, sollte der C-SSRS bei nachfolgenden Visiten verwendet werden.</p>		
Studie 1	Die Operationalisierung des Endpunkts entspricht der von Studie 2.	

Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Auftreten von Suizidalität/ selbstverletzendem Verhalten mittels Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)“

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Für den Endpunkt lag in Studie 2 und in Studie 1 eine Verblindung der Endpunkterheber vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt „Auftreten von Suizidalität/ selbstverletzendem Verhalten mittels Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)“ als niedrig eingeschätzt (Tabelle 4-81).

Rücklaufquoten und Ergebnisse

In Studie 2 füllten 23 Patienten (52,3 %) im Placebo-Arm und 20 Patienten (46,5 %) im Fenfluramin 0,4 mg/kg/Tag-Arm den Fragebogen aus. Kein Patient äußerte zu irgendeinem Zeitpunkt Selbstmordgedanken oder zeigte suizidales Verhalten. Von einem Patienten im Fenfluramin 0,4 mg/kg/Tag-Arm wurde selbstverletzendes Verhalten ohne Selbstmordabsicht berichtet.

In Studie 1 füllten 14 Patienten (35,0 %) im Placebo-Arm und 20 Patienten (50,0 %) im Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag-Arm den Fragebogen aus. Kein Patient bejahte zu irgendeinem Zeitpunkt eine der elf Fragen des C-SSRS.

Die sehr geringen Rücklaufquoten lassen keine belastbare, die Bestimmung des Zusatznutzens beeinflussende Interpretation der Ergebnisse zu. Eine differenzierende Aussage zur Bestimmung des Zusatznutzen von Fenfluramin im vorliegenden Anwendungsgebiet ist vom Endpunkt „Auftreten von Suizidalität/selbstverletzendem Verhalten mittels C-SSRS“ nicht ableitbar.

Zusammenfassende Aussagen zum Zusatznutzen in der Kategorie Sicherheit

Die Analysen der Sicherheitsparameter und Sicherheitsendpunkte aus Studie 2 und Studie 1 erbrachte keine relevanten Aussagen zum Zusatznutzen von Fenfluramin im vorliegenden Anwendungsgebiet. Somit wurde weder ein höherer noch ein geringerer Schaden von Fenfluramin gegenüber Placebo belegt. Dies ist insofern ein bedeutender Befund, als dass das seit mehreren Jahrzehnten bekannte Sicherheitsprofil von Fenfluramin, namentlich das Risiko des Auftretens einer Herzklappenerkrankung oder einer pulmonal arteriellen Hypertonie, die Frage aufwarf, ob und wie diese Risiken gerade in der sehr vulnerablen Gruppe von Kindern und Jugendlichen zu beherrschen sind.

Vor diesem Hintergrund ist es gleichermaßen bedeutsam, dass auch außerhalb der beiden zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen pivotalen klinischen Studien weder in der noch laufenden Langzeit-Verlängerungsstudie ZX008-1503 noch in Compassionate Use Programmen in Italien und Deutschland neue oder unerwartete Signale beobachtet wurden.

Schließlich ist es für die Beurteilung der Sicherheit von Fenfluramin im deutschen Versorgungskontext hochrelevant, dass Fenfluramin das bisher einzige Antiepileptikum ist, das nur im Rahmen eines Programms für den kontrollierten Zugang (Controlled Access Programme) abgegeben werden darf (3). Diese Auflage der EMA stellt sicher, dass ausschließlich speziell geschulte Ärzte Fenfluramin einsetzen werden, und damit ein bisher nicht erreichtes Maß an Patientensicherheit im Anwendungsgebiet garantiert wird.

4.4.2.7 Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen waren in beiden Studien gemäß den SAP (18, 19) nur für den primären Endpunkt und den Endpunkt „Häufigkeit von Status epilepticus“ zum Merkmal Altersgruppe vorgesehen. Der Trennpunkt < 6 Jahre, ≥ 6 Jahre ergibt sich aus dem natürlichen Krankheitsverlauf des Dravet-Syndroms, da diese Altersschwelle in der Regel den Übergang von der Verschlechterungsphase in die Stabilisierungsphase markiert, welche bis ins Erwachsenenalter andauert (4–7).

Die Untersuchung der Studienergebnisse im Hinblick auf geschlechtsspezifische Unterschiede wird vom G-BA in der Dossiervorlage (Modul 4) gefordert. Beim Subgruppenmerkmal Geschlecht wurde zwischen „männlich“ und „weiblich“ unterschieden.

Ebenso wird vom G-BA in der Dossiervorlage (Modul 4) die Untersuchung der Studienergebnisse im Hinblick auf Zentrums- und Ländereffekte gefordert. Subgruppenanalysen im Hinblick auf Zentrums- und Ländereffekte wurden in den beiden Studien nicht durchgeführt. Für eine belastbare Analyse zu Zentrums- und Ländereffekten müsste ein Zentrum mehr als 10 Patienten pro Studienarm betreuen. In Studie 2 hatte keines der 28 Zentren und in der Studie

1 keines der 38 Zentren mehr als 10 Patienten pro Studienarm eingeschlossen. In Anbetracht der Patientenzahlen in beiden Studien und ihre geografische Verbreitung wurde die Region mit den Ausprägungen USA, Nicht-USA als Subgruppenmerkmal bestimmt.

Tabelle 4-82 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen und Ergebnisse der Heterogenitätstests

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Region
Häufigkeit konvulsiver Anfälle (Primärer Endpunkt)			
Studie 2	● $I^2 = 0,0 \%$, $p = 0,318$	○ $I^2 = 0,0 \%$, $p = 0,495$	○ $I^2 = 61,1 \%$, $p = 0,109$
Studie 1	● $I^2 = 90,5 \%$, $p = \mathbf{0,001}$	○ $I^2 = 49,6 \%$, $p = 0,159$	○ $I^2 = 0,0 \%$, $p = 0,628$
Häufigkeit von Status epilepticus			
Studie 2	● $I^2 = 59,5 \%$, $p = 0,116$	n.d.	n.d.
Studie 1	● $I^2 = 0,0 \%$, $p = 0,470$	n.d.	n.d.
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. Abkürzung: I^2 : Irrelevanzmaß Quellen: Studie 1 (41): eigene Berechnungen Tab. 5B; Studie 2 (42): eigene Berechnungen Tab. 5B-2; Studie 1 und Studie 2 (68): eigene Berechnungen zur Heterogenität			

Es liegt ein singulärer Beleg für eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter in Studie 1 vor (Tabelle 4-82). Die Effekte auf den primären Endpunkt waren in beiden Altersgruppen auch in dieser Studie gleichgerichtet und zum Vorteil von Fenfluramin, allerdings in der Altersgruppe der jüngeren Patienten nicht statistisch signifikant: Reduktion der Anfallsfrequenz um 40,7 %, 95 %-KI [-18,0%; 70,2%], $p = 0,148$ ((41), Tab. 14.2.1.2_103d_age). Ausschlaggebend hierfür ist die geringe Anzahl an Patienten in beiden Vergleichsgruppen mit jeweils $N = 11$. Zudem wird dieser Befund weder durch die Subgruppenanalyse dieses Endpunkts in Studie 2 ((42), Tab. 14.2.1.2b_103d_age), noch durch die präspezifizierten Subgruppenanalysen zum Endpunkt Status epilepticus in beiden Studien gestützt. Dadurch lässt sich dieser singuläre Befund nicht sinnvoll interpretieren, eine Subgruppen-spezifische Betrachtung des Zusatznutzens von Fenfluramin ist nicht angezeigt.

4.4.2.8 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung sind die RCT Studie 2 und Studie 1 mit endpunktbezogen hoher Ergebnissicherheit und entsprechenden statistisch signifikanten Effekten dargestellt worden. Nachfolgend wird die Aussagekraft der RCT für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit (interne Validität) und der Alltagsnähe (externe Validität) dargestellt.

Interne Validität (Ergebnissicherheit)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig, da es sich bei Studie 2 und Studie 1 um adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete randomisierte, kontrollierte, verblindete klinische Studien handelt (Anhang 4-F). Darüber hinaus wurden in den Studien patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit

mit einem niedrigen endpunktspezifischen Verzerrungspotential untersucht. Aus dem Fehlen von endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Verzerrungsaspekten resultiert eine hohe Ergebnissicherheit.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ergaben sich für beide Studien nicht. Das Verzerrungspotenzial wurde sowohl auf Studienebene als auch für sämtliche Endpunkte mit „niedrig“ bewertet, da alle beiden Studien randomisierte, kontrollierte klinische Studien waren, die adäquat geplant, durchgeführt und ausgewertet wurden, wobei es auch auf Endpunktebene keine Verzerrungsaspekte gab.

Externe Validität (Alltagsnähe)

Insgesamt ist zu prüfen, inwieweit die in der Studienpopulation beobachteten Therapieeffekte für die Zielpopulation zu erwarten sind. Diese Fragestellung wird wie folgt operationalisiert:

- 1) Ist die Studienpopulation hinreichend vergleichbar mit der Zielpopulation? Entspricht das in den Studien untersuchte Krankheitsgeschehen der deutschen Versorgungsrealität?

Die Populationen der zwei Studien ist nach Maßgabe der allgemeinen Patientencharakteristika mit der Zielpopulation in Deutschland vergleichbar.

- 2) Finden sich Hinweise auf eine Effektmodifikation durch bestimmte Einflussfaktoren?

Interaktionstests lieferten keinen Hinweis auf Effektmodifikationen, die eine Subgruppen-spezifische Bewertung des medizinischen Zusatznutzens notwendig oder auch nur sinnvoll erscheinen lassen.

Statistische Signifikanz

Für die relevanten Wirksamkeitsendpunkte wird das präspezifizierte, zweiseitige Signifikanzniveau von 5 % deutlich unterschritten.

Datenqualität

In den CSRs wird zur Sicherstellung der Datenqualität auf die Wahrung der Datengüte in klinischen Studien nach den Prinzipien der „Deklaration von Helsinki“ verwiesen (23, 24, 69). Die erfolgte Zulassung seitens FDA und EMA ist eine Bestätigung für die hohen Standards, die bei der Datenqualität der Studien angelegt wurden.

Interne Konsistenz

In der Gesamtschau wird nach eingehender statistischer und medizinischer Betrachtung für keine der vordefinierten Subgruppenmerkmale von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Validität der Endpunkte

Alle für dieses Dossier herangezogenen Endpunkte der Kategorien Morbidität und Lebensqualität sind für das Dravet-Syndrom etabliert und alltagsnah und haben dadurch eine

hohe externe Validität. Die interne Validität ergibt sich durch das niedrige Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

Aussagesicherheit

Die Zulassungsstudie Studie 2 entspricht dem Evidenzgrad Stufe 1b und hat ein niedriges Verzerrungspotenzial. Die Aussagekraft der studienspezifischen Nachweise ist als „hoch“ einzustufen und erfüllt die Anforderungen für die Kategorie „Hinweis“ bei der Aussagesicherheit.

Die Zulassungsstudie Studie 1 entspricht dem Evidenzgrad Stufe 1b und hat ein niedriges Verzerrungspotenzial. Die Aussagekraft der studienspezifischen Nachweise ist als „hoch“ einzustufen und erfüllt die Anforderungen für die Kategorie „Hinweis“ bei der Aussagesicherheit.

Die Meta-Analysen von Studie 2 und Studie 1 mit Evidenzgrad Stufe 1a erfüllen somit die Anforderungen für die Kategorie „Beleg“ bei der Aussagesicherheit (21).

4.4.2.9 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Tabelle 4-83 zeigt eine Zusammenstellung aller für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Fenfluramin relevanten Ergebnisse der Analyse beider Studien. Diese Zusammenstellung verdichtet die ausführlichen Betrachtungen der Kategorien Mortalität (4.4.2.6.4.1), Morbidität (4.4.2.6.2), Lebensqualität (4.4.2.6.3) und Sicherheit (4.4.2.6.4). Die Reihenfolge der aufgeführten Endpunkte in der Kategorie Morbidität entspricht der Rangfolge ihrer Patientenrelevanz, unabhängig von der Stärke der ermittelten Effekte. Die Patientenrelevanz ist zum einen abhängig von der Zuordnung des Endpunkts zu einer Zielgrößenkategorie (21), zum anderen von der Validität der Relevanzschwelle (21).

Tabelle 4-83 Relevante Studienergebnisse für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Fenfluramin für die Behandlung von Patienten ab 2 Jahren mit dem Dravet-Syndrom

Kategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
Mortalität			↔
Morbidität			↑↑
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 75 %			
Meta-Analyse	RR: 0,06 [0,01; 0,23] p < 0,0001 ^a HetT: p = 0,85, I ² = 0 %	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen	↑↑

Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle \geq 50 %			
Meta-Analyse	RR: 0,14 [0,07; 0,29] p < 0,00001 ^a HetT: p = 0,34, I ² = 0 %	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen	↑↑
Häufigkeit konvulsiver Anfälle			
Meta-Analyse	SMD: -0,94 [-1,26; -0,62] p < 0,00001 ^a HetT: p = 0,22, I ² = 33 %	Beleg für einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen	↑↑
Häufigkeit konvulsiver und nicht konvulsiver Anfälle			
Meta-Analyse	SMD: -0,68 [-0,99; -0,36] p < 0,0001 ^a HetT: p = 0,48, I ² = 0 %	Beleg für einen geringen Zusatznutzen	↑↑
Klinischer Gesamteindruck (CGI-I) - stark oder sehr stark verbessert			
Studie 1	RR: 0,18 [0,07; 0,48] p < 0,001 ^a	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	↑↑
Klinischer Gesamteindruck (CGI-I) - leicht, stark oder sehr stark verbessert			
Meta-Analyse	RR: 0,53 [0,38; 0,75] p = 0,0003 ^a HetT: p = 0,46, I ² = 0 %	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	↑↑
Lebensqualität			↔
PedsQL – Schulische Funktion			
Studie 1	SMD: 1,16 [0,56; 1,76] p < 0,001 ^a	Hinweis auf einen mindestens geringen Zusatznutzen	↑↑
Sicherheit			↔
<p>Endpunkte sind in der Reihenfolge abnehmender, angenommener Patientenrelevanz unabhängig von der Effektstärke genannt.</p> <p>a: p-Wert zum z-Score berechnet mit RevMan Version 5.4</p> <p>Statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑)</p> <p>Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔)</p> <p>Abkürzungen: CGI-I: Clinical Global Impression Improvement; HetT: Heterogenitätstest;</p> <p>I²: Inkonsistenzmaß; KI: Konfidenzintervall; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory;</p> <p>RR: relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz</p> <p>Quellen: Abbildung 7, Abbildung 6, Abbildung 3, Abbildung 5, Tabelle 4-52, Abbildung 13, Tabelle 4-61</p>			

Meta-Analysen von Studie 2 und Studie 1 zeigten konsistent Belege statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteile von Fenfluramin im Vergleich zu Placebo in der Kategorie

Morbidität, denen keine relevanten Nachteile in den Kategorien Mortalität, Lebensqualität und Sicherheit gegenüberstehen.

Wie in Abschnitt 4.4.2.4 dargelegt, sind die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Für die Beurteilung der Sicherheit von Fenfluramin im deutschen Versorgungskontext ist es auch hochrelevant, dass Fenfluramin nur im Rahmen eines Programms für den kontrollierten Zugang (Controlled Access Programme) von speziell geschulten Ärzten eingesetzt werden darf (3).

Mit Fenfluramin wird eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1, 5. Kapitel VerfO G-BA erreicht, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen nach § 4 Absatz 13 AMG und 4. Kapitel § 26 Absatz 1 VerfO des Gemeinsamen Bundesausschusses.

In der Gesamtschau ergibt sich für Fenfluramin für Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit Dravet-Syndrom ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-84: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit Dravet-Syndrom	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE)

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

(Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.6 Referenzliste

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

1. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation Fenfluramine hydrochloride for the treatment of Dravet syndrome; 2020 [Stand:

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

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

- 27.11.2020]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/14/1219-public-summary-opinion-orphan-designation-fenfluramine-hydrochloride-treatment-dravet-syndrome_en.pdf.
2. Bundesministeriums der Justiz und für Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung; 2020 [Stand: 27.11.2020]. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/___35a.html.
 3. Zogenix ROI. Fachinformation Fintepla 2,2 mg/ml Lösung zum Einnehmen; 2020. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
 4. Ceulemans B. Overall management of patients with Dravet syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53 Suppl 2:19–23. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.03968.x.
 5. Dravet C. Dravet syndrome history. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53 Suppl 2:1–6. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.03964.x.
 6. Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia* 2011; 52 Suppl 2:3–9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.02994.x.
 7. Gataullina S, Dulac O. From genotype to phenotype in Dravet disease. *Seizure* 2017; 44:58–64. doi: 10.1016/j.seizure.2016.10.014.
 8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage II.1: Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards, Stand 20.02.2020; 2020 [Stand: 27.11.2020]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2020-02-20_An12_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf.
 9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.: In Kraft getreten am 24. November 2020; 2020 [Stand: 27.11.2020]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2303/VerfO_2020-07-16_iK-2020-11-24.pdf.
 10. Europäisches Parlament. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften.*; 1999 [Stand: 27.11.2020]. Verfügbar unter: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:02000R0141-20090807&from=NL>.
 11. European Medicines Agency. EMA/COMP/700717/2013 Public summary of opinion on orphan designation - Fenfluramine hydrochloride for the treatment of Dravet syndrome; 2014 [Stand: 27.11.2020]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/14/1219-public-summary-opinion-orphan-designation-fenfluramine-hydrochloride-treatment-dravet-syndrome_en.pdf.
 12. Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, van Bogaert P et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force

- Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia* 2015; 56(8):1185–97. doi: 10.1111/epi.13057.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Cannabidiol (Dravet-Syndrom, ≥ 2 Jahre); 2020 [Stand: 27.11.2020]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6481/2020-04-02_AM-RL-XII_Cannabidiol_D-484_TrG.pdf.
 14. Bundesministeriums der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130bSGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV); 2019 [Stand: 27.11.2020]. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
 15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-115: Fenfluramin zur Behandlung von Anfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom bei Kindern im Alter von 2 bis 17 Jahren und Erwachsenen; 2019.
 16. Gemeinsamer Bundesausschuss (GB-A). 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. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Cannabidiol – AWG A; 2019 [Stand: 27.11.2020]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/499/>.
 17. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340:c332.
 18. Zogenix International Limited. ZX008 Study 1, Appendix 16-01-09, Documentation of Statistical Methods: Statistical Analysis Plan; 2017.
 19. Zogenix International Limited. ZX008-1504 Cohort 2, Appendix 16-01-09, Documentation of Statistical Methods: Statistical Analysis Plan; 2018.
 20. Deeks JJ HJ. Statistical Algorithms in Review Manager 5; 2010 [Stand: 27.11.2020]. Verfügbar unter: https://www.researchgate.net/publication/252093205_Statistical_Algorithms_in_Review_Manager_5.
 21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 6.0; 2020 [Stand: 27.11.2020]. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.
 22. European Medicines Agency. European Medicines Agency decision P/0354/2018 of 30 November 2018 on the acceptance of a modification of an agreed paediatric investigation plan for fenfluramine (hydrochloride) (EMA-001990-PIP01-16-M02); 2018 [Stand: 27.11.2020]. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip->

decision/p/0354/2018-ema-decision-30-december-2018-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan_en.pdf.

23. Zogenix International Limited. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebocontrolled Trial of Two Fixed Doses of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution as an Adjunctive Therapy in Children and Young Adults with Dravet Syndrome: (ZX008 Study 1: Subjects from Studies ZX008-1501 and ZX008-1502) CLINICAL STUDY REPORT Final; 2019.
24. Zogenix International Limited. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Parallel Group Evaluation of the Efficacy, Safety, and Tolerability of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution, as Adjunctive Antiepileptic Therapy to Stiripentol Treatment in Children and Young Adults with Dravet Syndrome: Study ZX008-1504 Cohort 2: FINAL CLINICAL STUDY REPORT; 2018.
25. Zogenix International Limited. An Open-Label Extension Trial to Assess the Long-Term Safety of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution as an Adjunctive Therapy in Children and Young Adults with Dravet Syndrome (ZX008-1503): INTERIM CLINICAL STUDY REPORT; 2018.
26. Food and Drug Administration (FDA). Naming of Drug Products Containing Salt Drug Substances; 2015 [Stand: 27.11.2020]. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/87247/download>.
27. Zogenix International Limited. ZX008 Dose Conversion from 2.5mg/ml Fenfluramine HCl salt to 2.2mg/ml Free Base; 2020.
28. Nabbout R, Mistry A, Zuberi S, Villeneuve N, Gil-Nagel A, Sanchez-Carpintero R et al. Fenfluramine for Treatment-Resistant Seizures in Patients With Dravet Syndrome Receiving Stiripentol-Inclusive Regimens: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2020; (77(3)):300–8. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.4113.
29. Lagae L, Sullivan J, Knupp K, Laux L, Polster T, Nikanorova M et al. Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2019; 394(10216):2243–54. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32500-0.
30. Sullivan J, Scheffer IE, Lagae L, Nabbout R, Pringsheim M, Talwar D et al. Fenfluramine HCl (Fintepla®) provides long-term clinically meaningful reduction in seizure frequency: Analysis of an ongoing open-label extension study. *Epilepsia* 2020. doi: 10.1111/epi.16722.
31. Lai WW, Galer BS, Wong PC, Farfel G, Pringsheim M, Keane MG et al. Cardiovascular safety of fenfluramine in the treatment of Dravet syndrome: Analysis of an ongoing long-term open-label safety extension study. *Epilepsia* 2020; 61(11):2386–95. doi: 10.1111/epi.16638.
32. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): CHMP assessment report, Fintepla; 2020 [Stand: 21.01.2021]. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fintepla>.

33. Strzelczyk A, Kalski M, Bast T, Wiemer-Kruel A, Bettendorf U, Kay L et al. Burden-of-illness and cost-driving factors in Dravet syndrome patients and carers: A prospective, multicenter study from Germany. *Eur J Paediatr Neurol* 2019. doi: 10.1016/j.ejpn.2019.02.014.
34. Lotte J, Haberlandt E, Neubauer B, Staudt M, Kluger GJ. Bromide in patients with SCN1A-mutations manifesting as Dravet syndrome. *Neuropediatrics* 2012; 43(1):17–21. doi: 10.1055/s-0032-1307454.
35. Schubert-Bast S, Wolff M, Wiemer-Kruel A, Spiczak S von, Trollmann R, Reif PS et al. Seizure management and prescription patterns of anticonvulsants in Dravet syndrome: A multicenter cohort study from Germany and review of literature. *Epilepsy Behav* 2019; 98(Pt A):88–95. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.06.021.
36. Tanabe T, Awaya Y, Matsuishi T, Iyoda K, Nagai T, Kurihara M et al. Management of and prophylaxis against status epilepticus in children with severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI; Dravet syndrome)--a nationwide questionnaire survey in Japan. *Brain & development* 2008; 30(10):629–35. doi: 10.1016/j.braindev.2008.03.002.
37. Wirrell EC, Laux L, Donner E, Jette N, Knupp K, Meskis MA et al. Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel. *Pediatric neurology* 2017; 68:18-34.e3. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.025.
38. Oguni H, Hayashi K, Oguni M, Mukahira A, Uehara T, Fukuyama Y et al. Treatment of severe myoclonic epilepsy in infants with bromide and its borderline variant. *Epilepsia* 1994; 35(6):1140–5. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7988502/>.
39. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders (Draft): CHMP/EWP/566/98 Rev.3, Committee for medicinal products for human use (CHMP); 2018 [Stand: 27.11.2020]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-3_en.pdf.
40. European Medicines Agency. EMA/458106/2019 EMEA/H/C/004675/0000 Assessment report Epidyolex; 2019 [Stand: 27.11.2020]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epidyolex-epar-public-assessment-report_en.pdf.
41. Zogenix International Limited. Studie 1: Zusatzanalysen Morbidität; eigene Berechnungen; 2020.
42. Zogenix International Limited. Studie 2: Zusatzanalysen Morbidität; eigene Berechnungen; 2020.
43. Zogenix International Limited. Studie 2 und Studie 1: Gepoolte Analysen für die Meta-Analysen; eigene Berechnungen; 2020.
44. Nabbout R, Sullivan J, Dlugos D, Farfel G et al. What Defines “Clinically Meaningful Changes in Seizure Frequency”? Analysis of Data From a Phase 3 Clinical Study of Low-Dose Fintepla® (Fenfluramine HCl Oral Solution) in Dravet Syndrome: (Abst. 3.463):

- Presented at the American Epilepsy Society (AES) Annual Meeting, November 30-December 4 2018, New Orleans, LA 2018; 2018 [Stand: 27.11.2020]. Verfügbar unter: https://www.aesnet.org/meetings_events/annual_meeting_abstracts/view/504807.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (GB-A). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Cannabidiol (Dravet-Syndrom, ≥ 2 Jahre); 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4244/2020-04-02_AM-RL-XII_Cannabidiol_D-484_BAnz.pdf.
 46. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015; 56(10):1515–23. doi: 10.1111/epi.13121.
 47. Specchio N, Pietrafusa N, Doccini V, Trivisano M, Darra F, Ragona F et al. Efficacy and safety of Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: A real-world study. *Epilepsia* 2020. doi: 10.1111/epi.16690.
 48. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr* 2003; 3(6):329–41. doi: 10.1367/1539-4409(2003)003<0329:tpaapp>2.0.co;2.
 49. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care* 2001; 39(8):800–12. doi: 10.1097/00005650-200108000-00006.
 50. Varni JW, Limbers CA, Burwinkle TM. How young can children reliably and validly self-report their health-related quality of life?: an analysis of 8,591 children across age subgroups with the PedsQL 4.0 Generic Core Scales. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5:1. doi: 10.1186/1477-7525-5-1.
 51. Sabaz M, Cairns DR, Lawson JA, Nheu N, Bleasel AF, Bye AM. Validation of a new quality of life measure for children with epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41(6):765–74. doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb00240.x.
 52. Zogenix International Limited. Studie 1: Zusatzanalysen Lebensqualität; eigene Berechnungen; 2020.
 53. Zogenix International Limited. Studie 2: Zusatzanalysen Lebensqualität; eigene Berechnungen; 2020.
 54. European Medicines Agency. ICH Topic E2A: Clinical Safety Data Management: Definitions and standards for expedited reporting.; 1995 [Stand: 27.11.2020]. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e2a-clinical-safety-data-management-definitions-standards-expedited-reporting>.
 55. European Medicines Agency. ICH guideline E2F on development safety update report; 2011 [Stand: 27.11.2020]. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e2f-development-safety-update-report>.

56. Zogenix International Limited. Studie 1: Zusatzanalysen Sicherheit; eigene Berechnungen; 2020.
57. Zogenix International Limited. Studie 2: Zusatzanalysen Sicherheit; eigene Berechnungen; 2020.
58. Biocodex. Fachinformation Diacomit 500 mg Hartkapseln; 2018 [Stand: 27.11.2020]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010665>.
59. Food and Drug Administration (FDA). Prescribing information Diacomit (stiripentol); 2018 [Stand: 27.11.2020]. Verfügbar unter: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/206709s000,207223s000lbl.pdf.
60. European Medicines Agency. EPAR - scientific discussion Diacomit (Stiripentol); 2009 [Stand: 27.11.2020]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/diacomit-epar-scientific-discussion_en.pdf.
61. JANSSEN-CILAG GmbH. Fachinformation Topiramamat; 2019 [Stand: 27.11.2020]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011799>.
62. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation.: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance [ASE GUIDELINES AND STANDARDS]; 2017 [Stand: 27.11.2020]. Verfügbar unter: <https://www.asecho.org/wp-content/uploads/2017/04/2017VavularRegurgitationGuideline.pdf>.
63. Zogenix International Limited. Compassionate Use Programme Safety Report: Safety Report Number: 2.0, Reporting Period: 21 November 2019 to 21 October 2020; 2020.
64. Stuss DT, Alexander MP. Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychol Res* 2000; 63(3-4):289–98. doi: 10.1007/s004269900007.
65. Gioia GA, Isquith PK, Guy SC, Kenworthy L. Behavior rating inventory of executive function. *Child Neuropsychol* 2000; 6(3):235–8. doi: 10.1076/chin.6.3.235.3152.
66. Parrish J, Geary E, Jones J, Seth R, Hermann B, Seidenberg M. Executive functioning in childhood epilepsy: parent-report and cognitive assessment. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49(6):412–6. doi: 10.1111/j.1469-8749.2007.00412.x.
67. Sherman EMS, Slick DJ, Eyrl KL. Executive dysfunction is a significant predictor of poor quality of life in children with epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47(11):1936–42. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00816.x.
68. Zogenix International Limited. Studie 2 und Studie 1: Zusatzanalysen zur Heterogenität des primären Endpunkts; eigene Berechnungen; 2020.
69. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects – WMA – The World Medical Association; 2018 [Stand: 27.11.2020]. Verfügbar unter: <https://www.wma.net/policies-post/wma->

declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/.

70. Zogenix International Limited. ZX008-1504 Cohort 2, Appendix 16-01-01 Protocol and Protocol Amendments; 2018.
71. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med* 2017; 376(21):2011–20. doi: 10.1056/NEJMoa1611618.
72. Zogenix International Limited. ZX008 Study 1, Appendix 16-01-01 Protocol and Protocol Amendments; 2016.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

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

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

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

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

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

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

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

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (8, 9) (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 0 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-86 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-86 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-85 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 2 (NCT02926898)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel</p> <p>Das Ziel der vorliegenden randomisierten Phase-3-Studie war es, die überlegene Wirksamkeit von Fenfluramin (ZX008) in einer Dosierung von 0,4 mg pro kg Körpergewicht und Tag gegenüber Placebo als Zusatztherapie zu einem stabilen Stiripentol-haltigen Therapieregime bei Kindern und jungen Erwachsenen im Alter von 2-18 Jahren mit Dravet-Syndrom nachzuweisen (Studie 2). Des Weiteren wurde die Sicherheit und Verträglichkeit von Fenfluramin im Vergleich zu Placebo untersucht.</p> <p>Primäres Studienziel</p> <p>Das primäre Studienziel war der Nachweis der überlegenen Wirksamkeit von 0,4 mg/kg/Tag Fenfluramin (orale Lösung) im Vergleich zu Placebo als Zusatztherapie zu einem stabilen Stiripentol-haltigen Therapieregime bei Kindern und jungen Erwachsenen, basierend auf der Änderung der mittleren Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der 15-wöchigen kombinierten Titrations- und Erhaltungsphase (T+E)* im Vergleich zur 6-wöchigen Baselinephase.</p> <p>*Dauer der Titrationsphase: 3 Wochen *Dauer der Erhaltungsphase: 12 Wochen</p> <p>Sekundäre Studienziele</p> <p><u>Wirksamkeit</u></p> <p>Vorrangiges sekundäres Wirksamkeitsziel war der Nachweis der Überlegenheit von Fenfluramin in einer Dosierung von 0,4 mg/kg/Tag gegenüber Placebo im Hinblick auf den Anteil an Patienten mit einer ≥ 50 %igen Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle gegenüber der Baselinephase und dem längsten anfallsfreien Intervall.</p> <p>Zum Nachweis der Sicherheit und Verträglichkeit von Fenfluramin in einer Dosierung von 0,4 mg/kg/Tag im Vergleich zu Placebo wurden unerwünschte Ereignisse (UEs) und Laborparameter erfasst, körperliche und neurologische Untersuchungen durchgeführt, Vitalzeichen (Blutdruck, Herzfrequenz, Körpertemperatur, Atemfrequenz) bestimmt, Elektrokardiografien durchgeführt, der Thorax geröntgt, das Körpergewicht bestimmt und kognitive Funktionen erfasst.</p> <p>Die Pharmakokinetik von Fenfluramin und seines Metaboliten Norfenfluramin wurde an Plasmaproben anhand verschiedener Parameter bestimmt.</p> <p>Fragestellung</p> <p>Ist eine Behandlung von Patienten mit Dravet-Syndrom (Alter: 2-18 Jahre) unter einem stabilen Stiripentol-haltigen Therapieregime mit Fenfluramin (0,4 mg/kg/Tag) als Zusatztherapie gegenüber Placebo überlegen?</p> <p>Hypothese</p> <p>Nullhypothese: Änderung für den primären Endpunkt vom Baselinewert ist für die Fenfluramin-Gruppe und die Placebo-Gruppe gleich.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Alternativhypothese: Änderung für den primären Endpunkt vom Baselinewert ist für die Fenfluramin-Gruppe signifikant größer als für die Placebo-Gruppe.</p> <p>Im Rahmen der Überlegenheitstestung kann die Nullhypothese abgelehnt werden, wenn das zweiseitige Signifikanzniveau kleiner 0,05 ist.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die Studie wurde konsekutiv mit zwei Patienten-Kohorten durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studie 2 Kohorte 1: Offene Studie mit 18 Probanden zur Untersuchung der Pharmakokinetik und Sicherheit der zusätzlichen Gabe von Fenfluramin zu Stiripentol und Bestimmung der Fenfluramin Dosis, die in Kohorte 2 verwendet wird (d.h., die zu Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag ohne Gabe von Stiripentol möglichst pharmakokinetisch äquivalente Dosis). Diese Ergebnisse werden in einem separaten Studienbericht zusammengefasst. • Studie 2 Kohorte 2 (Kurzform: Studie 2): Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie mit zwei parallelen Gruppen zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Fenfluramin als Zusatztherapie bei Kindern und jungen Erwachsenen mit refraktären Anfällen unter einer Standardtherapie, die mindestens Stiripentol und Clobazam und/oder Valproat enthält. <p>Studie 2 Allokation: randomisiert Patienten, die sich für Studie 2 qualifizierten wurden im Verhältnis 1 : 1 randomisiert auf Fenfluramin 0,4 mg/kg/Tag (max. 17 mg/Tag) oder Placebo; jeweils als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis von Stiripentol plus Clobazam und/oder Valproat. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Alter (< 6 Jahre, ≥ 6 Jahre), um vergleichbare Behandlungsarme zu schaffen und mit dem Ziel, dass sich die Patienten gleichmäßig auf die Altersgruppen verteilen (je Gruppe 25 % der Patienten). Verblindung: doppelblind Studienhorizont: bis zu 2 Jahre Design: parallel, Placebo-kontrolliert Studienorganisation: multizentrisch Phase: 3 Studienphasen und Nachbeobachtung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6-wöchige Baselinephase • 3-wöchige Titrationsphase • 12-wöchige Erhaltungsphase • 2-wöchige Übergangsphase für Patienten, die in die offene Verlängerungsstudie wechselten und 2-wöchige Ausschleichphase für Patienten, die die Studie beendeten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Nach 3-6 Monaten und 24 Monaten kardiologische Nachbeobachtung und körperliche Untersuchung für Patienten, die nicht an der Verlängerungsstudie teilnahmen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Protokolländerungen</p> <p>Zum Originalprotokoll der Studie 2 vom 08. Februar 2016 (Version 1.0) gab es drei Protokolländerungen, die im Folgenden zusammengefasst werden (24, 70).</p> <p>Protokolländerung 1 vom 25. Mai 2016 (Version 2.0)</p> <p>Erläuterungen und Änderungen aufgrund von Rückmeldungen der French National Agency for the Safety of Medicines and Health Products (ANSM) und der zentralen Ethikkommission:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hinzufügen von Thorax-Röntgen vor und nach 13 Wochen Behandlung mit der Studienmedikation (Frankreich, Niederlande). Hinzufügen einer kardiologischen Nachbeobachtung über 24 Monate bei mehr als 13 Wochen Behandlung mit der Studienmedikation in der doppelblinden oder offenen Phase (, Frankreich, Niederlande, Deutschland). Aktualisierung der Liste verbotener Medikationen und Nahrungsmittel, um das Verbot von Alkohol aufzunehmen. Hinzufügen eines Abschnitts für Probanden, die in die offene Verlängerungsstudie wechseln, einschließlich gegebenenfalls Aktualisierungen zu Ein- und Ausschlusskriterien, Studiendesign, Visiten, zu entnehmende Blutmengen, statistischen Methoden usw. Erhöhung der Anzahl an teilnehmenden Zentren und Ländern. Festlegung, dass bei Einnahme von Midazolam und Diazepam als Notfallmedikation vorab keine Zustimmung durch den Medizinischen Monitor erforderlich ist. Festlegung, dass QOLCE bei allen Kindern eingesetzt wird. Festlegung der Definitionen von Anfalltypen. <p>Protokolländerung 1.1 vom 30. September 2016 (Version 3.0)</p> <ul style="list-style-type: none"> Erweiterung der teilnehmenden Länder um Belgien, Kanada, Deutschland, Italien, Spanien und USA. Aktualisierung der Anzahl der teilnehmenden Zentren. Korrektur der erforderlichen Anzahl an Anfällen in der Baselinephase aufgrund eines typographischen Fehlers. Ausdehnung der Screening-Phase auf 21 Tage. Festlegung, dass Elektrokardiogramme zentral aufgezeichnet werden. Aktualisierung der Meldung schwerer unerwünschter Ereignisse. <p>Protokolländerung 2.1 vom 13. Dezember 2016 (Frankreich), 2.3 vom 29. Dezember 2016 (USA, UK, Kanada), 2.2.8 vom 10. Juli 2017 (Deutschland), 2.3.2 vom 20. Februar 2017 (UK), (Version 3.0), 2.3.2.8 vom 10. Juli 2017 (UK), 2.3.8 vom 21. Juni 2017 (USA, Kanada), 2.4 vom 04. Januar 2017 (Frankreich, Niederlande), 2.4.8 vom 29. Juni 2017 (Frankreich, Niederlande) und 2.5.8 vom 20. Juni 2017 (Spanien)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Klarstellungen und Änderungen verschiedener Abschnitte der Protokolle wurden basierend auf der Dosis von Fenfluramin 0,4 mg/kg/Tag (max. 17 mg/Tag) für Studie 2 vorgenommen, die den Studienplan für die Untersuchungen/Visiten, die Risiko-Nutzen-Rationalen und die Beschreibung des primären Endpunkts betrafen.</p> <p>Zusätzlich wurden folgende wichtige, zum Teil länderspezifische Änderungen vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der teilnehmenden Länder (USA, UK und Kanada). • Hinzufügen einer schriftlichen Einwilligung nach Aufklärung (Informed Consent) bei Visite 1 zum Studienplan zur Erhebung von EQ-5D-5L QoL für Eltern/Betreuer (USA, UK und Kanada). • Festlegung, dass zur Erfassung kognitiver Funktionen die kognitive Domäne von QOLCE und altersgerechte Versionen von BRIEF verwendet werden (USA, UK, Kanada) • Aktualisierung der Vorschrift für die Entnahme einer Blutprobe zur Bestimmung des Epilepsie-Genotyps. • Erlaubnis, dass Patienten mit einer klinischen Kontraindikation für Valproat oder Clobazam eingeschlossen werden können. Diese Änderung wurde als nicht-substantiell angesehen (Deutschland). • Hinzufügen einer kardiologischen Nachbeobachtung 12 Monate nach Erhalt der letzten Studienmedikation (UK). <p>Protokolländerungen vom 02. Februar 2018: 3.1 (UK), 3.2 (Deutschland), 3.3 (USA und Kanada), 3.4 (Frankreich und Niederlande) und 3.5 (Spanien)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Fallzahl (Erweiterung auf ungefähr 90 Probanden). • Aktualisierungen der statistischen Analysen und der Wirksamkeitsziele zur Anpassung an den SAP. • Aktualisierung der Liste unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse im Hinblick auf 1) Streichung von kardiovaskulären/respiratorischen Punkten inklusive der Meldung von ECHO mit Anzeichen von Regurgitation im Bereich der Herzklappen, 2) Streichung des Serotonin-Syndroms, 3) Streichung von Halluzinationen, Psychosen, Euphorie und Stimmungsschwankungen 4) Streichung von Galaktorrhoe, Gynäkomastie, Priapismus und 5) Streichung von Serum-Blutzuckerspiegel $\geq 2 \times$ ULN beim Fasten.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Jedes der folgenden Einschlusskriterien musste erfüllt sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männliche oder weibliche, nicht-schwangere und nicht-laktierende Personen, die am Tag des Screening-Besuchs 2 bis 18 Jahre einschließlich alt waren. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter durften nicht schwanger sein oder stillen. Gebärfähige Patientinnen mussten einen negativen Urin-Schwangerschaftstest nachweisen. Alle gebärfähigen oder zeugungsfähigen Patienten mussten medizinisch akzeptable Formen der Empfängnisverhütung verwenden, einschließlich

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Abstinenz, während der Behandlung in dieser Studie und für 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Klinisch gesicherte Diagnose des Dravet-Syndroms und dokumentierter Nachweis von konvulsiven Anfällen, die mit den gängigen Antiepileptika nicht vollständig kontrolliert werden konnten. 3. Erfüllen aller folgenden fünf Kriterien: <ol style="list-style-type: none"> a. Beginn von Anfällen im ersten Lebensjahr bei einem ansonsten gesunden Säugling. b. Eine Anfallshistorie mit generalisierten tonisch-klonischen, einseitig klonischen oder bilateral klonischen Anfällen, die länger anhielten. c. Die Anfangsentwicklung war normal. d. Normale Gehirn-Magnetresonanztomografie (MRT) ohne kortikale Hirnfehlbildungen. e. Fehlende alternative Diagnose. 4. Erfüllen mindestens eines der folgenden drei Kriterien: <ol style="list-style-type: none"> a. Auftreten eines anderen Anfallstyps, einschließlich myoklonischer, generalisierter tonisch-klonischer, tonischer, atonischer Anfälle, Absencen und/oder fokalen Anfällen, die sich nach dem ersten Anfallstyp entwickelten. b. Durch längere Exposition gegenüber erhöhten Temperaturen induzierte Anfälle und/oder Anfälle waren verbunden mit Fieber verursacht durch Krankheit oder Impfung, heißen Bädern, verstärkten Aktivitäten und plötzlichen Temperaturschwankungen und/oder Anfälle wurden durch starkes natürliches und/oder fluoreszierendes Licht sowie bestimmte visuelle Muster hervorgerufen. c. Genetische Testergebnisse bestätigten die klinische Diagnose des Dravet-Syndroms. 5. Stabile Einnahme aller Medikamente oder Interventionen gegen Epilepsie (einschließlich ketogene Diät und Vagusnerv-Stimulator/Stimulation) über mindestens 4 Wochen vor dem Screening und blieben voraussichtlich während der gesamten Studie stabil. 6. Einwilligung des Probanden oder des rechtlich verantwortlichen Elternteils/des Betreuers in einen Wangenabstrich zur Bestimmung des CYP2D6 Genotyps / Phänotyps. 7. Proband oder der rechtlich verantwortliche Elternteil/Betreuer war über die Art der Studie informiert worden und nach Aufklärung wurde eine schriftliche Einwilligung vom rechtlich verantwortlichen Elternteil/Betreuer (Informed Consent) eingeholt. 8. Erteilen, falls möglich, der Einwilligung in Übereinstimmung mit den Anforderungen des IRB und IEC. 9. Bereitschaft und Fähigkeit eines Elternteils/Betreuers, alle Studienanforderungen und den Plan für die Visiten einzuhalten sowie Bereitschaft und Fähigkeit eines Elternteils/Betreuers das Anfall-Tagebuch zu führen und die Medikamenteneinnahme sicherzustellen. <p>Ausschlusskriterien</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ein Patient konnte nicht eingeschlossen werden, wenn er/sie eines der folgenden Kriterien erfüllte:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bekannte Überempfindlichkeit gegen Fenfluramin oder einen der Hilfsstoffe in der Studienmedikation. 2. Pulmonale arterielle Hypertonie. 3. Aktuell oder früher kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Erkrankung, wie z.B. Herzklappenerkrankung, Myokardinfarkt oder Schlaganfall. 4. Aktuell oder in der jüngsten Vorgeschichte Anorexia nervosa oder Bulimie oder im Vorjahr Depressionen, die für eine Dauer von > 1 Monat eine medizinische oder psychologische Behandlung erforderten. 5. Aktuell oder früher ein Glaukom. 6. Moderate oder schwere Leberinsuffizienz. <ol style="list-style-type: none"> a. Asymptomatische Probanden mit leichter Leberinsuffizienz (erhöhte Leberenzyme < 3fache Obergrenze von normalem [ULN] und/oder erhöhtem Bilirubin < 2fache ULN) konnten nach Überprüfung und Genehmigung durch den Medizinischen Monitor und in Abstimmung mit dem Sponsor in die Studie eingeschlossen werden unter Berücksichtigung von Komorbiditäten und Begleitmedikationen. 7. Begleittherapie mit: <ul style="list-style-type: none"> • Antiepileptischen Medikamenten: Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Eslicarbazepin, Retigabin/Ezogabin oder Phenobarbital; • Zentral wirkenden anorektischen Mitteln; • Felbamate; es sei denn, der Patient wurde mindestens 18 Monate vor dem Screening damit therapiert, hatte eine stabile Leberfunktion und Hämatologie-Labortestergebnisse. Es wurde erwartet, dass die Dosis während der gesamten Studie konstant bleibt; • Jedem zentral wirkende Medikament mit klinisch relevanter Eigenschaft eines Serotonin-Agonisten oder Antagonisten, einschließlich Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Imipramin, Monoaminoxidase-Hemmer, Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmer, Vortioxetin; Cyproheptadin oder jegliche Triptane (Migränetherapie); • Medikamenten, die das kardiovaskuläre Risiko erhöhen, einschließlich Atomoxetin oder andere zentralwirkende noradrenerge Agonisten; • Jeder Form von Marihuana, THC und THC-Derivaten und Cannabidiolprodukten (einschließlich Epidyolex®); • Hinweis: Kurzzeit-Medikationen wurden fallweise nach Ermessen des Medizinischen Monitors zugelassen. 8. Aktuell Einnahme von Carbamazepin, Oxcarbazepin, Eslicarbazepin, Phenobarbital oder Phenytoin, oder eines dieser Medikamente innerhalb der letzten 30 Tage als Erhaltungstherapie. 9. Fehlende Bereitschaft, ab Beginn der Baselinephase und während der gesamten Studie, auf große oder tägliche Portionen Grapefruits und/oder Sevilla-Orangen und die entsprechenden Säfte zu verzichten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>10. Positive Ergebnisse bei der Screening-Visite auf THC im Urin oder Cannabidiol im Blut.</p> <p>11. Teilnahme in den letzten 30 Tagen an einer weiteren klinischen Studie.</p> <p>12. Aktuell Therapie mit einem Prüfpräparat.</p> <p>13. Fehlende Bereitschaft oder Unfähigkeit, die geplanten Visiten, den Medikamenteneinnahmeplan, Laboruntersuchungen, andere Studienverfahren und Studienbeschränkungen einzuhalten.</p> <p>14. Klinisch signifikanter Zustand, Symptome oder eine Erkrankung in den 4 Wochen vor der Screening-Visite, mit Ausnahme von Epilepsie, die sich negativ auf die Teilnahme an der Studie oder auf die Erhebung von Studiendaten auswirken würden oder für die betroffene Person ein Risiko darstellten.</p> <p>Einschlusskriterien für die Randomisierung</p> <p>Alle Einschlusskriterien sowie die folgenden Kriterien mussten erfüllt sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bewilligung der Aufnahme in die Studie durch das Epilepsie-Studienkonsortium. 2. Kein Nachweis einer kardiovaskulären oder kardiopulmonalen Anomalie basierend auf dem Screening ECHO und Elektrokardiogramm (EKG) oder körperlicher Untersuchung, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Spuren (Trace) von Mitral- oder Aortenklappeninsuffizienz oder Anzeichen von Lungenhochdruck. Bewilligung der Aufnahme durch den zentralen kardiologischen Gutachter. 3. ≥ 4 konvulsive Anfälle (tonisch, tonisch-atonisch, tonisch-klonisch oder klonisch) pro 4-Wochen innerhalb der letzten 12 Wochen vor dem Screening, wie nach Auskunft der Eltern/Betreuer an den Prüfer gemeldet wurde oder aus den medizinischen Notizen des Prüfers hervorging. 4. Stabile Basislinie mit ≥ 6 konvulsiven Anfällen während der 6-wöchigen Baselinephase, mit einem Minimum von 2 in den ersten 3 Wochen und 2 in den zweiten 3 Wochen. 5. Einnahme von mindestens einer therapeutisch relevanten und stabilen Dosis Stiripentol plus Clobazam und/oder Valproat für mindestens 4 Wochen vor dem Screening, die voraussichtlich während der Studie stabil beibehalten werden sollte. 6. Bereitschaft und Fähigkeit eines Elternteils/Betreuers nach Meinung des Prüfarztes das Anfall-Tagebuch zu führen (d.h. mindestens 90 % adhären).
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Insgesamt nahmen 28 Zentren teil, die mindestens einen Patienten in Studie 2 einschlossen.</p> <p>Nord-Amerika</p> <ul style="list-style-type: none"> • University of California, San Francisco, CA USA • Children's Hospital Colorado, Aurora, CO USA • Mayo Clinic Rochester, MN USA • Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago, Chicago, IL USA

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Children’s Hospital of Michigan Detroit, MI USA <p>Kanada</p> <ul style="list-style-type: none"> • Children’s and Women’s Health Centre of British Columbia Vancouver, BC CANADA • CHU Ste-Justine Hospital Neurology Department Montreal, Quebec CANADA <p>Vereinigtes Königreich (UK)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Royal Hospital for Children Glasgow, Scotland UK • C/O Clinical Research Facility Level 1 Frontage Building Great Ormond St. Hospital London UK • Littlewood’s Neurosciences Unit Alder Hey Children’s NHS Foundation Trust Road Liverpool, UK • St. Thomas’ Hospital, The Evelina Children’s Hospital, Paediatric Neurosciences London, UK <p>Deutschland</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesellschaft für Epilepsieforschung- Bethel Krankenhaus Mara GmbH Bielefeld, Germany • Kleinwachau-Sächsisches Epilepsiezentrum Radeberg Radeberg, Sachsen Germany • UKSH, Campus Kiel, Klinik für Kinder und Jugendmedizin II Kiel, Germany <p>Frankreich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Department of Child Neurology and Metabolic Diseases, Necker-Enfants Malades Hospital Paris, France • Hopital Robert Debre Paris, France • CHU de Toulouse – Hopital des Enfants Toulouse, France • CHU de Bordeaux Hopital des Enfants Pellegrin Bordeaux, France • CHRU de Lille-Hopital Roger Salengro Lille, France • Groupement Hospitalier Est-Hopital Louis Pradel – CIC Bron, France • Hopital de la Timone Enfants-Service de Neurologie Pediatrique Marseille, France • CHU – Amiens – Picardie Amiens, France • Hopital d’Enfants-CHRU Nancy-Service De Medecine Infantile Vandoeuvre Les Nancy, France <p>Spanien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospital Ruber Internacional, Madrid Spain • Clinica Universidad de Navarra-Neuropediatria Pamplona, Navarra, Spain

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Hospital Sant Joan de Deu Barcelona Passeig Sant Joan de Deu, 2 Barcelona, Spain <p>Niederlande</p> <ul style="list-style-type: none"> • SEIN – Epilepsy Institute in the Netherlands Foundation Zwolle, Netherlands • Kempenhaeghe Heeze, Netherlands
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Studienmedikation wurde körperlsgewichtsadaptiert, basierend auf dem Körpergewicht bei Visite 3 verabreicht. Bei einer Änderung des Körpergewichts um $\pm 25\%$ erfolgte bei Visite 8 eine Anpassung der Dosis des Prüfpräparats.</p> <p>Die Studienmedikation und Placebo wurden zweimal täglich, morgens und abends in einem Abstand von mindestens 8 h und maximal 12 h, mit Nahrung verabreicht. Dabei wurde die tägliche Gesamtdosis auf zwei gleiche Dosen verteilt. Die Verabreichung erfolgte oral mittels mitgelieferter Dosierspritze.</p> <p>Falls eine Dosis nicht komplett verabreicht werden konnte (z.B. aufgrund von Verschütten, Ausspucken), sollte versucht werden, die fehlende Menge zu ersetzen. Konnte die verschüttete Menge nicht quantifiziert werden, so sollte zur Vermeidung von Überdosierung nicht nachdosiert werden.</p> <p>Eine ausgelassene Dosis konnte innerhalb eines Zeitraums von 8 h vor der nächsten Dosis nachgeholt werden; andernfalls wurde die Dosis nicht verabreicht.</p> <p>Wirkstoff INN: Fenfluramin</p> <p>Wässrige Lösung von Fenfluraminhydrochlorid, pH 5, 2,5 mg/ml.</p> <p>Die in Studie 2 verabreichte Fenfluramin-Dosis wurde basierend auf den Ergebnissen von Studie 2 Kohorte 1 und Studie ZX008-1505 ermittelt. Es zeigte sich, dass Fenfluramin in Kombination mit Stiripentol und Valproat in einer Dosis von 0,4 mg/kg/Tag (max. 17 mg/Tag) pharmakokinetisch äquivalent zu Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag (max. 26 mg/Tag) ohne Stiripentol ist. Die Studie erbrachte den Nachweis, dass Fenfluramin die Pharmakokinetik der Begleitmedikation (Stiripentol, Clobazam, Valproat) nicht signifikant beeinflusst.</p> <p>Komparator INN: Placebo</p> <p>1. Titrationsphase (3 Wochen)</p> <p>Stufe 1: Tag 1-7 Stufe 2: Tag 8-14 Stufe 3: Tag 15-21</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fenfluramin 0,4 mg/kg/Tag: Stufe 1: 0,2 mg/kg/Tag Stufe 2: 0,4 mg/kg/Tag Stufe 3: 0,4 mg/kg/Tag • Placebo: Stufe 1-3: Placebo <p>Die maximale Fenfluramin-Dosis betrug 17 mg/Tag.</p> <p>2. Erhaltungsphase (12 Wochen)</p> <p>Wirkstoff INN: Fenfluramin</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Fenfluramin 0,4 mg/kg/Tag (N = 43) <p>Die maximale Dosis betrug 17 mg/Tag.</p> <p>Komparator INN: Placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo (N = 44) <p>3. Ausschleichphase (2 Wochen)</p> <p>Stufe 1: Tag 1-4 nach Studienende oder vorzeitigem Abbruch Stufe 2: Tag 5-8 nach Studienende oder vorzeitigem Abbruch Stufe 3: Tag 9-14</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fenfluramin 0,4 mg/kg/Tag: Stufe 1: 0,4 mg/kg/Tag Stufe 2: 0,2 mg/kg/Tag Stufe 3: keine Einnahme • Placebo: Stufe 1 + 2: Placebo Stufe 3: keine Einnahme <p>4. Übergangsphase (2 Wochen)</p> <p>Stufe 1: Tag 1-7 nach Visite 12/Studienende Stufe 2: Tag 8-14 nach Visite 12/Studienende</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fenfluramin 0,4 mg/kg/Tag: Stufe 1: 0,4 mg/kg/Tag Stufe 2: 0,2 mg/kg/Tag • Placebo: Stufe 1 + 2: Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Wirksamkeitspunkt</p> <p>Änderung der mittleren Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen unter Fenfluramin 0,4 mg/kg/Tag gegenüber Placebo in der 15-wöchigen kombinierten T+E- im Vergleich zur 6-wöchigen Baselinephase.</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität: Änderung der Frequenz von Anfällen, anfallsfreien Tagen und Intervallen zwischen den Anfällen <ul style="list-style-type: none"> ○ Änderung der mittleren Frequenz nicht-konvulsiver Anfälle (alle Typen und nach Anfallstyp) pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase ○ Änderung der mittleren Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen nach Anfallstyp in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase ○ Änderung der mittleren Frequenz konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle (alle Typen) pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase ○ Anzahl der Tage ohne konvulsive Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase ○ Median längstes anfallsfreies Intervall in Tagen zwischen konvulsiven Anfällen • Morbidität: Responder in Bezug auf die Reduktion der Anfallsfrequenz

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil Patienten (n [%]) mit ≥ 50 % Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E- im Vergleich zur Baselinephase ○ Anteil Patienten mit ≥ 75 % Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase ○ Anteil Patienten mit fast vollständiger Freiheit von konvulsiven Anfällen (≤ 1 konvulsiver Anfall) in der kombinierten T+E-Phase ○ Anteil der Patienten ohne konvulsive Anfälle (100 % Reduktion) in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase ● Morbidität: Dauer von Anfällen <ul style="list-style-type: none"> ○ Änderung der Dauer der konvulsiven Anfälle in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase ● Morbidität: Schwere von Anfällen <ul style="list-style-type: none"> ○ Häufigkeit von Status epilepticus ● Morbidität: Weitere Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> ○ Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) aus Sicht des Prüfarztes ○ Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) aus Sicht der Eltern/Betreuer ○ Erfassung des Gesundheitszustandes der Eltern/Betreuer mittels EQ-5D-5L VAS ○ Häufigkeit des Bedarfs an Notfallmedikationen (Anzahl Patienten, die eine Notfallmedikation benötigten und Anzahl an Tagen, an denen diese verabreicht wurde) ○ Häufigkeit von Hospitalisierungen und Inanspruchnahme anderer Gesundheitsressourcen ○ Änderung der Schlafqualität und Änderung des Essverhaltens in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase aus Sicht der Eltern/Betreuer (explorative Endpunkte) ○ Änderung der Schläfrigkeit in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase mittels Karolinska Sleepiness Scale aus Sicht der Eltern/Betreuer (explorativer Endpunkt). <p>Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber dem Baselinewert mittels Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL 4.0. Generic Core) Parent Report Scale ● Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Familie mittels PedsQL Family Impact Module ● Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Epilepsie im Kindesalter mittels Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE) ● Erfassung des Gesundheitszustandes der Eltern/Betreuer mittels EQ-5D-5L. <p>Weitere explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Änderungen in der Nutzung von Ressourcen des Gesundheits- und Sozialbereich, einschließlich geplanter und ungeplanter

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Krankenhausbesuche, Krankenwagen, Hausarztbesuche, Sprach- und Logopädie sowie Ergo- und Physiotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unter Verwendung von Daten aus den verschiedenen Bewertungsskalen erfolgte die Analyse zusammengesetzter Endpunkte spezifisch für das Dravet-Syndrom, einschließlich Häufigkeit und Schwere der Anfälle und subjektive Bewertungen (z.B. Verhalten, Schläfrigkeit). (Die Ergebnisse dieser explorativen Analyse sind nicht Teil des vorliegenden Berichts und werden separat ausgewiesen). <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse • Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function[®] (BRIEF/BRIEF-P) • Kognitive Funktion mittels kognitiver Domänen von BRIEF/BRIEF-P und QOLCE • Auftreten von Suizidalität/selbstverletzendem Verhalten mittels Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) • Laborparameter (Hämatologie, Urinanalyse, laborchemische Diagnostik) • Vitalzeichen (Blutdruck, Herzfrequenz, Körpertemperatur, Atemfrequenz) • Körperliche Untersuchung • Neurologische Untersuchung • Doppler-Echo-Sonografie • 12-Kanal-EKG • Körpergewicht, Größe, BMI. <p>Pharmakokinetik</p> <p>Pharmakokinetische Daten für Fenfluramin und seinen Metaboliten Norfenfluramin.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden fortlaufend während der gesamten Studie erfasst.</p> <p><u>Baselinephase (Visite 1-3):</u></p> <p>Bei der Screening-Visite (Visite 1, Tag: -43 bis -42 oder -42 bis -41) wurden erhoben: ausführliche körperliche und neurologische Untersuchungen, Vitalzeichen, Körpergewicht, Größe und BMI, EKG, Schwangerschaftstest, Laborparameter, Wangenabstrich zur CYP2D6 Genotypisierung, C-SSRS und Nutzung von Gesundheitsressourcen. Das Anfall-Tagebuch wurde ausgegeben.</p> <p>Bei Visite 2 (Tag: -21) erfolgte die telefonische Abfrage der Tagebucheinträge.</p> <p>Herz-ECHO erfolgte bei Visite 1 oder 2.</p> <p>Bei der Randomisierung (Visite 3, Tag: -1) wurden erhoben: Tagebucheinträge, ausführliche körperliche Untersuchung, verkürzte neurologische Untersuchung, Vitalzeichen, Körpergewicht, Größe und BMI, EKG, Schwangerschaftstest, Laborparameter, Thorax-Röntgen, C-SSRS, Karolinska Sleepiness Scale, BRIEF, QOLCE, Nutzung von Gesundheitsressourcen, PedsQL und EQ-5D-5L. Die Studienmedikation wurde ausgeteilt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Eine Probe zur Epilepsie-Genotypisierung konnte zu einem beliebigen Zeitpunkt nach dem Screening und vor Visite 10 entnommen werden.</p> <p><u>Kombinierte T+E-Phase (Visite 4-11):</u></p> <p>An Tag 1 der dreiwöchigen Titrationsphase wurde die Studienmedikation zum ersten Mal verabreicht. In der Titrationsphase fanden zwei Visiten statt (Visite 4 und 5 an Tag: 8 und 15).</p> <p>Bei Visite 4 erfolgte keine Erhebung von Studienendpunkten, sondern Medikation und Tagebucheinträge wurden überprüft (telefonisch oder Klinikbesuch). Bei Visite 5 wurden erhoben: verkürzte körperliche und neurologische Untersuchung, Vitalzeichen, Körpergewicht, Größe und BMI, CGI-I aus Sicht des Prüfarztes und aus Sicht der Eltern/Betreuer und Nutzung von Gesundheitsressourcen. Die Studienmedikation und Tagebücher wurden eingesammelt/geprüft/verteilt.</p> <p>Die Visiten in der 12-wöchigen Erhaltungsphase fanden im Abstand von zwei Wochen statt (Visite 6-11); die Visiten 7, 9 und 11 waren telefonische Anfragen.</p> <p>Bei allen Visiten wurden die Tagebücher abgefragt oder eingesammelt, geprüft und wieder verteilt. Bei den Visiten 6, 8 und 10 wurden erhoben: körperliche Untersuchung (verkürzt), Vitalzeichen, Körpergewicht, Größe, BMI, Urinanalysen inkl. Schwangerschaftstest, Laborwerte, C-SSSR, CGI-I aus Sicht des Prüfarztes und aus Sicht der Eltern/Betreuer, Schlafqualität, Essverhalten und Karolinska Sleepiness Scale.</p> <p>Bei Visite 7, 9 und 11 wurde die Nutzung von Gesundheitsressourcen abgefragt.</p> <p>Bei Visite 8 wurden erhoben: EKG, BRIEF, QOLCE und PedsQL (Generic core scale und Familien-Modul)</p> <p>Eine ECHO-Untersuchung erfolgte im Rahmen von Visite 8 an einem beliebigen Tag zwischen Tag 40 und Tag 54 der Studie.</p> <p>Proben zur Analyse der AED Begleitmedikation wurden bei Visite 3, 6, 8 und 12 vor Gabe des AED entnommen.</p> <p><u>Übergangs- /Ausschleichphase (Visite 12 + 13):</u></p> <p>In dieser Phase wurde eine Visite (Visite 12, Tag: 106) durchgeführt, bei der alle Endpunkte erhoben wurden. Die ECHO-Untersuchung erfolgte an einem beliebigen Tag in dieser Phase.</p> <p>Bei Patienten, die in die offene Verlängerungsphase wechselten, wurden bei Visite 13 (Tag: 120) Proben zur Analyse der Pharmakokinetik von Fenfluramin vor Gabe der Studienmedikation und 1, 2 sowie 4-6 Stunden nach Gabe des Studienmedikaments entnommen.</p> <p>Bei Visite 13 wurden die Tagebücher eingesammelt und geprüft.</p> <p><u>Nachbeobachtung (Visite 14 + 15):</u></p> <p>Bei Visite 14 (nach 3-6 Monaten) und Visite 15 (nach 24 Monaten) wurden kardiologische Untersuchungen (EKG, ECHO) und körperliche Untersuchungen durchgeführt, sowie unerwünschte kardiologische Ereignisse von besonderem Interesse erhoben. Diese Untersuchungen wurden ebenfalls bei</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vorzeitigem Studienabbruch und bei Patienten, die nicht an der offenen Verlängerungsstudie teilnahmen, durchgeführt.</p> <p><u>Training</u></p> <p>Zum dem aktualisierten Protokoll wurde an den Zentren eine Schulung angeboten.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Protokolländerungen</p> <p>Zum Originalprotokoll der Studie 2 vom 08. Februar 2016 (Version 1.0) gab es Protokolländerungen, die im Folgenden zusammengefasst werden (24, 70).</p> <p>Protokolländerung 1 vom 25. Mai 2016 (Version 2.0)</p> <p>Erläuterungen und Änderungen aufgrund von Rückmeldungen der French National Agency for the Safety of Medicines and Health Products (ANSM) und der zentralen Ethikkommission:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen von Thorax-Röntgen vor und nach 13 Wochen Behandlung mit der Studienmedikation (Frankreich, Niederlande). • Hinzufügen einer kardiologischen Nachbeobachtung über 24 Monate bei mehr als 13 Wochen Behandlung mit der Studienmedikation in der doppelblinden oder offenen Phase (, Frankreich, Niederlande, Deutschland). • Festlegung, dass QOLCE bei allen Kindern eingesetzt wird. <p>Protokolländerung 1.1 vom 30. September 2016 (Version 3.0)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Festlegung, dass Elektrokardiogramme zentral ausgelesen werden. • Aktualisierung der Meldung schwerer unerwünschter Ereignisse. <p>Protokolländerung 2.1 vom 13. Dezember 2016 (Frankreich), 2.3 vom 29. Dezember 2016 (USA, UK, Kanada), 2.2.8 vom 10. Juli 2017 (Deutschland), 2.3.2 vom 20. Februar 2017 (UK), (Version 3.0), 2.3.2.8 vom 10. Juli 2017 (UK), 2.3.8 vom 21. Juni 2017 (USA, Kanada), 2.4 vom 04. Januar 2017 (Frankreich, Niederlande), 2.4.8 vom 29. Juni 2017 (Frankreich, Niederlande) und 2.5.8 vom 20. Juni 2017 (Spanien)</p> <p>Klarstellungen und Änderungen verschiedener Abschnitte der Protokolle wurden basierend auf der Dosis von Fenfluramin 0,4 mg/kg/Tag (max. 17 mg/Tag) für Studie 2 vorgenommen, die den Studienplan für die Untersuchungen/Visiten, die Risiko-Nutzen-Rationalen und die Beschreibung des primären Endpunkts betrafen.</p> <p>Zusätzlich wurden folgende wichtige, zum Teil länderspezifische Änderungen vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen einer schriftlichen Einwilligung nach Aufklärung (Informed Consent) bei Visite 1 zum Studienplan zur Erhebung von EQ-5D-5L QoL für Eltern/Betreuer (USA, UK und Kanada). • Festlegung, dass zur Erfassung kognitiver Funktionen die kognitive Domäne von QOLCE und altersgerechte Versionen von BRIEF verwendet werden (USA, UK, Kanada)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Vorschrift für die Entnahme einer Blutprobe zur Bestimmung des Epilepsie-Genotyps. • Hinzufügen einer kardiologischen Nachbeobachtung 12 Monate nach Erhalt der letzten Studienmedikation (UK) <p>Protokolländerungen vom 02. Februar 2018: 3.1 (UK), 3.2 (Deutschland), 3.3 (USA und Kanada), 3.4 (Frankreich und Niederlande) und 3.5 (Spanien)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Liste unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse im Hinblick auf 1) Streichung von kardiovaskulären/respiratorischen Punkten inklusive der Meldung von ECHO mit Anzeichen von Regurgitation im Bereich der Herzklappen, 2) Streichung des Serotonin-Syndroms, 3) Streichung von Halluzinationen, Psychosen, Euphorie und Stimmungsschwankungen 4) Streichung von Galaktorrhoe, Gynäkomastie, Priapismus und 5) Streichung von Serum-Blutzuckerspiegel $\geq 2 \times$ ULN beim Fasten.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahl für Studie 2 wurde primär basierend auf den Ergebnissen von zwei randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien zur Behandlung des Dravet-Syndroms mit Stiripentol (Studie STILCO (Frankreich) und Studie STILCO (Italien) laut EPAR der EMA (60) bestimmt. Demzufolge wurde für die primäre Wirksamkeitsanalyse (Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der T+E Phase im Vergleich zur Baselinephase unter Fenfluramin 0,4 mg/kg/Tag versus Placebo) eine SD von 50 % angenommen. Unter dieser Annahme reicht eine Fallzahl von 35 pro Behandlungsgruppe aus, um mit einer Power von 90 % einen Unterschied der mittleren Frequenz konvulsiver Anfälle gegenüber Baselinephase um 40 % im zweiseitigen t-Test mit einem Signifikanzniveau von 0,05 nachzuweisen.</p> <p>Im Dezember 2016 erfolgte eine Neueinschätzung der Fallzahl aufgrund von Ergebnissen einer Phase 3 Studie in der Epidyolex[®] zu einer 39 %igen Anfallsreduktion vs. 13 % unter Placebo 13 % (71). Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die SD auf 55 % erhöht. Unter diesen Bedingungen reicht eine Fallzahl von 80 (40 je Behandlungsarm) aus, um mit einer Power von 90 % einen Unterschied der mittleren Frequenz konvulsiver Anfälle gegenüber der Baselinephase um 40 % nachzuweisen.</p> <p>In der randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie 1 zum Nachweis der Wirksamkeit von Fenfluramin beim Dravet-Syndrom wurde eine SD der Reduktion der Anfall-Frequenz zum Ende der Studie (Tag 99) gegenüber der Baselinephase von 50 % unter Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag und 69 % unter Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag ermittelt. Zur Bestimmung der Fallzahl von Studie 2 wurde eine SD zwischen diesen beiden Werten angenommen. Unter Annahme einer SD von 58 % reicht eine Fallzahl von 45 pro Behandlungsgruppe aus, um mit einer Power von 90 % einen Unterschied der mittleren Frequenz konvulsiver Anfälle gegenüber der Baselinephase um 40 % im zweiseitigen t-Test mit einem Signifikanzniveau von 0,05 nachzuweisen. Somit betrug in der Planung die Gesamtstichprobengröße für Studie 2 ca. 90 Patienten (45 je Arm).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</p> <p>Patienten konnten jederzeit freiwillig die Teilnahme an der Studie beenden.</p> <p>Ein Patient galt als von der Studie ausgeschlossen, wenn er nicht zu den Visiten erschien oder aus irgendeinem Grund während der Nachbeobachtung ausschied.</p> <p>Datum und Grund des Ausscheidens sollten im eCRF dokumentiert werden.</p> <p>Aus folgenden Gründen konnten Patienten ausgeschlossen werden, wenn Sponsor oder Prüfarzt dies für angemessen hielten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entwicklung von Anzeichen oder Symptomen, die auf eine Herzklappenerkrankung (Mitral-, Aorten-, Trikuspidal-, Pulmonalklappen) oder pulmonale Hypertonie hindeuten, so dass nach Meinung eines unabhängigen Data and Safety Monitoring Board (DSMB) in Absprache mit dem International Pediatric Cardiology Advisory Board (IPCAB), dem zentralen kardiologischen Auswerter und dem Prüfarzt das Risiko gegenüber dem Nutzen bei Fortsetzung der Behandlung überwiegt. • Vorliegen einer Protokollverletzung. • Bedarf für oder Beginn einer inakzeptablen oder kontraindizierten Begleitmedikation. • Veränderungen derart, dass Einschlusskriterien nicht mehr oder Ausschlusskriterien erfüllt wurden. • Laufend oder wiederholt fehlende Konformität mit im Protokoll festgelegten Verfahren. • UE, dass einen Studienabbruch rechtfertigte. • Nach Meinung des Prüfarztes oder Patienten bzw. Betreuers klinisch signifikante Verschlimmerung von Anfällen, so dass im Interesse des Patienten eine Behandlung außerhalb der Studie mit einer anderen Substanz erfolgen sollte. Der häufige oder vermehrte Einsatz von Notfallmedikationen kann als Hinweis für eine Verschlechterung angesehen werden. • Ein „tatsächlicher Selbstmordversuch“ nach C-SSRS Einstufung. • Fortsetzung der Studie nach Meinung des Prüfarztes nicht im Interesse des Patienten. • Auftreten einer Schwangerschaft im Verlauf der Studie. <p>Patienten, die aus irgendeinem Grund ausschieden, wurden nicht ersetzt.</p> <p>Patienten konnten ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen. Dies hatte keinen Einfluss auf die zukünftige medikamentöse Behandlung.</p> <p>Aus folgenden Gründen musste ein Patient die Einnahme von Fenfluramin und/oder die Teilnahme an irgendeinem Studienverfahren abbrechen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Patient oder rechtlich verantwortliche Elternteil/Erziehungsberechtigte wollte die Teilnahme an der Studie beenden. • Der Prüfarzt teilte mit, dass Sicherheit oder Wohlbefinden des Probanden durch eine weitere Teilnahme an der Studie beeinträchtigt werden könnte.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Der Sponsor beantragte den Abbruch der Studienteilnahme (z.B. wegen Verdacht auf Betrug, Mehrfachregistrierung in klinischen Studien, mangelnder Compliance etc.) <p>Das DSMB (entspricht dem Independent Data and Safety Monitoring Committee) konnte nach Sichtung der Sicherheitsinformation jederzeit die Beendigung der Studie beantragen. Daten zur möglichen Entwicklung von Herzklappenerkrankungen und pulmonaler Hypertonie wurden vom DSMB fallspezifisch in regelmäßigen Sitzungen geprüft. Datum und Grund des Ausscheidens sollten im eCRF und in der Krankenakte dokumentiert werden. Wenn möglich sollte der Patient/gesetzliche Vertreter dies schriftlich bestätigen.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierung unter Einsatz des IWR- (Interactive Web Response) Systems
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Am Ende der Baselinephase erhielten Patienten, die sich für eine Teilnahme an Studie 2 qualifiziert hatten, eine Randomisierungsnummer über das IWR-System.</p> <p>Bei der Randomisierung mittels IWR-Systems wurde nach Alter stratifiziert (< 6 Jahre, ≥ 6 Jahre), um ein Gleichgewicht zwischen den Behandlungsarmen zu gewährleisten.</p> <p>Patienten wurden doppelblind im Verhältnis 1 : 1 auf den Behandlungsarm (Fenfluramin 0,4 mg/kg/Tag (max. 17 mg/Tag) und den Placebo-Arm randomisiert.</p> <p>Außerdem erfolgte die Zuteilung der Studienmedikation mithilfe des IWR-Systems.</p>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Die Studienmedikation wurde in Flaschen in einer Konzentration von 2,5 mg/ml zur Verfügung gestellt. Über das IWR-System wurden alle abgegebenen und erhaltenen Medikationen protokolliert. Im entsprechenden Formblatt („drug accountability form“) wurden erfasst: Datum, Menge, Chargennummer sowie eindeutige Identifikationsnummer für Studienmedikament und Patient. Diese Identifikationsnummer wurde während der gesamten Studie beibehalten.</p> <p>Über das IWR-System wurde dem Studienpersonal mitgeteilt, welches Volumen ein Patient basierend auf seinem Körpergewicht erhalten musste.</p> <p>Die Dosis wurde vom System einmalig zur Mitte der Studie neu berechnet.</p>
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Probanden wurden über die IWR registriert. Alle Studienmedikationen wurde über IWR zugewiesen. Über diese Plattformen wurden außerdem alle abgegebenen und erhaltenen Medikamente protokolliert.
11	Verblindung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) und b)</p> <p>Patienten und Prüfarzt waren während der Titrations-, Erhaltungs- und Ausschleich-/Übergangsphase verblindet in Bezug auf die Studienmedikation.</p> <p>Nach Zuteilung der Randomisierungsnummer notierte das Zentrum die Initialen des Probanden auf dem entsprechenden Medikamentenetikett.</p> <p>Nach Ermessen des Prüfarztes konnte, wenn es für die weitere Behandlung entscheidend war und möglichst nach Rücksprache mit dem Medizinischen Monitor oder medizinischen Ansprechpartner des Sponsors, die Verblindung aufgehoben werden.</p> <p>Nach Entblindung wurde der Patient von der Studie ausgeschlossen.</p> <p>Bei vorzeitigem Studienabbruch aufgrund von Entblindung lag es im Ermessen des Sponsors, ob der Patient in die offene Verlängerungsstudie aufgenommen werden konnte.</p> <p>c) Klinisches Studienpersonal, Personal, das die Daten sammelte und auswertete, der Medizinische Monitor und der Sponsor waren in Bezug auf die Studienmedikation verblindet.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>Aktive Behandlung mit Fenfluramin:</p> <p>Die Formulierung wurde in Flaschen mit manipulationssicherem Verschluss und Kindersicherung geliefert.</p> <p>Fenfluraminhydrochlorid wurde als wässrige Lösung in einer Konzentration von 2,5 mg/ml in einer Flaschengröße mit einem nominalen Füllvolumen von 120 ml geliefert.</p> <p>Die Lösungen waren aromatisiert, gefärbt und enthielten Konservierungs- und Verdickungsmittel. Das Produkt war zuckerfrei und kompatibel mit einer ketogenen Diät.</p> <p>Placebo:</p> <p>Placebo wurde in identischer Form wie Fenfluramin zur Verfügung gestellt sowie mit identischen Inhaltsstoffen, mit dem Unterschied, dass der Wirkstoff Fenfluramin nicht enthalten war.</p>
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Populationen</p> <p>Studienpopulation bei Einschluss</p> <p>Alle Patienten, die nach Aufklärung eine schriftliche Einwilligung (Informed Consent) abgegeben hatten.</p> <p>Intention to Treat (ITT) Population</p> <p>Alle Patienten, die für die Behandlung randomisiert wurden.</p> <p>Modified Intention to Treat (mITT) Population</p> <p>Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Fenfluramin oder Placebo erhalten hatten und für die über einen Zeitraum von mindestens einer Woche Daten ins Anfall-Tagebuch eingetragen wurden. Die Patienten wurden entsprechend der zugeordneten Behandlungsgruppe analysiert. Die primäre Wirksamkeitsanalysen und die vorrangigen sekundären Wirksamkeitsanalysen wurden für die mITT Population durchgeführt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Per Protokoll (PP) Population</p> <p>Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Fenfluramin oder Placebo erhalten hatten, mindestens 4 Wochen der Erhaltungsphase abgeschlossen hatten und für die keine größeren Protokollabweichungen, die das klinische Ergebnis signifikant beeinflussen könnten, dokumentiert wurden. Die Patienten wurden entsprechend der zugeordneten Behandlungsgruppe analysiert. Protokollabweichungen wurden überprüft. Eine Liste der Patienten mit Abweichungen, die einen Ausschluss aus der PP Population rechtfertigen würden, wurde vor Entblindung der Studie erstellt.</p> <p>Bei erheblichen Unterschieden in der Zusammensetzung der mITT und der PP Population, sollten primäre und vorrangige sekundäre Wirksamkeitsanalysen für die PP Population wiederholt werden.</p> <p>Sicherheitspopulation</p> <p>Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Fenfluramin oder Placebo erhalten hatten. Alle Sicherheitsanalysen wurden für diese Population durchgeführt. Die Patienten wurden entsprechend der zugeordneten Behandlungsgruppe analysiert.</p> <p>Statistischer Analyseplan (SAP)</p> <p>Anwendung fand der SAP der Studie 2 vom 25. Juni 2018.</p> <p>Generelle statistische Methoden</p> <p>Alle Wirksamkeitsparameter wurden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst. Wenn nicht anders angegeben, wurde der zweiseitige t-Test (Alphawert = 0,05) für den Vergleich der aktiven Behandlung mit Placebo bei der Analyse des primären Endpunkts und der sekundären Endpunkte, wie unten beschrieben, eingesetzt.</p> <p>Baselinewerte</p> <p>Die Baselinephase für Studie 2 umfasste 42 Tage unmittelbar vor der ersten Gabe der Studienmedikation. Jede Untersuchung, die in diesem Zeitraum durchgeführt wurde, wurde für die Bestimmung der Baselinewerte berücksichtigt. Studientag 1 war der Tag, an dem die Studienmedikation erstmals verabreicht wurde. Der Analyse von Endpunkten zu Anfall-Frequenzen, bei denen ein Baselinewert benötigt wurde, dienten alle Daten, die dazu in den 42 Tagen der Baselinephase unmittelbar vor Studientag 1 (Visite 3) erhoben wurden. Bei allen anderen Endpunkten diente das letzte nicht-fehlende Ergebnis vor der ersten Gabe der Studienmedikation als Baselinewert.</p> <p>Wirksamkeitsanalysen</p> <p>Die statistische Auswertung erfolgte mittels einer parametrischen Kovarianzanalyse (ANCOVA). Dazu wurden die Behandlungsgruppe (drei Level) und Altersgruppe (< 6 Jahre, ≥ 6 Jahre) als Faktoren, die (log)Anfallsfrequenz zu Behandlungsbeginn als Kovariate und die (log)Anfallsfrequenz während der T+E-Phase als Response bestimmt. Behandlungsunterschiede in Form von Mittelwertdifferenzen wurden über die kleinsten Quadrate, 95 %-ige-KI und die zweiseitigen p-Werte geschätzt. Die Behandlungsunterschiede</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und das 95 %-KI der ANCOVA wurden für die Präsentation potenziert.</p> <p>Waren die Voraussetzungen für die parametrische Kovarianzanalyse nicht erfüllt, wurden die Daten einer nicht-parametrischen Kovarianzanalyse (ANCOVA) unterzogen, mit Rängen der zu Behandlungsbeginn bestimmten Daten (normalisiert auf 28 Tage) als Kovariate und Rängen der während der T+E-Phase bestimmten Daten (normalisiert auf 28 Tage) als Response. Bei Erfüllung der Voraussetzungen für die parametrische Kovarianzanalyse diente die nicht-parametrische Analyse mit dem ANCOVA-Modell als Sensitivitätsanalyse.</p> <p>Eine serielle Gatekeeper-Strategie wurde entwickelt, um die Typ-1 Fehlerrate für paarweise Vergleiche zwischen Verum- und Placebo-Gruppe bei der Analyse primärer und vorrangiger sekundärer Wirksamkeitsparameter zu überprüfen.</p> <p>Schritt 1:</p> <p>Der primäre Endpunkt (mittlere Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen) wurde zunächst formal für die Verum-Gruppe (Fenfluramin 0,4 mg/kg) im Vergleich zu Placebo analysiert. Bei einem signifikanten Ergebnis ($\alpha = 0,05$ im zweiseitigen t-Test) wurde zur Überprüfung der Hypothese mit Schritt 2 fortgefahren.</p> <p>Schritt 2:</p> <p>Der sekundäre Endpunkt (Anteil an Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle gegenüber dem Baselinewert) wurde für die Verum-Gruppe (Fenfluramin 0,4 mg/kg) im Vergleich zu Placebo analysiert. Bei einem signifikanten Ergebnis ($\alpha = 0,05$ im zweiseitigen t-Test) wurde zur Überprüfung der Hypothese mit Schritt 3 fortgefahren.</p> <p>Schritt 3:</p> <p>Der Endpunkt Median längstes anfallsfreies Intervall zwischen konvulsiven Anfällen wurde für die Verum-Gruppe (Fenfluramin 0,4 mg/kg) im Vergleich zu Placebo analysiert unter Annahme eines Signifikanzwertes von $\alpha = 0,05$ (zweiseitiger t-Test).</p> <p>Weitere Analysen</p> <p>Logistische Regressionsanalysen wurden durchgeführt, um zu testen, ob ein Zusammenhang zwischen mehreren unabhängigen und einer binären abhängigen, kategorialen Variablen (z.B. ≥ 50 % Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle, ja oder nein) besteht.</p> <p>Der Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test wurde für vergleichende Analysen mit Alter (< 6 Jahre, ≥ 6 Jahre) als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>Der exakte Fisher-Test diente als Signifikanztest bei kleinem Stichprobenumfang.</p> <p>Für alle deskriptiven statistischen Analysen wurde, wenn nicht anders angegeben, die Statistik-Software SAS (Version 9.3) eingesetzt.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mittels der zu dem Zeitpunkt aktuellen MedDRA Version (Version 19.0) kodiert.</p> <p>Begleitmedikationen wurden mittels der zu dem Zeitpunkt aktuellen Version des Arzneimittelwörterbuchs der WHO (WHO-DD) kodiert.</p>

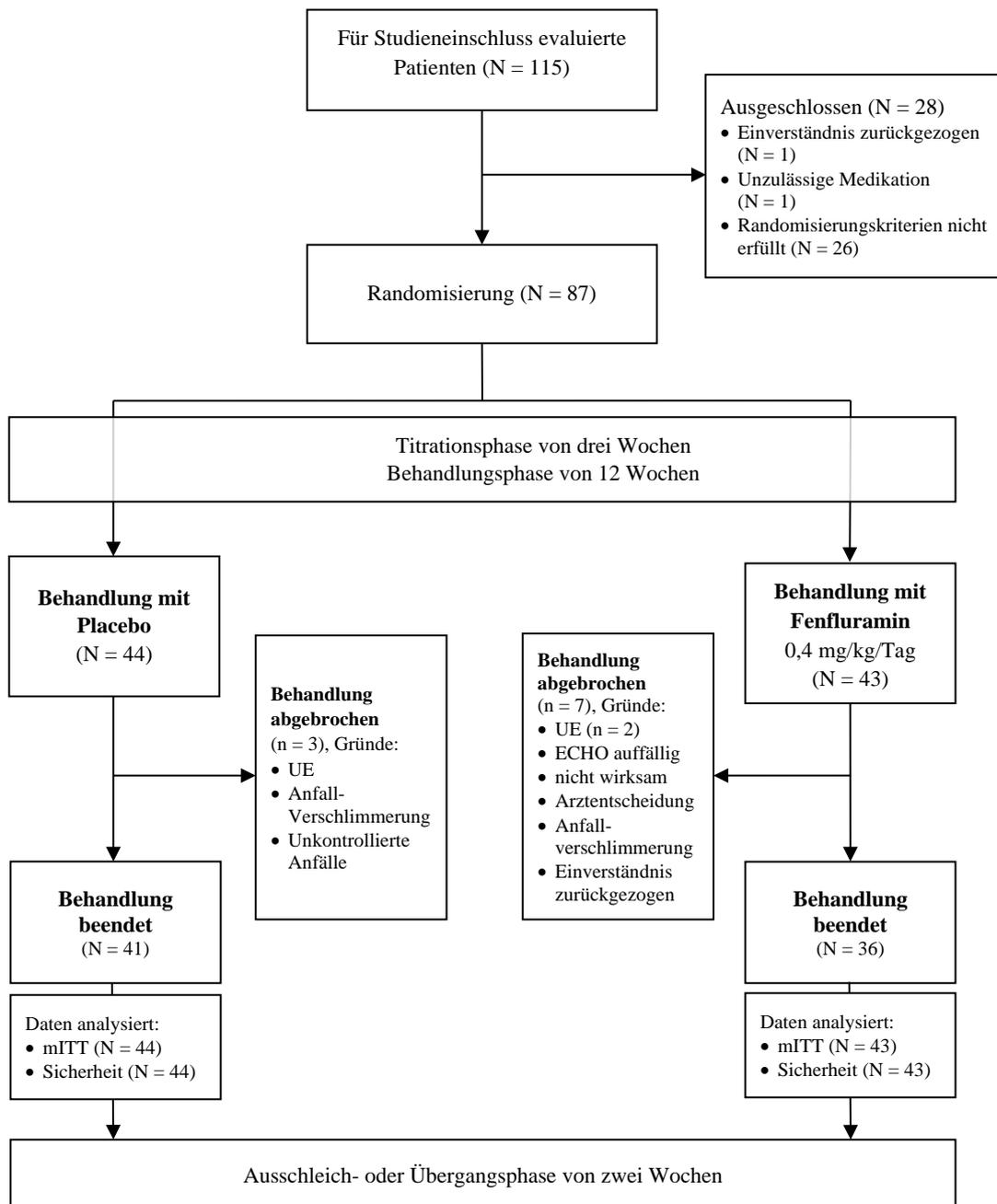
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tabellarisch erfasst wurden: demografische Daten, Ausgangsmerkmale, Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter.</p> <p>Kontinuierliche Daten wurden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst; dies beinhaltete Anzahl der Beobachtungen, Mittelwerte, Standardabweichungen, Median, unteres und oberes Quartil und Bereiche.</p> <p>Kategoriale Variablen wurden unter Angabe von Anzahl der Beobachtungen, Häufigkeiten und Prozentangaben zusammengefasst.</p> <p>Vollständige Behandlung</p> <p>Die Behandlung galt als abgeschlossen, wenn der Patient die Studienmedikation an mindestens 85 % der Behandlungstage korrekt eingenommen hatte und eines der folgenden Kriterien erfüllt wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Patient hatte die Studie nicht vor der finalen Visite (Visite 12) abgebrochen. • Patienten der Studie 2, die an der gesamten T+E-Phase beginnend am Studientag 1 (Visite 1) bis zur im Protokoll festgelegten finale Visite an Tag (Visite 12) teilgenommen hatten. • Patienten, die in die offene Verlängerungsstudie eingeschlossen wurden. <p>Umgang mit fehlenden Daten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fehlten Daten zu Wirksamkeitsendpunkten, wurden keine Imputationen vorgenommen. • Bei Probanden, die vor Studienende (Visite 12) ausschieden, wurden keine Imputationen vorgenommen. • Fehlende Datumsangaben zu unerwünschten Ereignissen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Der Ausdruck „Fehlendes Datum“ bedeutet, dass Datumsangaben komplett fehlen oder unvollständig sind. ○ Fehlende Datumsangaben zum Anfang und Ende von unerwünschten Ereignissen (UE) wurden konservativ imputiert, d.h. mit der längst möglichen Dauer und wenn sie nach Gabe der Studienmedikation auftraten, als behandlungsbezogene UE. • Fehlten Angaben zum Schweregrad von UEs, wurde diese als schwerwiegend klassifiziert. • Endpunkt „Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL 4.0. Generic Core) Scale“: Sofern mehr als 50 % der Items einer Dimension nicht bewertet wurden, erfolgte keine Berechnung der Skalenwerte. Lagen mehr als 50 % bewertete Items vor, erfolgte eine Imputation des Mittelwerts der bewerteten Items einer Skala. <p>Anfall-Tagebuch</p> <p>Anfälle wurden von Eltern/Betreuer täglich in einem elektronischen Anfall-Tagebuch (DSD, Daily Seizure Diary) aufgezeichnet. Aus Konsistenzgründen sollte immer derselbe Elternteil/Betreuer die Dokumentation vornehmen. Zusätzlich wurde im Tagesendprotokoll (EDD, End of Day Diary) mit Ja oder Nein angegeben, ob an dem Tag ein Anfall auftrat oder der Tag anfallsfrei war.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Wenn kein Eintrag im DSD vorlag und laut EDD der Tag anfallsfrei war, war für diesen Tag die Zahl der Anfälle = 0. • Wenn im DSD Anfälle eingetragen waren, der Tag laut EDD jedoch als anfallsfrei eingestuft wurde, ersetzte der DSD Eintrag die Angabe im EDD. • Wenn im DSD kein Anfall eingetragen worden und auch im EDD kein Eintrag vorlag, wurde für diesen Tag von fehlenden Angaben ausgegangen. • Wenn im DSD kein Anfall eingetragen worden war und im EDD der Eintrag „Ja“ vorlag, wurde für diesen Tag von fehlenden Angaben ausgegangen. <p>Die Daten wurden im Studienzentrum auf Konsistenz geprüft und in den eCRF übertragen.</p> <p>Änderung der geplanten Analysen</p> <p>Tabellen, Abbildungen und Auflistungen wurden gemäß dem SAP (Stand: 25. Juni 2018) erstellt. Nach Fertigstellung des SAP ergab sich folgende Änderung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In den Tabellen 14.1.4.1b and 14.1.4.2b werden keine AED angegeben. AED werden nur in den Tabellen 14.1.4.3b und 14.1.4.4.1b aufgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>In die Studie eingeschlossen: N = 115</p> <p>Randomisiert: N = 87:</p> <p>0,4 mg Fenfluramin/kg/Tag: N = 43</p> <p>Placebo: N = 44</p> <p>Behandlung beendet: N = 77</p> <p>0,4 mg Fenfluramin/kg/Tag: N = 36</p> <p>Placebo: N = 41</p> <p>ITT/mITT: N = 87</p> <p>PP: N = 73</p> <p>Sicherheitspopulation: N = 87</p>
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Insgesamt wurden in 28 Studienzentren 87 Patienten randomisiert.</p> <p>a) Randomisierung</p> <p>43 Patienten 0,4 mg Fenfluramin/kg/Tag</p> <p>44 Patienten Placebo</p> <p>b) Erhalt der Intervention</p> <p>43 Patienten 0,4 mg Fenfluramin/kg/Tag</p> <p>44 Patienten Placebo</p> <p>c) Analyse des primären Zielkriteriums (mITT)</p> <p>43 Patienten 0,4 mg Fenfluramin/kg/Tag</p> <p>44 Patienten Placebo</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und	Placebo-Gruppe

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Insgesamt 3 Patienten brachen die Studie in der Erhaltungsphase aus folgenden Gründen vorzeitig ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis: 1 (2,3 %) • Aufgrund von Verschlimmerung der Anfälle vorzeitiger Wechsel in die offenen Verlängerungsphase mit Zustimmung des Medizinischen Monitors und des Sponsors: 1 (2,3 %) • Unkontrollierte Anfälle: 1 (2,3 %) <p>Aktive Behandlung mit Fenfluramin 0,4 mg/kg/Tag</p> <p>Insgesamt 7 Patienten brachen die Studie in der Titrationsphase (1 Patient) oder Erhaltungsphase (6 Patienten) aus folgenden Gründen vorzeitig ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse: 2 (4,7 %) • Auffälligkeit bei der ECHO-Untersuchung: 1 (2,3 %) • Fehlende Wirksamkeit: 1 (2,3 %) • Ärztliche Entscheidung: 1 (2,3 %) • Aufgrund von Verschlimmerung der Anfälle vorzeitiger Wechsel in die offenen Verlängerungsphase mit Zustimmung des Medizinischen Monitors und des Sponsors: 1 (2,3 %) • Zurückziehen der Einverständniserklärung: 1 (5 %).
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Beginn der Studie: 27. Januar 2017 (Erster Patient zur ersten Visite)</p> <p>Ende der Studie: 05. Juni 2018 (Letzter Patient zur letzten Visite)</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie 2 wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010 (17).		

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

Abbildung 30: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie 2



mITT = modified Intent to Treat,

Per Protokoll (PP) Analyse (N = 73): Placebo (N = 41), Fenfluramin 0,4 mg/kg/Tag (N = 32)

Anschließende zweiwöchige Ausschleich- oder Übergangsphase und nach 3-6 Monaten und 24 Monaten kardiologische Nachbeobachtung.

Quelle: CSR Tabellen 14.1.1.1b und 14.1.1.3b

Tabelle 4-86 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Study 1 (Studie 1501: NCT02682927, Studie 1502: NCT02826863)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel</p> <p>Das Ziel der vorliegenden randomisierten Phase-3-Studie war es, die überlegene Wirksamkeit von Fenfluramin (ZX008) in einer Dosierung von 0,7 mg pro kg Körpergewicht und Tag gegenüber Placebo als Zusatztherapie bei Kindern und jungen Erwachsenen im Alter von 2-18 Jahren mit Dravet-Syndrom nachzuweisen. Des Weiteren wurde die Sicherheit und Verträglichkeit von Fenfluramin im Vergleich zu Placebo untersucht.</p> <p>Primäres Studienziel</p> <p>Das primäre Studienziel war nachzuweisen, dass ZX008 (Fenfluraminhydrochlorid 2,5 mg/ml in einer Dosierung von 0,7 mg pro kg Körpergewicht und Tag Fenfluramin) in einer Dosierung von 0,7 mg pro kg Körpergewicht und Tag gegenüber Placebo als Zusatztherapie des Dravet-Syndroms bei Kindern und jungen Erwachsenen, basierend auf der Änderung der mittleren Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der 14-wöchigen kombinierten Titrations- und Erhaltungsphase (T+E)* im Vergleich zur 6-wöchigen Baselinephase, überlegen ist.</p> <p>*Dauer der Titrationsphase: 2 Wochen *Dauer der Erhaltungsphase: 12 Wochen</p> <p>Sekundäre Studienziele</p> <p><u>Wirksamkeit</u></p> <p>Vorrangiges sekundäres Wirksamkeitsziel war der Nachweis der Überlegenheit von Fenfluramin in einer Dosierung von 0,2 mg/kg/Tag gegenüber Placebo als Zusatztherapie zur Behandlung des Dravet-Syndroms basierend auf der Änderung der mittleren Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der der 14-wöchigen kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur 6-wöchigen Baselinephase.</p> <p>Weitere wichtige sekundäre Wirksamkeitsziele waren der Nachweis, dass Fenfluramin in einer Dosierung von 0,2 und 0,7 mg/kg/Tag gegenüber Placebo überlegen ist im Hinblick auf den Anteil an Patienten mit einer ≥ 50 %igen Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle gegenüber der Baselinephase und dem längsten anfallsfreien Intervall.</p> <p>Zum Nachweis der Sicherheit und Verträglichkeit von Fenfluramin in einer Dosierung von 0,2 und 0,7 mg/kg/Tag im Vergleich zu Placebo wurden unerwünschte Ereignisse (UEs) und Laborparameter erfasst, körperliche und neurologische Untersuchungen durchgeführt, Vitalzeichen (Blutdruck, Herzfrequenz, Körpertemperatur, Atemfrequenz) bestimmt, Elektrokardiografien durchgeführt, das Körpergewicht bestimmt und kognitive Funktionen mit BRIEF (Behavior Rating Index of Executive Function[®]) erfasst.</p> <p>Die Pharmakokinetik von Fenfluramin und seines Metaboliten Norfenfluramin wurde an Plasmaproben anhand verschiedener Parameter bestimmt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ein weiteres Untersuchungsziel war der Vergleich der Fenfluramin-Dosierungen von 0,2 und 0,7 mg/kg/Tag in Bezug auf die Ergebnisse zu den primären, sekundären, Sicherheits- und pharmakokinetischen Endpunkten.</p> <p>Fragestellung Ist eine Behandlung von Patienten mit Dravet-Syndrom (Alter: 2-18 Jahre) mit Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) als Zusatztherapie gegenüber Placebo überlegen?</p> <p>Hypothese Nullhypothese: Änderung für den primären Endpunkt vom Baselinewert ist für die Fenfluramin-Gruppe und die Placebo-Gruppe gleich. Alternativhypothese: Änderung für den primären Endpunkt vom Baselinewert ist für die Fenfluramin-Gruppe signifikant größer als für die Placebo-Gruppe. Im Rahmen der Überlegenheitstestung kann die Nullhypothese abgelehnt werden, wenn das zweiseitige Signifikanzniveau kleiner 0,05 ist.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1 : 1 : 1 auf Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag oder Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag oder Placebo) Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Alter (< 6 Jahre, ≥ 6Jahre), um vergleichbare Behandlungsarme zu schaffen.</p> <p>Verblindung: doppelblind</p> <p>Studienhorizont: bis zu 2 Jahren</p> <p>Studienphasen und Nachbeobachtung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6-wöchige Baselinephase • 2-wöchige Titrationsphase • 12-wöchige Erhaltungsphase • 2-wöchige verblindete Ausschleich- oder Übergangsphase; alle Patienten je nachdem, ob der Patient die Studie beendete oder in die offene Verlängerungsphase wechselte • 3-6 Monate Nachbeobachtung (Sicherheit) für Patienten, die nicht an der Verlängerungsstudie teilnahmen • Kardiologische Nachbeobachtung nach 24 Monaten für Patienten aus Frankreich, Deutschland und den Niederlanden. <p>Design: parallel, Placebo-kontrolliert</p> <p>Studienorganisation: multizentrisch</p> <p>Phase: 3</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Die Studien ZX008-1501 und ZX008-1502 wurden parallel durchgeführt. Die prospektive Zusammenführung der beiden Datenbanken vor der Entblindung in die Studie 1 ermöglichte eine frühere Evaluation von Wirksamkeit und Sicherheit von Fenfluramin als die unabhängige Analyse jeder einzelnen Studie nach Einschluss aller

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten. Mit der früheren Bestimmung des Risiko-Nutzenprofils von Fenfluramin hätte man im Falle eines ungünstigen Risiko-Nutzenprofils gleichzeitig die Gesamtzahl exponierter Patienten minimiert.</p> <p>Die ursprünglichen, identischen Studienprotokolle von ZX008-1501 und ZX008-1502 wurden im weiteren Studienverlauf beibehalten (72) und für die Studie 1 ein statistischer Analyseplan verfasst (18).</p> <p>Protokolländerungen</p> <p>ZX008-1501</p> <p>Zum Originalprotokoll der Studie ZX008-1501 vom 02. November 2015 gab es drei Protokolländerungen. Die Protokolländerungen werden im Folgenden zusammengefasst.</p> <p>Protokolländerung 1 vom 18. Dezember 2015</p> <ul style="list-style-type: none"> • Name des Sponsors geändert. • Hinzufügen eines Abschnitts für Probanden, die in die offene Verlängerungsstudie aufgenommen werden könnten. • Streichung des Labortests bei Visite 1 und 6 zum Nachweis von: Luteinisierendes Hormon (LH), Follikelstimulierendes Hormon (FSH), Östradiol, Testosteron, Wachstumshormon (GH), Prolaktin und Insulin-like growth factor 1 (IGF-1). • Festlegung der maximalen Dosis von 30 mg/kg/Tag Fenfluraminhydrochlorid. • Festlegung, über welchen Zeitraum vorherige und begleitende Antiepileptika erfasst werden. • Festlegung, welche Daten im Rahmen des Gebrauchs von Notfallmedikationen erfasst werden. • Wechsel der BRIEF-P Erfassung vom Wirksamkeits- in den Sicherheitsbereich. • Hinzufügen eines Abschnitts für die Erhebung von Daten zu unerwünschten Ereignissen (UEs), die einen Krankenhausaufenthalt erfordern. <p>Außerdem wurden folgende Erläuterungen und Änderungen aufgrund von Rückmeldungen der FDA vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spezifizierung von Einschlusskriterien für die Randomisierung, kardiologischen Nachuntersuchungen nach der Behandlung und unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bei durch ECHO-Untersuchung nachgewiesener Regurgitation im Bereich der Herzklappen. • Festlegung, dass der zentrale kardiologische Auswerter vom unabhängigen DSMB beratend hinzugezogen wird, wenn ein Proband die Studie aufgrund von Anzeichen oder Symptomen, die auf eine Herzklappenerkrankung oder pulmonale Hypertonie hinweisen, verlässt. • Festlegung einer beschleunigten Berichterstattung bei Auftreten von kardialen Ereignissen außerhalb von SUEs. • Hinzufügen eines Abschnitts zur Einstufung und Weiterverfolgung von Auffälligkeiten im Herz-ECHO. <p>Protokolländerung 2 vom 18. Januar 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ersetzen des CHU9D durch den PedsQL.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung des Abschnitts zur statistischen Analyse, um mit dem separaten statistischen Analyseplan konsistent zu sein. <p>Aufgrund von Rückmeldungen der FDA wurden folgende Änderung vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spezifizierung des Einschlusskriteriums Nr. 7 derart, dass eine Vollblutprobe für eine umfassende genetische Analyse der Epilepsie benötigt wird. • Hinzufügen einer Bewertung der Kognition bei Probanden ≥ 5 Jahre, so dass bei allen Studienteilnehmern die Kognition mithilfe des BRIEF geprüft wird sowie Wechsel der BRIEF Erfassung vom Wirksamkeits- in den Sicherheitsbereich. <p>Aufgrund von Rückmeldungen der klinischen Studiengruppe im Rahmen des Harmonisierten Genehmigungsverfahrens in EU-Mitgliedstaaten nach Einreichung eines einzelnen Antrags (Voluntary Harmonisation Procedure (VHP)) wurden folgende Änderungen vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Verhütungsvorschriften. • Klarstellung, wann Probanden ausgeschlossen werden müssen. • Klarstellung, dass im Falle eines Notfalls der Prüfarzt einen Probanden aus der Studie ausschließen kann. • Hinzufügen von Informationen zu Sensitivitätsanalysen, die bei Änderung der AED während der Studie, durchzuführen sind. <p>Protokolländerung 3 vom 31. Oktober 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entfernen von atonischen Anfällen und Hinzufügen von tonisch-atonischen Anfällen zu den konvulsiven Anfallstypen unter Einschlusskriterium Nr. 5. • Entfernen des Einschlusskriteriums Nr. 7, um klarzustellen, dass die genetische Epilepsie-Diagnostik beim Screening auf Teilnahme nicht erforderlich ist. • Aktualisierung der präklinischen Dateninformationen und, basierend auf diesen Informationen, Überarbeitung der Liste von verbotenen Begleitmedikationen. • Klarstellung, dass die Anzahl an konvulsiven Anfällen während der 6-wöchigen Baselinephase ≥ 6 und nicht wie ursprünglich angegeben > 6 sein muss. • Hinzufügen des PedsQL-Family Impact Moduls zu den Wirksamkeitsmessungen. • Festlegung der Screening-Tage während der Baselinephase und zeitliche Planung von Bewertungen in dieser Phase. • Entnahme von Blutproben für die genotypische Charakterisierung der Epilepsie ist obligatorisch und kann während oder nach dem Screening erfolgen. • Hinzufügen einer Liste von Ländern, in denen Diacomit® (Stiripentol) zugelassen ist. • Hinzufügen von unterstützenden Referenzen zu bestehenden Datensätzen. • Erläuterung des Sicherheitsziels. • Spezifizierung, dass die Angabe der Anzahl an Studienzentren approximativ ist.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, über welchen Zeitraum nach der letzten Einnahme der Studienmedikation eine Kontrazeption erforderlich ist. • Ausschluss von Social-Media-Politik als Grund dafür, dass ein Proband von der Therapie oder den Untersuchungen ausgeschlossen wird. <p>ZX008-1502</p> <p>Zum Originalprotokoll der Studie 1502 vom 30. Oktober 2015 gab es zwei Protokolländerungen. Zusätzlich gab es Protokolländerungen spezifisch für Frankreich, Deutschland und Schweden. Die Protokolländerungen werden im Folgenden zusammengefasst.</p> <p>Protokolländerung 1 vom 11. Januar 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> • Name des Sponsors geändert. • Streichung der Labortest bei Visite 1 und 6 zum Nachweis von: LH, FSH, Östradiol, Testosteron, GH, Prolaktin und IGF-1. • Festlegung der maximalen Dosis von 30 mg/kg/Tag Fenfluraminhydrochlorid. • Festlegung, über welchen Zeitraum vorherige und begleitende Antiepileptika erfasst werden. • Festlegung, welche Daten im Rahmen des Gebrauchs von Notfallmedikationen erfasst werden. • Hinzufügen eines Abschnitts für die Erhebung von Daten zu unerwünschten Ereignissen (UEs), die einen Krankenhausaufenthalt erfordern. • Ersetzen des CHU9D durch den PedsQL. • Aktualisierung des Abschnitts zur statistischen Analyse, um mit dem separaten statistischen Analyseplan konsistent zu sein. • Festlegung der Studiendauer für Teilnehmer. • Spezifizierung in Einschlusskriterium Nr. 7, dass eine Vollblutprobe für eine umfassende genetische Analyse der Epilepsie benötigt wird. • Hinzufügen der Aufforderung, dass Probanden, die sich für die offene Verlängerungsphase qualifizieren und deren Aufnahme in die Verlängerungsphase am Ende von Studie 1502 geplant wird, vor Visite 12 hierzu einwilligen sollten. • Festlegung für alle Fragebögen und Bewertungsskalen, ab wann es für das Klinikpersonal und die Eltern/Betreuer akzeptabel ist, diese zu ersetzen. <p>Außerdem wurden folgende Erläuterungen und Änderungen aufgrund von Rückmeldungen der FDA vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spezifizierung von Einschlusskriterien für die Randomisierung, kardiologische Nachuntersuchung nach der Behandlung und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bei durch ECHO-Untersuchung nachgewiesener Regurgitation im Bereich der Herzklappen. • Festlegung, dass der zentrale kardiologische Auswerter vom unabhängigen DSMB beratend hinzugezogen wird, wenn ein Proband die Studie aufgrund von Anzeichen oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Symptomen, die auf eine Herzklappenerkrankung oder pulmonale Hypertonie hinweisen, verlässt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Festlegung einer beschleunigten Berichterstattung bei Auftreten von kardialen Ereignissen außerhalb von SUEs. • Hinzufügen einer Bewertung der Kognition bei Probanden ≥ 5 Jahre, so dass bei allen Studienteilnehmern die Kognition mithilfe des BRIEF geprüft wird. Zusätzlich Wechsel der BRIEF-Erfassung vom Wirksamkeits- in den Sicherheitsbereich. <p>Aufgrund von Rückmeldungen der klinischen Studiengruppe im Rahmen des Harmonisierten Genehmigungsverfahrens in EU-Mitgliedstaaten nach Einreichung eines einzelnen Antrags (Voluntary Harmonisation Procedure (VHP)) wurden folgende Änderungen vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Verhütungsvorschriften. • Klarstellung, wann Probanden ausgeschlossen werden müssen. • Klarstellung, dass im Falle eines Notfalls der Prüfarzt einen Probanden aus der Studie ausschließen kann. • Hinzufügen von Informationen zu Sensitivitätsanalysen, die bei Änderung der AED während der Studie, durchzuführen sind. <p>Protokolländerung 2 vom 31. Oktober 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entfernen von atonischen Anfällen und Hinzufügen von tonisch-atonischen Anfällen zu den konvulsiven Anfallstypen unter Einschlusskriterium Nr. 5. • Entfernen des Einschlusskriteriums Nr. 7, um klarzustellen, dass die genetische Epilepsie-Diagnostik beim Screening auf Teilnahme nicht erforderlich ist. • Aktualisierung der präklinischen Dateninformationen und, basierend auf diesen Informationen, Überarbeitung der Liste von verbotenen Begleitmedikationen. • Klarstellung, dass die Anzahl an konvulsiven Anfällen während der 6-wöchigen Baselinephase ≥ 6 und nicht wie ursprünglich angegeben > 6 sein muss. • Hinzufügen des PedsQL-Family Impact Moduls zu den Wirksamkeitsmessungen. • Festlegung der Screening-Tage während der Baselinephase und zeitliche Planung von Bewertungen in dieser Phase. • Entnahme von Blutproben für die genotypische Charakterisierung der Epilepsie ist obligatorisch und kann während oder nach dem Screening erfolgen. • Hinzufügen einer Liste von Ländern, in denen Diacomit® (Stiripentol) zugelassen ist. • Hinzufügen von unterstützenden Referenzen zu bestehenden Datensätzen. • Erläuterung des Sicherheitsziels. • Spezifizierung, dass die Angabe der Anzahl an Studienzentren approximativ ist. • Klarstellung über welchen Zeitraum nach der letzten Einnahme der Studienmedikation eine Kontrazeption erforderlich ist.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Ausschluss von Social-Media-Politik als Grund dafür, dass ein Proband von der Therapie oder den Untersuchungen ausgeschlossen wird.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Jedes der folgenden Einschlusskriterien musste erfüllt sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männliche oder weibliche Personen, die am Tag des Screening-Besuchs 2 bis 18 Jahre einschließlich alt waren. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter durften nicht schwanger sein oder stillen. Gebärfähige Patientinnen mussten einen negativen Urin-Schwangerschaftstest nachweisen. Alle gebärfähigen oder zeugungsfähigen Patienten mussten medizinisch akzeptable Formen der Empfängnisverhütung verwenden, einschließlich Abstinenz, während der Behandlung in dieser Studie und für 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. 2. Klinisch gesicherte Diagnose des Dravet-Syndroms und dokumentierter Nachweis von konvulsiven Anfällen, die mit den gängigen Antiepileptika nicht vollständig kontrolliert werden konnten. 3. Erfüllen aller folgenden fünf Kriterien: <ol style="list-style-type: none"> a. Beginn von Anfällen im ersten Lebensjahr bei einem ansonsten gesunden Säugling. b. Eine Anfallshistorie mit generalisierten tonisch-klonischen, einseitig klonischen oder bilateral klonischen Anfällen, die länger anhielten. c. Die Anfangsentwicklung war normal. d. Normale MRT ohne kortikale Hirnfehlbildungen. e. Fehlende alternative Diagnose. 4. Erfüllen mindestens eines der folgenden drei Kriterien: <ol style="list-style-type: none"> a. Auftreten eines anderen Anfallstyps, einschließlich myoklonischer, generalisierter tonisch-klonischer, tonischer, atonischer Anfälle, Absencen und/oder fokalen Anfällen, die sich nach dem ersten Anfallstyp entwickelten. b. Durch längere Exposition gegenüber erhöhten Temperaturen induzierte Anfälle und/oder Anfälle waren verbunden mit Fieber verursacht durch Krankheit oder Impfung, heißen Bädern, verstärkten Aktivitäten und plötzlichen Temperaturschwankungen und/oder Anfälle wurden durch starkes natürliches und/oder fluoreszierendes Licht sowie bestimmte visuelle Muster hervorgerufen. c. Genetische Testergebnisse bestätigten die klinische Diagnose des Dravet-Syndroms. 5. ≥ 4 konvulsive Anfälle (tonisch, tonisch-atonisch, tonisch-klonisch oder klonisch) pro 4-Wochen innerhalb der letzten 12 Wochen vor dem Screening, wie nach Auskunft der Eltern/Betreuer an den Prüfer gemeldet wurde oder aus den medizinischen Notizen des Prüfers hervorging. 6. Stabile Einnahme aller Medikamente oder Interventionen gegen Epilepsie (einschließlich ketogene Diät und Vagusnerv-Stimulator/Stimulation) über mindestens 4 Wochen vor dem Screening und blieben voraussichtlich während der gesamten Studie stabil.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>7. Der Proband wurde über die Art der Studie informiert und von dem rechtlich verantwortlichen Elternteil/Erziehungsberechtigten wurde nach Aufklärung eine schriftliche Einwilligung (Informed Consent) eingeholt.</p> <p>8. Erteilen, falls möglich, der Einwilligung in Übereinstimmung mit den Anforderungen des IRB und IEC.</p> <p>9. Bereitschaft und Fähigkeit eines Elternteils/Betreuers, das Anfall-Tagebuch zu führen, die Einhaltung der Visiten zu gewährleisten und die Medikamenteneinnahme sicherzustellen.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Ein Patient konnte nicht eingeschlossen werden, wenn er/sie eines der folgenden Kriterien erfüllte:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bekannte Überempfindlichkeit gegen Fenfluramin oder einen der Hilfsstoffe in der Studienmedikation. 2. Pulmonale arterielle Hypertonie. 3. Aktuell oder früher kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Erkrankung, wie z.B. Herzklappenerkrankung, Myokardinfarkt oder Schlaganfall. 4. Aktuell oder in der jüngsten Vorgeschichte Anorexia nervosa oder Bulimie oder im Vorjahr Depressionen, die für eine Dauer von > 1 Monat eine medizinische oder psychologische Behandlung erforderten. 5. Gefahr von Selbst- oder Fremdverletzung nach Ansicht des Prüfarztes, basierend auf klinischen Interviews und/oder Antworten auf die Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). Probanden mussten ausgeschlossen werden, wenn sie in den letzten sechs Monaten, gemessen mit der C-SSRS bei Screening oder Baselinephase, Selbstmordverhalten zeigten, dies beinhaltete Selbstmordgedanken mit Absicht und Plan (Item 5). Wenn ein Proband ohne konkreten Plan Selbstmordgedanken (Item 4) gemeldet hatte und der Prüfarzt der Ansicht war, dass der Proband für die Studie unter Berücksichtigung der potenziellen Risiken geeignet war, musste der Prüfarzt die Eignung für die Aufnahme dokumentieren und mit dem Elternteil/Betreuer besprechen, besonders auf Stimmungsschwankungen oder Verhaltensänderungen zu achten, insbesondere bei Dosisanpassungen. 6. Aktuell oder früher ein Glaukom. 7. Moderate oder schwere Leberinsuffizienz. Asymptomatische Probanden mit leichter Leberinsuffizienz (erhöhte Leberenzyme < 3fache Obergrenze von normalem [ULN] und/oder erhöhtem Bilirubin < 2fache ULN) konnten nach Überprüfung und Genehmigung durch den Medizinischen Monitor und in Abstimmung mit dem Sponsor in die Studie eingeschlossen werden unter Berücksichtigung möglicher Ursachen, Begleitmedikationen und anderer Risikofaktoren. 8. Begleittherapie mit: <ul style="list-style-type: none"> • Antiepileptischen Medikamente, die Natriumkanäle blockieren: Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Eslicarbazepin, Retigabin/Ezogabin; • Zentral wirkenden anorektischen Mitteln; • Felbamat; es sei denn, der Patient wurde mindestens 18 Monate vor dem Screening damit therapiert, hatte eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>stabile Leberfunktion und Hämatologie-Labortestergebnisse. Es wurde erwartet, dass die Dosis während der gesamten Studie konstant bleibt;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jedem zentral wirkenden Medikament mit klinisch relevanter Eigenschaft eines Serotonin-Agonisten oder Antagonisten, einschließlich Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Imipramin, Monoaminoxidase-Hemmer, Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmer, Vortioxetin; Cyproheptadin; • Medikamenten, die das kardiovaskuläre Risiko erhöhen, einschließlich Atomoxetin oder andere zentralwirkende noradrenerge Agonisten; • Jeder Form von Marihuana, THC und THC-Derivaten und Cannabidiolprodukten; • Hinweis: Kurzzeit-Medikationen wurden fallweise nach Ermessen des Medizinischen Monitors zugelassen. <p>9. Aktuell oder in den letzten 21 Tagen vor dem Screening Behandlung mit Stiripentol.</p> <p>10. Aktuell Einnahme von Carbamazepin, Oxcarbazepin, Eslicarbazepin, Phenobarbital oder Phenytoin, oder eines dieser Medikamente innerhalb der letzten 30 Tage als Erhaltungstherapie.</p> <p>11. Fehlende Bereitschaft, ab Beginn der Baselinephase und während der gesamten Studie, auf große oder tägliche Portionen Grapefruits und/oder Sevilla-Orangen und die entsprechenden Säfte zu verzichten.</p> <p>12. Positive Ergebnisse bei der Screening-Visite auf Tetrahydrocannabinol (THC) im Urin oder Cannabidiol im Blut.</p> <p>13. Teilnahme in den letzten 30 Tagen an einer weiteren klinischen Studie.</p> <p>14. Aktuell Therapie mit einem Prüfpräparat.</p> <p>15. Fehlende Bereitschaft oder Unfähigkeit, die geplanten Visiten, den Medikamenteneinnahmeplan, Laboruntersuchungen, andere Studienverfahren und Studienbeschränkungen einzuhalten.</p> <p>16. Klinisch signifikanter Zustand, Symptome oder eine Erkrankung in den 4 Wochen vor der Screening-Visite, mit Ausnahme von Epilepsie, die sich negativ auf die Teilnahme an der Studie oder auf die Erhebung von Studiendaten auswirken würden oder für die betroffene Person ein Risiko darstellten.</p> <p>Einschlusskriterien für die Randomisierung</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bewilligung der Aufnahme in die Studie durch das Epilepsie-Studienkonsortium. 2. Kein Nachweis einer kardiovaskulären oder kardiopulmonalen Anomalie basierend auf dem Screening ECHO und EKG oder körperlicher Untersuchung, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Spuren (Trace) von Mitral- oder Aortenklappeninsuffizienz oder Anzeichen von Lungenhochdruck. Bewilligung der Aufnahme durch den zentralen kardiologischen Gutachter. 3. Stabile Ausgangslage mit ≥ 6 konvulsiven Anfällen während der 6-wöchigen Baselinephase, mit einem Minimum von 2 in den ersten 3 Wochen und 2 in den zweiten 3 Wochen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		4. Bereitschaft und Fähigkeit eines Elternteils/Betreuers nach Meinung des Prüfarztes das Anfall-Tagebuch zu führen (d.h. mindestens 90 % adhären).
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studie 1 bezieht insgesamt 38 Zentren der Studien ZX008-1501 und ZX008-1502 ein, an denen mindestens ein Patient eingeschlossen wurde.</p> <p>Studie ZX008-1501: Insgesamt nahmen 34 Zentren an der Studie teil, von denen 17 Zentren mindestens einen Patienten in Studie 1 einschlossen.</p> <p>Studie ZX008-1502: Insgesamt nahmen 33 Zentren an der Studie teil, von denen 21 Zentren mindestens einen Patienten in Studie 1 einschlossen.</p> <p>Nord-Amerika</p> <ul style="list-style-type: none"> • University of California, San Francisco, CA USA • Children’s Hospital Colorado, Aurora, CO USA • Nicklaus Children’s Hospital Miami, FL USA • Northeast Regional Epilepsy Group Hackensack, NJ USA • Center for Neurosciences Tucson, AZ USA • Rady Children’s Hospital San Diego – Neurology Clinic San Diego, CA USA • Mayo Clinic Rochester, MN USA • Ann & Robert H. Lurie Children’s Hospital of Chicago, Chicago, IL USA • 175 Cambridge Street Boston, MA USA • Boston Children’s Hospital Boston, MA USA • OnSite Clinical Solutions, LLC Charlotte, NC USA • NW FL Clinical Research Group, LLC Gulf Breeze, FL USA • Swedish Pediatric Neurosciences Center, Seattle, WA USA • Center of Atlanta Atlanta Headache Specialist, PANDA Neurology Atlanta, GA USA • Institute of Neurology and Neurosurgery at Saint Barnabas Livingston, NJ USA • Seattle Children’s Hospital Seattle, WA USA • The Children’s Hospital of Philadelphia Philadelphia, PA USA • Pediatric Neurology Orlando, FL USA • 49 N. Dunlap 3rd Floor Neurology Memphis, TN USA • 314 Martin Luther King Jr. Way Suite 402, Tacoma, WA USA

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • 1500 Cooper St., 4th Floor Fort Worth, TX USA <p>Kanada</p> <ul style="list-style-type: none"> • Children’s and Women’s Health Centre of British Columbia Vancouver, BC CANADA • CHU Ste-Justine Hospital Neurology Department Montreal, Quebec CANADA <p>Australien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epilepsy Research Centre Melbourne Brain Centre Heidelberg, VIC Australia • Lady Cilento Children’s Hospital Neuroscience Unit South Brisbane, QLD Australia <p>Belgien</p> <ul style="list-style-type: none"> • University Hospital Antwerp Edegem, Belgium <p>Dänemark</p> <ul style="list-style-type: none"> • Danish Epilepsy Centre Dianalund, Denmark <p>Deutschland</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schön Klinik Vogtareuth Klinik für Neuropädiatrie und Neurologische Rehabilitation Vogtareuth, Germany • Krankenhaus Mara – Epilepsie Zentrum Bethel Bielefeld, Germany • Sächsisches Epilepsiezentrum Radeberg, gemeinnützige GmbH Radeberg, Sachsen Germany • Universitätsklinik für Kinder und Jugendmedizin, Abteilung III Tübingen, Germany • Universitätsklinik Jena, Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Neuropädiatrie Jena, Thüringen, Germany • Universitätsklinikum Freiburg, Zentrum für Kinder und Jugendmedizin Klinik für Neuropädiatrie und Muskelkrankungen Freiburg, Germany • Epilepsiezentrum/Neuropädiatrie. Hedwig-von-Rittberg- Zentrum für Kinder und Jugendliche, DRK Kliniken Berlin Westend Berlin, Germany <p>Italien</p> <ul style="list-style-type: none"> • AOU Anna Meyer Firenze, Toscana Italy • Ospedale Della Donna e Del Bambino Verona, Veneto Italy • ASS Fatebenefratelli Sacco Ospedale Fatebenefratelli e Oftalmica, Milano, Lombardia Italy • ASST Mantova Mantova, Lombardia Italy <p>Spanien</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Hospital Ruber Internacional Madrid, Madrid Spain <p>Vereinigtes Königreich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Royal Hospital for Children Glasgow, Scotland UK • Pediatric neurology, Great Ormond Street Hospital for Children London, England UK • Littlewood's Neurosciences Unit Alder Hey Children's NHS Foundation Trust Road Liverpool, England UK • Sheffield Children's NHS Foundation Trust Western Bank Sheffield, South Yorkshire UK • Birmingham Children's Hospital NHS Foundation Trust Birmingham, West Midlands UK
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Studienmedikation und Placebo wurden zweimal täglich, morgens und abends in einem Abstand von ca. 12 h, mit Nahrung verabreicht. Dabei wurde die tägliche Gesamtdosis auf zwei gleiche Dosen verteilt.</p> <p>Der Abstand zwischen zwei Gaben sollte mindestens 8 und maximal 12 h betragen.</p> <p>Eine ausgelassene Dosis konnte innerhalb eines Zeitraums von 8 h vor der nächsten Dosis nachgeholt werden; andernfalls wurde die Dosis nicht verabreicht.</p> <p>Wirkstoff INN: Fenfluramin Wässrige Lösung von Fenfluramin-Hydrochlorid, pH 5, in Konzentrationen von 1,25 mg/ml, 2,5 mg/ml und 5 mg/ml.</p> <p>Komparator INN: Placebo</p> <p>1. Baselinephase (Dauer 6 Wochen)</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Screening b. Randomisierung <p>2. Titrationsphase (2 Wochen)</p> <p>Stufe 1: Tag 1-4 Stufe 2: Tag 5-8 Stufe 3: Tag 9-14</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag Stufe 1-3: 0,2 mg/kg/Tag • Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag: Stufe 1: 0,2 mg/kg/Tag Stufe 2: 0,4 mg/kg/Tag Stufe 3: 0,7 mg/kg/Tag • Placebo: Stufe 1-3: Placebo <p>Die maximale Fenfluramin-Dosis betrug 26 mg/Tag.</p> <p>3. Erhaltungsphase (12 Wochen)</p> <p>Wirkstoff INN: Fenfluramin</p> <p>Verumgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag (N = 39)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag (N = 40) <p>Die maximale Dosis betrug 26 mg/Tag.</p> <p>Komparator INN: Placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo (N = 40) <p>4. Ausschleichphase (2 Wochen)</p> <p>Stufe 1: Tag 1-4 nach Studienende oder vorzeitigem Abbruch Stufe 2: Tag 5-8 nach Studienende oder vorzeitigem Abbruch Ab Tag 9: keine Medikamenteneinnahme</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag Stufe 1 + 2: Placebo • Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag: Stufe 1: 0,4 mg/kg/Tag Stufe 2: 0,2 mg/kg/Tag • Placebo: Stufe 1 + 2: Placebo <p>5. Übergangsphase (2 Wochen)</p> <p>Stufe 1: Tag 1-4 nach Visite 12 Stufe 2: Tag 5-8 nach Visite 12 Ab Tag 9: keine Medikamenteneinnahme</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag Stufe 1 + 2: 0,2 mg/kg/Tag • Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag: Stufe 1: 0,4 mg/kg/Tag Stufe 2: 0,2 mg/kg/Tag • Placebo: Stufe 1 + 2: Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Wirksamkeitspunkt</p> <p>Änderung der mittleren Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase (Anmerkung: unter Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag).</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität: Änderung der Frequenz von Anfällen, anfallsfreien Tagen und Intervallen zwischen den Anfällen <ul style="list-style-type: none"> ○ Änderung der mittleren Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase ○ Änderung der mittleren Frequenz nicht-konvulsiver Anfälle (alle Typen und nach Anfallstyp) pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase ○ Änderung der mittleren Frequenz konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle (alle Typen) pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase ○ Anzahl der Tage ohne konvulsive Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Median längstes anfallsfreies Intervall in Tagen zwischen konvulsiven Anfällen ● Morbidität: Responder in Bezug auf die Reduktion der Anfallsfrequenz <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase ○ Anteil Patienten mit ≥ 75 % Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase ○ Anteil Patienten mit fast vollständiger Freiheit von konvulsiven Anfällen (≤ 1 konvulsiver Anfall) in der kombinierten T+E-Phase (<i>post-hoc</i>) ○ Anteil der Patienten ohne konvulsive Anfälle (100 % Reduktion) in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase ● Morbidität: Dauer von Anfällen <ul style="list-style-type: none"> ○ Änderung der Dauer der konvulsiven Anfälle in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase ● Morbidität: Schwere von Anfällen <ul style="list-style-type: none"> ○ Häufigkeit von Status epilepticus ● Morbidität: Weitere Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> ○ Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) aus Sicht des Prüfarztes ○ Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) aus Sicht der Eltern/Betreuer ○ Erfassung des Gesundheitszustandes der Eltern/Betreuer mittels EQ-5D-5L VAS ○ Häufigkeit des Bedarfs an Notfallmedikationen ○ Häufigkeit von Hospitalisierungen und Inanspruchnahme anderer Gesundheitsressourcen zur Behandlung von Anfällen. <p>Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Epilepsie im Kindesalter gegenüber dem Baselinewert mittels Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL 4.0. Generic Core) Scale und PedsQL Familien-Modul (Elternbeurteilung) ● Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Epilepsie im Kindesalter gegenüber dem Baselinewert mittels Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE). <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ● Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function[®] (BRIEF/BRIEF-P) ● Kognitive Funktion mittels kognitiver Domäne von BRIEF/BRIEF-P

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Auftreten von Suizidalität/selbstverletzendem Verhalten mittels Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) • Änderung affektiver Symptome der Eltern/Betreuer gegenüber der Baselinephase gemessen mit der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). • Labor-Sicherheitsparameter (Hämatologie, Urinanalyse inkl. Schwangerschaftstest, laborchemische Diagnostik) • AED Begleitmedikation (Plasmawerte) • Vitalzeichen (Blutdruck, Herzfrequenz, Körpertemperatur, Atemfrequenz) • Körperliche Untersuchung • Neurologische Untersuchung • 12-Kanal-EKG • Doppler-Echo-Sonografie • Körpergewicht, Größe, BMI <p>Pharmakokinetik</p> <p>Steady-State-Plasmawerte nach Gabe von Fenfluramin</p> <ul style="list-style-type: none"> • C_{max}, maximale Plasmakonzentration • AUC_{0-t}, Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt T = 0 bis zum letzten Zeitpunkt • t_{1/2}, terminale Halbwertszeit <p>Erhebungszeitpunkte:</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden fortlaufend während der gesamten Studie erfasst.</p> <p><u>Baselinephase (Visite 1-3):</u></p> <p>Bei der Screening-Visite (Visite 1, Tag: -42) wurden erhoben: ausführliche körperliche und neurologische Untersuchungen, Vitalzeichen, Körpergewicht, Größe und BMI, EKG, Schwangerschaftstest, Laborparameter und C-SSRS. Das Anfall-Tagebuch wurde ausgegeben.</p> <p>Bei Visite 2 (Tag: -21) erfolgte die telefonische Abfrage der Tagebucheinträge.</p> <p>Herz-ECHO erfolgte bei Visite 1 oder 2.</p> <p>Bei der Randomisierung (Visite 3, Tag: -1) wurden erhoben: Tagebucheinträge, ausführliche körperliche Untersuchung, verkürzte neurologische Untersuchung, Vitalzeichen, Körpergewicht, Größe und BMI, EKG, Urinanalysen, C-SSRS, BRIEF, QOLCE, PedsQL, EQ-5D-5L, HADS. Die Studienmedikation wurde ausgeteilt.</p> <p>Eine Probe zur Epilepsie-Genotypisierung konnte zu einem beliebigen Zeitpunkt nach dem Screening entnommen werden.</p> <p><u>Kombinierte T+E-Phase (Visite 4-11):</u></p> <p>An Tag 1 der zweiwöchigen Titrationsphase wurde die Studienmedikation zum ersten Mal verabreicht. In der Titrationsphase fanden insgesamt drei Visiten statt (Visite 4-6 an Tag: 4, 8, 15).</p> <p>Bei den Visiten 4 und 5 erfolgte keine Erhebung von Studienendpunkten, sondern Medikation, Diäten und Tagebucheinträge wurden überprüft.</p> <p>Bei Visite 6 wurden alle Sicherheitsendpunkte erhoben mit Ausnahme der ECHO-Untersuchung und BRIEF, sowie CGI-I</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>aus Sicht des Prüfarztes und aus Sicht der Eltern/Betreuer. Tagebücher wurden eingesammelt, geprüft und wieder verteilt.</p> <p>Die Visiten in der 12-wöchigen Erhaltungsphase fanden im Abstand von zwei Wochen statt (Visite 7-11). Bei allen Visiten wurden erhoben: Tagebucheinträge, körperliche Untersuchung (verkürzt), Vitalzeichen, Körpergewicht, Größe, BMI, Urinalysen inkl. Schwangerschaftstest, Laborwerte.</p> <p>Bei den Visiten 8 und 10 wurden erhoben: CGI-I aus Sicht des Prüfarztes und aus Sicht der Eltern/Betreuer und BRIEF/BRIEF-P.</p> <p>Bei Visite 8 wurden erhoben: QOLCE, PedsQL und HADS.</p> <p>Eine ECHO-Untersuchung erfolgte im Rahmen von Visite 8 an einem beliebigen Tag zwischen Tag 40 und Tag 54 der Studie.</p> <p>Proben zur Analyse der Pharmakokinetik von Fenfluramin wurden vor Gabe der Studienmedikation bei Visite 8 (Tag 43) und 1, 2 sowie 4-6 Stunden nach Gabe des Studienmedikaments entnommen.</p> <p>Proben zur Analyse der AED Begleitmedikation wurden bei Visite 3, 6 und 8 vor Gabe des AED entnommen.</p> <p><u>Übergangs- /Ausschleichphase (Visite 12 + 13):</u></p> <p>Bei Visite 12 (Tag: 99) wurden alle Endpunkte erhoben. Die ECHO-Untersuchung erfolgte an einem beliebigen Tag zwischen Tag 90 und Tag 113.</p> <p>Bei Visite 13 (Tag: 113) wurden die Tagebücher eingesammelt und geprüft.</p> <p><u>Nachbeobachtung (Visite 14):</u></p> <p>Bei Visite 14 (zwischen Tag 197-281) wurden kardiologische Untersuchungen (EKG, ECHO) und körperliche Untersuchungen durchgeführt, sowie unerwünschte kardiologische Ereignisse von besonderem Interesse erhoben. Diese Untersuchungen wurden ebenfalls bei vorzeitigem Studienabbruch und bei Patienten, die nicht an der offenen Verlängerungsstudie teilnahmen, durchgeführt.</p> <p>Daten, die während der Ausschleichphase oder Übergangsphase erhoben wurden, wurden, wenn nicht anders angegeben, nicht für die Wirksamkeitsanalysen verwendet, waren jedoch Teil der Sicherheitsanalysen.</p> <p><u>Training</u></p> <p>Alle Studienzentren und ihre Mitarbeiter, die ein EKG und eine Echokardiografie durchführten, mussten eine Schulung absolvieren und sich zentral zertifizieren lassen, bevor sie einen Probanden in die Studie aufnehmen konnten.</p> <p>An den Zentren fanden Protokoll-spezifische Schulungen statt.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Studie ZX008-1501:</p> <p>Protokolländerung 1 vom 18. Dezember 2015</p> <ul style="list-style-type: none"> • Streichung der Labortest bei Visite 1 und 6 zum Nachweis von: LH, FSH, Östradiol, Testosteron, GH, Prolaktin und IGF-1. • Wechsel der BRIEF-P Erfassung vom Wirksamkeits- in den Sicherheitsbereich.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen eines Abschnitts für die Erhebung von Daten zu unerwünschten Ereignissen (UEs), die einen Krankenhausaufenthalt erfordern. • Festlegung einer beschleunigten Berichterstattung bei Auftreten von kardialen Ereignissen außerhalb von SUEs. • Hinzufügen eines Abschnitts zur Einstufung und Weiterverfolgung von Auffälligkeiten im Herz-ECHO. <p>Protokolländerung 2 vom 18. Januar 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ersetzen des CHU9D durch den PedsQL. • Hinzufügen einer Bewertung der Kognition bei Probanden ≥ 5 Jahre, so dass bei allen Studienteilnehmern die Kognition mithilfe des BRIEF geprüft wird. Zusätzlich Wechsel der BRIEF-Erfassung vom Wirksamkeits- in den Sicherheitsbereich. <p>Protokolländerung 3 vom 31. Oktober 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen des PedsQL-Family Impact Moduls zu den Wirksamkeitsmessungen. <p>Studie ZX008-1502:</p> <p>Protokolländerung 1 vom 11. Januar 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> • Streichung der Labortest bei Visite 1 und 6 zum Nachweis von: LH, FSH, Östradiol, Testosteron, GH, Prolaktin und IGF-1. • Hinzufügen eines Abschnitts für die Erhebung von Daten zu unerwünschten Ereignissen (UEs), die einen Krankenhausaufenthalt erfordern. • Ersetzen des CHU9D durch den PedsQL. • Festlegung für alle Fragebögen und Bewertungsskalen, ab wann es für das Klinikpersonal und die Eltern/Betreuer akzeptabel ist, diese zu ersetzen. • Festlegung einer beschleunigten Berichterstattung bei Auftreten von kardialen Ereignissen außerhalb von SUEs. • Hinzufügen einer Bewertung der Kognition bei Probanden ≥ 5 Jahre, so dass bei allen Studienteilnehmern die Kognition mithilfe des BRIEF geprüft wird sowie Wechsel der BRIEF-Erfassung vom Wirksamkeits- in den Sicherheitsbereich. <p>Protokolländerung 2 vom 31. Oktober 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen des PedsQL-Family Impact Moduls zu den Wirksamkeitsmessungen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlen für die Studien ZX008-1501 und ZX008-1502 wurden basierend auf den Ergebnissen von zwei randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien zur Behandlung des Dravet-Syndroms mit Stiripentol (Studie STILCO (Frankreich) und Studie STILCO (Italien) laut EPAR der EMA (60) bestimmt.</p> <p>Für die primäre Wirksamkeitsanalyse (mittlere Frequenz konvulsiver Anfälle in der T+E Phase im Vergleich zur Baselinephase unter Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag versus Placebo) wurde eine SD von 50 % angenommen. Unter dieser Annahme reicht eine Fallzahl von 35 pro Behandlungsgruppe aus, um mit einer Power von 90 % einen Unterschied der mittleren Frequenz</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>konvulsiver Anfälle gegenüber Baselinephase um 40 % im zweiseitigen t-Test mit einem Signifikanzniveau von 0,05 nachzuweisen. Nach dieser Annahme wurde auch für die Gruppe, die Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag erhielt, eine Fallzahl von 35 bestimmt. Hieraus errechnete sich für jede Studie eine Gesamt-Fallzahl von 105 Patienten.</p> <p>Im Dezember 2016 erfolgte eine Neueinschätzung der Fallzahl aufgrund von Ergebnissen einer Phase 3 Studie mit Epidyolex (71), die zeigte, dass von einer SD > 50 % ausgegangen werden muss. Unter der Annahme einer SD von 55 % reicht eine Fallzahl von 120 (40 je Behandlungsarm) aus, um mit einer Power von 90 % einen Unterschied der mittleren Frequenz konvulsiver Anfälle gegenüber der Baselinephase um 40 % nachzuweisen.</p> <p>Zur Bestimmung der Fallzahl der Studie 1 fanden die gleichen Rationalen Anwendung.</p> <p>Die ersten 119 Patienten, die randomisiert wurden, wurden in die Studie 1 aufgenommen. Zusätzliche Patienten, die in die Studien ZX008-1501 und ZX008-1502 (d.h. N = 119+) randomisiert wurden, werden in Studie 3 untersucht und die Ergebnisse in einem separaten CSR berichtet.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</p> <p>Patienten konnten jederzeit freiwillig die Teilnahme an der Studie beenden.</p> <p>Ein Patient galt als von der Studie ausgeschlossen, wenn er nicht zu den Visiten erschien oder aus irgendeinem Grund während der Nachbeobachtung ausschied.</p> <p>Datum und Grund des Ausscheidens sollten im eCRF und in der Krankenakte dokumentiert werden. Wenn möglich sollte der Patient/gesetzliche Vertreter dies schriftlich bestätigen.</p> <p>Patienten, die aus irgendeinem Grund ausschieden, wurden nicht ersetzt.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierung unter Einsatz des IWR-Systems
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Bei der Eingangs-Screening-Visite erhielt jeder Proband eine Identifikationsnummer, die während der gesamten Studie beibehalten wurde und aus einer vierstelligen Standortnummer und einer laufenden Nummer beginnend mit 01 bestand.</p> <p>Patienten wurden im Verhältnis 1 : 1 : 1 auf die Behandlungsarme (Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag, Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag, Placebo) randomisiert.</p> <p>Bei der Randomisierung mittels IWR-Systems wurde nach Alter stratifiziert (< 6 Jahre, ≥ 6 Jahre), um vergleichbare Behandlungsarme zu schaffen.</p> <p>Außerdem erfolgte die Zuteilung der verschiedenen konzentrierten Lösungen der Studienmedikation zufällig mithilfe des IWR-Systems nach einem 2 : 2 : 1 : 1 Schema (Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag: Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag: 0,2 Placebo: 0,7 Placebo).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Studienmedikation wurde in 6er Packs in drei verschiedenen Konzentrationen (1,25; 2,5 und 5 mg/ml) bereitgestellt. Über das IWR-System wurden die verschiedenen konzentrierten Lösungen zufällig verteilt und dem Studienpersonal mitgeteilt, welches Volumen ein Patient basierend auf seinem Körpergewicht erhalten musste. Diese Art der Zuteilung der Dosen gewährleistete, dass über das Volumen der Studienmedikation kein Rückschluss auf die verabreichte Dosis möglich war. Die Dosis wurde vom System einmalig zur Mitte der Studie neu berechnet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Der Prüfarzt oder ein Delegierter registrierte den Probanden über eine Interactive Voice Randomisierungs-Plattform (IVR) oder IWR. Alle Studienmedikationen wurde über IVR oder IWR zugewiesen. Über diese Plattformen wurden außerdem alle abgegebenen und erhaltenen Medikamente protokolliert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Studie 1 ist die prospektive, zusammengelegte Analyse der beiden identischen Studien ZX008-1501 und ZX008-1502. Das Personal des Sponsors oder eines Beauftragten, das für die Zusammenführung der Studien entblindet werden musste, durfte in die Studien 2 nicht mehr involviert sein. a) und b) Patienten und Prüfarzt waren während der Titrations-, Erhaltungs- und Ausschleich-/Übergangsphase verblindet in Bezug auf die Studienmedikation. Nach Zuteilung der Randomisierungsnummer notierte das Zentrum die Initialen des Probanden auf dem entsprechenden Medikamentenetikett. Nach Ermessen des Prüfarztes konnte, wenn es für die weitere Behandlung entscheidend war und möglichst nach Rücksprache mit dem Medizinischen Monitor oder medizinischen Ansprechpartner des Sponsors, die Verblindung aufgehoben werden. Nach Entblindung wurde der Patient von der Studie ausgeschlossen. Bei vorzeitigem Studienabbruch aufgrund von Entblindung lag es im Ermessen des Sponsors, ob der Patient in die offene Verlängerungsstudie aufgenommen werden konnte. c) Klinisches Studienpersonal, Personal, das die Daten sammelte und auswertete, der Medizinische Monitor und der Sponsor waren in Bezug auf die Studienmedikation verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Aktive Behandlung mit Fenfluramin: Die Formulierung wurde in Flaschen mit manipulationssicherem Verschluss und Kindersicherung geliefert. Fenfluraminhydrochlorid in verschiedenen Konzentrationen (1,25 mg/ml, 2,5 mg/ml und 5 mg/ml) wurde in einer Flaschengröße mit einem nominalen Füllvolumen von 120 ml geliefert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zur Gewährleistung der Verblindung wurden den Probanden die Lösungen in den verfügbaren Konzentrationen randomisiert zur Verfügung gestellt.</p> <p>Die Lösungen waren aromatisiert, gefärbt und enthielten Konservierungs- und Verdickungsmittel. Das Produkt war zuckerfrei und kompatibel mit einer ketogenen Diät.</p> <p>Placebo:</p> <p>Placebo wurde in identischer Form wie Fenfluramin zur Verfügung gestellt sowie mit identischen Inhaltsstoffen, mit dem Unterschied, dass der Wirkstoff Fenfluramin nicht enthalten war.</p>
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Populationen</p> <p>Studienpopulation bei Einschluss</p> <p>Alle Patienten, die nach Aufklärung eine schriftliche Einwilligung (Informed Consent) abgegeben hatten.</p> <p>Intention to Treat (ITT) Population</p> <p>Alle Patienten, die für die Behandlung randomisiert wurden.</p> <p>Modified Intention to Treat (mITT) Population</p> <p>Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Fenfluramin oder Placebo erhalten hatten und für die über einen Zeitraum von mindestens einer Woche Daten ins Anfall-Tagebuch eingetragen wurden. Die Patienten wurden entsprechend der zugeordneten Behandlungsgruppe analysiert. Alle Wirksamkeitsanalysen wurden für die mITT Population durchgeführt.</p> <p>Per Protokoll (PP) Population</p> <p>Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Fenfluramin oder Placebo erhalten hatten, mindestens 4 Wochen der Erhaltungsphase abgeschlossen hatten und für die keine größeren Protokollabweichungen, die das klinische Ergebnis signifikant beeinflussen könnten, dokumentiert wurden. Die Patienten wurden entsprechend der zugeordneten Behandlungsgruppe analysiert. Protokollabweichungen wurden überprüft. Eine Liste der Patienten mit Abweichungen, die einen Ausschluss aus der PP Population rechtfertigen würden, wurde vor Entblindung der Studie erstellt.</p> <p>Bei erheblichen Unterschieden in der Zusammensetzung der mITT und der PP Population, sollten primäre und vorrangige sekundäre Wirksamkeitsanalysen für die PP Population wiederholt werden.</p> <p>Sicherheitspopulation</p> <p>Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Fenfluramin oder Placebo erhalten hatten. Alle Sicherheitsanalysen wurden für diese Population durchgeführt. Die Patienten wurden entsprechend der zugeordneten Behandlungsgruppe analysiert.</p> <p>Statistischer Analyseplan (SAP)</p> <p>Anwendung fand der SAP, Version 2.1, vom 19. September 2017.</p> <p>Generelle statistische Methoden</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kontinuierliche Daten wurden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst unter Angabe von Anzahl der Beobachtungen, Mittelwert, Standardabweichung, Median unteres und oberes Quartil und Interquartilbereich. Kategoriale Variablen werden unter Angabe von Häufigkeiten und prozentuaalem Anteil zusammengefasst.</p> <p>Für Schlüsselparameter oder Schätzungen werden KI berechnet.</p> <p>Alle Wirksamkeitsparameter wurden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst. Wenn nicht anders angegeben wurde der zweiseitige t-Test (Alphawert = 0,05) für den Vergleich der aktiven Behandlung mit Placebo bei der Analyse des primären Endpunkts und der sekundären Endpunkte, wie unten beschrieben, eingesetzt.</p> <p>Baselinewerte</p> <p>Die Baselinephase umfasste 42 Tage unmittelbar vor der ersten Gabe der Studienmedikation. Jede Untersuchung, die in diesem Zeitraum durchgeführt wurde, wurde für die Bestimmung der Baselinewerte berücksichtigt. Studientag 1 war der Tag, an dem die Studienmedikation erstmals verabreicht wurde. Dies war entweder der Tag der Randomisierung oder der darauffolgende Tag. Zur Bestimmung der Änderung der Anfall-Frequenz wurden alle Daten, die dazu in der Baselinephase (Tag -42 bis -1) erhoben wurden berücksichtigt. Bei allen anderen Endpunkten diente das letzte nicht-fehlende Ergebnis vor der ersten Gabe der Studienmedikation als Baselinewert.</p> <p>Wirksamkeitsanalysen</p> <p>Die statistische Auswertung erfolgte mittels einer parametrischen Kovarianzanalyse (ANCOVA). Dazu wurden die Behandlungsgruppe (drei Level) und Altersgruppe (< 6 Jahre, ≥ 6 Jahre) als Faktoren, die logarithmisch transformierte Anfallsfrequenz zu Behandlungsbeginn als Kovariate und die logarithmisch transformierte Anfallsfrequenz während der T+E-Phase als Response bestimmt. Vor der logarithmischen Transformation wurde ein Wert von 1 addiert, um zu vermeiden, einen Logarithmus von Null zu nehmen. Aus dem Modell wurden die kleinsten Quadrate (auf der Log-Skala) und die zugehörigen Standardfehler ermittelt. Anschließend wurden die Mittelwertdifferenzen der Behandlungsgruppe zu Placebo geschätzt, zusammen mit 95 %-KI und den zugehörigen zweiseitigen p-Werten.</p> <p>Waren die Voraussetzungen für die parametrische Kovarianzanalyse nicht erfüllt, wurden die Daten einer nicht-parametrischen Kovarianzanalyse (ANCOVA Modell) unterzogen, mit Rängen der zu Behandlungsbeginn bestimmten Daten (normalisiert auf 28 Tage) als Kovariate und Rängen der während der T+E-Phase bestimmten Daten (normalisiert auf 28 Tage) als Response. Bei Erfüllung der Voraussetzungen für die parametrische Varianzanalyse diente die nicht-parametrische Analyse mit dem ANCOVA-Modell als Sensitivitätsanalyse.</p> <p>Eine serielle Gatekeeper-Strategie wurde entwickelt, um die Typ-1 Fehlerrate für paarweise Vergleiche zwischen Verum- und Placebo-Gruppe bei der Analyse primärer und vorrangiger sekundärer Wirksamkeitsparameter zu überprüfen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Schritt 1:</u> Der primäre Endpunkt (mittlere Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tage) wurde zunächst formal für die Verum-Gruppe (Fenfluramin 0,7 mg/kg) im Vergleich zu Placebo analysiert. Bei einem signifikanten Ergebnis ($\alpha = 0,05$ im zweiseitigen t-Test) wurde zur Überprüfung der Hypothese mit Schritt 2 fortgefahren.</p> <p><u>Schritt 2:</u> Der sekundäre Endpunkt (Anteil Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle gegenüber dem Baselinewert) wurde für die Verum-Gruppe (Fenfluramin 0,7 mg/kg) im Vergleich zu Placebo analysiert. Bei einem signifikanten Ergebnis ($\alpha = 0,05$ im zweiseitigen t-Test) wurde zur Überprüfung der Hypothese mit Schritt 3 fortgefahren.</p> <p><u>Schritt 3:</u> Der Endpunkt längstes anfallsfreies Intervall zwischen konvulsiven Anfällen wurde für die Verum-Gruppe (Fenfluramin 0,7 mg/kg) im Vergleich zu Placebo analysiert. Bei einem signifikanten Ergebnis ($\alpha = 0,05$ im zweiseitigen t-Test) wurde zur Überprüfung der Hypothese mit Schritt 4 fortgefahren.</p> <p><u>Schritt 4:</u> Die mittlere Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tage wurde formal für die Verum-Gruppe (Fenfluramin 0,2 mg/kg) im Vergleich zu Placebo analysiert. Bei einem signifikanten Ergebnis ($\alpha = 0,05$ im zweiseitigen t-Test) wurde zur Überprüfung der Hypothese mit Schritt 5 fortgefahren.</p> <p><u>Schritt 5:</u> Der sekundäre Endpunkt (Anteil an Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle gegenüber dem Baselinewert) wurde für die Verum-Gruppe (Fenfluramin 0,2 mg/kg) im Vergleich zu Placebo analysiert. Bei einem signifikanten Ergebnis ($\alpha = 0,05$ im zweiseitigen t-Test) wurde zur Überprüfung der Hypothese mit Schritt 6 fortgefahren.</p> <p><u>Schritt 6:</u> Der Endpunkt Median längstes anfallsfreies Intervall zwischen konvulsiven Anfällen wurde für die Verum-Gruppe (Fenfluramin 0,2 mg/kg) im Vergleich zu Placebo analysiert unter Annahme eines Signifikanzwertes von $\alpha = 0,05$ (zweiseitiger t-Test).</p> <p>Weitere Analysen</p> <p>Nicht-parametrische Signifikanzanalysen erfolgten mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test.</p> <p>Logistische Regressionsanalysen wurden durchgeführt, um zu testen, ob ein Zusammenhang zwischen mehreren unabhängigen und einer binären kategorialen Variablen besteht (z.B. ≥ 50 % Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle, ja oder nein).</p> <p>Der Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Tests wurde für vergleichende Analysen mit Alter (< 6 Jahre, ≥ 6 Jahre) als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>Der exakte Fisher-Test diente als Signifikanztest bei kleinem Stichprobenumfang.</p> <p>Für alle deskriptiven statistischen Analysen wurde, wenn nicht anders angegeben, die Statistik-Software SAS (Version 9.3) eingesetzt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Unerwünschte Ereignisse wurden mittels MedDRA (Version 18.1) kodiert.</p> <p>Begleitmedikationen wurden mittels der zu dem Zeitpunkt aktuellen Version des Arzneimittelwörterbuchs der WHO kodiert.</p> <p>Vollständige Behandlung</p> <p>Die Behandlung galt als vollständig abgeschlossen, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Patient hatte die Studie nicht vor der finalen Visite an Tag 99 ±4 Tage (Visite 12) abgebrochen. • Der Patient hatte an der gesamten T+E-Phase beginnend am Studientag 1 (Visite 1) bis zur im Protokoll festgelegten finale Visite an Tag 99 ± 4 Tage (Visite 12) teilgenommen • Patienten, die in die offene Verlängerungsstudie eingeschlossen wurden. <p>Umgang mit fehlenden Daten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fehlten Daten zu Wirksamkeitsendpunkten, wurden keine Imputationen vorgenommen. • Fehlende Datumsangaben zu unerwünschten Ereignissen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Der Ausdruck „Fehlendes Datum“ bedeutet, dass Datumsangaben komplett fehlen oder unvollständig sind. ○ Fehlende Datumsangaben zum Anfang und Ende von unerwünschten Ereignissen (UE) wurden konservativ imputiert, d.h. mit der längst möglichen Dauer und wenn sie nach Gabe der Studienmedikation auftraten, als behandlungsbezogene UE. • Fehlten Angaben zum Schweregrad von UEs, wurden diese als schwerwiegend klassifiziert. • Endpunkt „Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL 4.0. Generic Core) Scale“: Sofern mehr als 50 % der Items einer Dimension nicht bewertet wurden, erfolgte keine Berechnung der Skalenwerte. Lagen mehr als 50 % bewertete Items vor, erfolgte eine Imputation des Mittelwerts der bewerteten Items einer Skala. <p>Anfall-Tagebuch</p> <p>Anfälle wurden von Eltern/Betreuern täglich in einem elektronischen Anfall-Tagebuch (DSD, Daily Seizure Diary) aufgezeichnet. Aus Konsistenzgründen sollte immer derselbe Elternteil/Betreuer die Dokumentation vornehmen. Zusätzlich wurde im Tagesendprotokoll (EDD, End of Day Diary) mit Ja oder Nein angegeben, ob an dem Tag ein Anfall auftrat oder der Tag anfallsfrei war.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn kein Eintrag im DSD vorlag und laut EDD der Tag anfallsfrei war, war für diesen Tag die Zahl der Anfälle = 0. • Wenn im DSD Anfälle eingetragen waren, der Tag laut EDD jedoch als anfallsfrei eingestuft wurde, ersetzte der DSD Eintrag die Angabe im EDD. • Wenn im DSD kein Anfall eingetragen worden und auch im EDD kein Eintrag vorlag, wurde für diesen Tag von fehlenden Angaben ausgegangen.

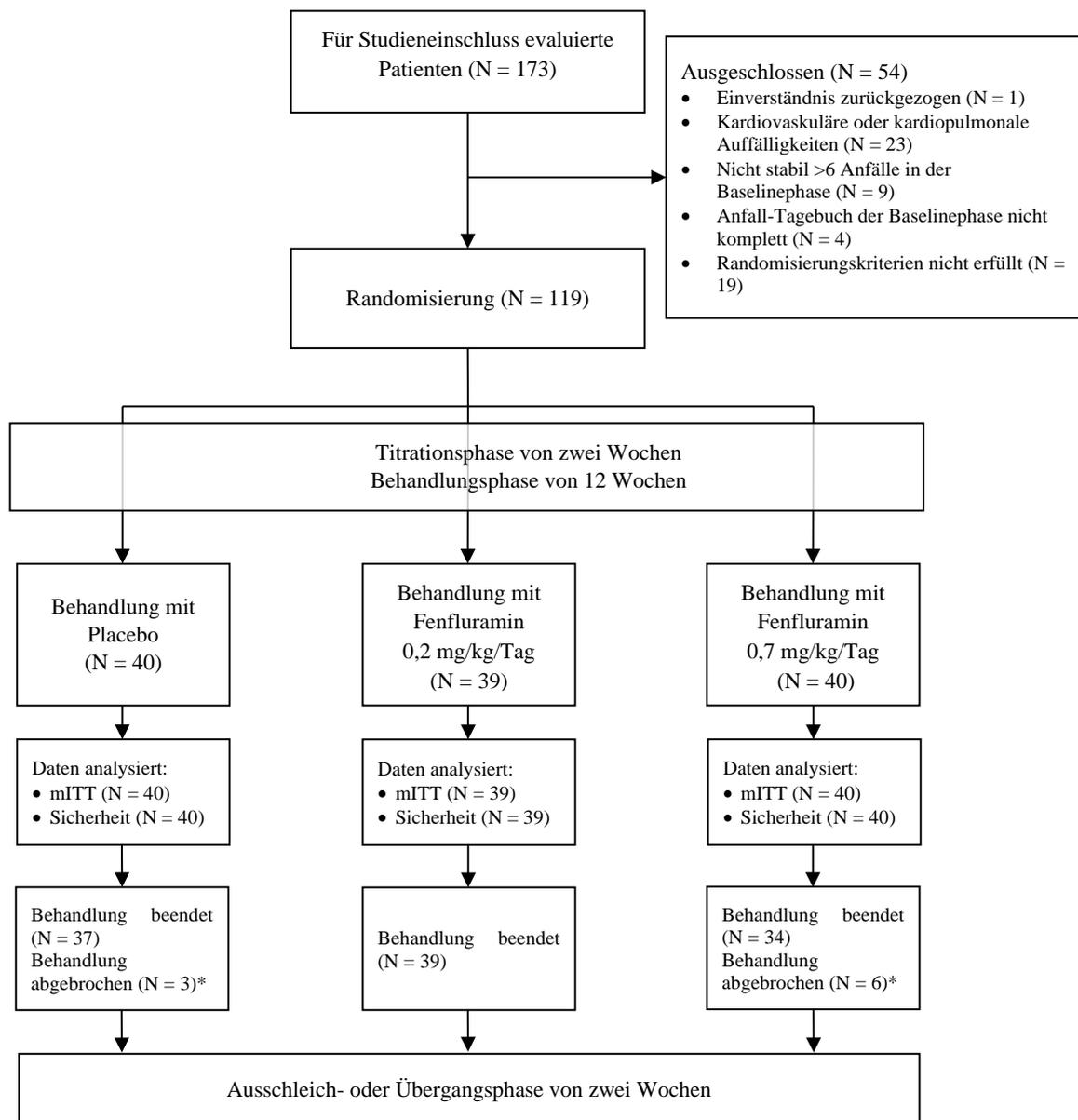
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Wenn im DSD kein Anfall eingetragen worden und im EDD der Eintrag „Ja“ vorlag, wurde für diesen Tag von fehlenden Angaben ausgegangen. <p>Die Daten wurden im Studienzentrum auf Konsistenz geprüft und in den eCRF übertragen.</p> <p>Änderungen der geplanten Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Studie 1 Analyseplan gilt für die gepoolte Analyse der ersten 119 Patienten, die in die Studien ZX008-1501 und ZX008-1502 randomisiert wurden. Es wurde kein separates Protokoll für Studie 1 erstellt; die Studiendurchführung erfolgte nach den Protokollen der Studie ZX008-1501 und ZX008-1502. Diese Protokolle enthielten keine Angaben zu gepoolten Wirksamkeitsanalysen oder Interims-Wirksamkeitsanalysen. Bis zum Datenschnitt für die Analyse von Studie 1 wurden 173 Patienten in die Studien ZX008-1501 und ZX008-1502 eingeschlossen und insgesamt 119 Patienten wurden randomisiert. Der Einschluss der geplanten Anzahl Patienten ist abgeschlossen und die Auswertung für diese Studie 3 erfolgt nach einem separaten Analyseplan. • Laut ZX008-1501 und ZX008-1502 Protokollen gab es die Vorgabe, dass ca. 40 % der Patienten < 6 Jahre alt sein sollte. Da das Alter der Patienten höher als erwartet war, wurde die Vorgabe geändert in mindestens 25 % der Patienten < 6 Jahre alt. • Die Daten aller Endpunkte der kombinierten T+E-Phase wurden zusammengefasst analysiert und nur für die Erhaltungsphase wurde eine separate Analyse durchgeführt. • Angabe von Sicherheitsdaten je randomisierte Behandlungsgruppe, sofern nicht anders angegeben. • Änderung Fallzahl nach Neueinschätzung auf insgesamt 120 (40 je Behandlungsarm). • Keine zusätzliche Sensitivitätsanalyse, wenn während der T+E-Phase Art und/oder Dosis der AED Begleitmedikation geändert wird. • Analyse von Median des längsten anfallsfreien Intervalls. • Weglassen des Endpunkts Responderanalyse. • Hinzufügen von Analyse des prozentualen Anteils an Patienten mit 25 % Anfallsreduktion und Angabe der Anzahl an Patienten mit Verschlimmerung der Anfälle. • Verwendung von BRIEF-P für Kinder im Alter von 2 bis 4 Jahren und BRIEF für Kinder im Alter von 5 bis 18 Jahren. • Endpunkt Häufigkeit SE: Verwendung des Cochran-Mantel-Haenszel- (CHM-) Tests zur Kontrolle des Einflusses des Stratifizierungsfaktors „Alter“ • Keine Zusammenfassung der kategorischen Behandlungsdauer nach Behandlungsgruppe.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalyse</p> <p>Eine präspezifizierte exploratorische Analyse des primären Endpunkts für Patienten mit <i>SCNA1</i> Mutationen wurde als Subgruppenanalyse durchgeführt, da nur eine geringe Anzahl an Patienten keine <i>SCNA1</i> Mutation aufwies.</p> <p>Exploratorische Analyse</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Präspezifizierte exploratorische Analyse des primären Endpunkts nach Kategorisierung nach Anfallshäufigkeit zu Beginn der Studie (< 10, 10–50, > 50 Anfälle).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>In die Studie eingeschlossen: N = 173</p> <p>Randomisiert: N = 119:</p> <p>0,7 mg Fenfluramin/kg/Tag: N = 40</p> <p>0,2 mg Fenfluramin/kg/Tag: N = 39</p> <p>Placebo: N = 40</p> <p>Behandlung beendet: N = 110</p> <p>0,7 mg Fenfluramin/kg/Tag: N = 34</p> <p>0,2 mg Fenfluramin/kg/Tag: N = 39</p> <p>Placebo: N = 37</p> <p>ITT/mITT: N = 119</p> <p>PP: N = 102</p> <p>Sicherheitspopulation: N = 119</p>
13a	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>Insgesamt wurden in 38 Studienzentren 119 Patienten randomisiert.</p> <p>a) Randomisierung</p> <p>40 Patienten 0,7 mg Fenfluramin/kg/Tag</p> <p>39 Patienten 0,2 mg Fenfluramin/kg/Tag</p> <p>40 Patienten Placebo</p> <p>b) Erhalt der Intervention</p> <p>40 Patienten 0,7 mg Fenfluramin/kg/Tag</p> <p>39 Patienten 0,2 mg Fenfluramin/kg/Tag</p> <p>40 Patienten Placebo</p> <p>c) Analyse des primären Zielkriteriums (mITT)</p> <p>40 Patienten 0,7 mg Fenfluramin/kg/Tag</p> <p>39 Patienten 0,2 mg Fenfluramin/kg/Tag</p> <p>40 Patienten Placebo</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Placebo-Gruppe</p> <p>Insgesamt 3 Patienten brachen die Studie in der Titrationsphase (1 Pt.) oder Erhaltungsphase (2 Pt.) aus folgenden Gründen vorzeitig ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zurückziehen der Einverständniserklärung: 2 (5 %) • Fehlende Wirksamkeit: 1 (2,5 %) <p>Aktive Behandlung mit Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag</p> <p>Insgesamt 6 Patienten brachen die Studie in der Erhaltungsphase aus folgenden Gründen vorzeitig ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse: 5 (12,5 %) • Zurückziehen der Einverständniserklärung: 1 (5 %) <p>Insgesamt 3 Patienten, die die Studie vorzeitig abbrachen, nahmen an der offenen Verlängerungsstudie teil. Dazu zählten 1 Patient der Placebo-Gruppe und 2 Patienten der Gruppe, die mit Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag behandelt wurde.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studie: 15. Januar 2016 (Erster Patient zur ersten Visite) Ende der Studie: 14. August 2017 (Letzter Patient zur letzten Visite)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie 1 wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010 (17).		

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

Abbildung 31: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie 1



mITT = modified Intent to Treat,

*Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch:

Placebo-Gruppe: fehlende Wirksamkeit (1), Widerruf der Einwilligungserklärung (2);

Behandlung mit Fenfluramin 0,8 mg/kg/Tag: unerwünschtes Ereignis (5), Widerruf der Einwilligungserklärung (1)

Per Protokoll (PP) Analyse (N = 102): Placebo (N = 35), Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag (N = 34), Fenfluramin 0,8 mg/kg/Tag (N = 33)

Anschließende zweiwöchige Ausschleich- oder Übergangsphase und 3-6 Monate Nachbeobachtung, kardiologische Nachbeobachtung nach 24 Monaten in Frankreich, Deutschland und den Niederlanden

Quelle: CSR Tabellen 14.1.1.1 und 14.1.1.3

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-87 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 2

Studie: 2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Parallel Group Evaluation of the Efficacy, Safety, and Tolerability of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution, as Adjunctive Antiepileptic Therapy to Stiripentol Treatment in Children and Young Adults with Dravet Syndrome: Study ZX008-1504 Cohort 2 (Zogenix International 2018) (24)	Studie 2

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

In der Studie wurden die Behandlungen den Patienten randomisiert zugeteilt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Die Zuteilung erfolgte zentralisiert unter Einsatz eines IWR-Systems. Bei der Randomisierung mittels IWR-Systems wurde nach Alter stratifiziert (< 6 Jahre, ≥ 6 Jahre).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

Die Zuteilung der Studienmedikation erfolgte unter Einsatz des IWR-Systems.

Die Studienmedikation wurde in Flaschen in einer Konzentration von 2,5 mg/ml zur Verfügung gestellt. Über das IWR-System wurden alle abgegebenen und erhaltenen Medikationen protokolliert. Im entsprechenden Formblatt („drug accountability form“) wurden erfasst: Datum, Menge, Chargennummer sowie eindeutige Identifikationsnummer für Studienmedikament und Patient. Diese Identifikationsnummer wurde während der gesamten Studie beibehalten.

Über das IWR-System wurde dem Studienpersonal mitgeteilt, welches Volumen ein Patient basierend auf seinem Körpergewicht erhalten musste.

Die Dosis wurde vom System einmalig zur Mitte der Studie neu berechnet.

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

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten waren bis zum Studienende, d.h. während der Titrations-, Erhaltungs- und Ausschleich-/Übergangsphase, verblindet in Bezug auf die Studienmedikation.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Behandler und Patienten waren bis zum Studienende, d.h. während der Titrations-, Erhaltungs- und Ausschleich-/Übergangsphase, in Bezug auf die Studienmedikation verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Die Darstellung von Ergebnissen ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie 2 wurde als qualitativ hochwertige, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase 3 Studie durchgeführt. Die Fallzahl wurde so gewählt, dass eine Beurteilung der zu testenden Dosierungen, und des Behandlungseffekts möglich war. Sowohl Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal waren verblindet. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Insgesamt wird daher das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Änderung der mittleren Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase

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

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

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

- Die Analyse dieses Endpunktes wurde in der mITT-Population (= ITT-Population) durchgeführt. Diese umfasst 43 Patienten, die mit 0,4 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden und 44 Patienten, die Placebo erhalten hatten.
- Bei der Analyse von Wirksamkeitsendpunkten wurden keine Imputationen vorgenommen, wenn Daten fehlten.

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

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt lag eine Verblindung der Endpunkterheber vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für den Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Insgesamt wird daher das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

Endpunkt: Änderung der mittleren Frequenz konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle (alle Typen) pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase

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

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

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

- Die Analyse dieses Endpunktes wurde in der mITT-Population (= ITT-Population) durchgeführt. Diese umfasst 43 Patienten, die mit 0,4 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden und 44, die Placebo erhalten hatten.
- Bei der Analyse von Wirksamkeitsendpunkten wurden keine Imputationen vorgenommen, wenn Daten fehlten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt lag eine Verblindung der Endpunkterheber vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für den Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Insgesamt wird daher das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

Endpunkt: Anteil Patienten mit $\geq 50\%$ und Anteil Patienten mit $\geq 25\%$, $\geq 75\%$ und 100% Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkte wurden verblindet erhoben.

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

-
- Die Analyse der Endpunkte wurde in der mITT-Population (= ITT-Population) durchgeführt. Diese umfasst 43 Patienten, die mit 0,4 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden und 44 Patienten, die Placebo erhalten hatten.
 - Bei der Analyse von Wirksamkeitsendpunkten wurden keine Imputationen vorgenommen, wenn Daten fehlten.
-

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

Die Darstellung von Ergebnissen zu den Endpunkten ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Endpunkte lag eine Verblindung der Endpunkterheber vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieser Endpunkte vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diese Endpunkte durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Insgesamt wird daher das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

Endpunkt: Häufigkeit von Status epilepticus**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

-
- Die Analyse dieses Endpunktes wurde in der mITT-Population (= ITT-Population) durchgeführt. Diese umfasst 43 Patienten, die mit 0,4 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden und 44 Patienten, die Placebo erhalten hatten.
 - Bei der Analyse von Wirksamkeitsendpunkten wurden keine Imputationen vorgenommen, wenn Daten fehlten.
-

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt lag eine Verblindung der Endpunkterheber vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für den Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Insgesamt wird daher das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

Endpunkt: Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) aus Sicht des Prüfarztes und aus Sicht der Eltern/Betreuer

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Diese Endpunkte wurden verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

-
- Die Analyse der Endpunkte wurde in der mITT-Population (= ITT-Population) durchgeführt. Diese umfasst 43 Patienten, die mit 0,4 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden und 44 Patienten, die Placebo erhalten hatten.
 - Bei der Analyse von Wirksamkeitsendpunkten wurden keine Imputationen vorgenommen, wenn Daten fehlten.
-

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Die Darstellung von Ergebnissen zu den Endpunkten ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Endpunkte lag eine Verblindung der Endpunkterheber vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieser Endpunkte vor. Der

klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für die Endpunkte durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Insgesamt wird daher das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

Endpunkt: Häufigkeit von Hospitalisierungen und Inanspruchnahme anderer Gesundheitsressourcen zur Behandlung von Anfällen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

-
- Die Analyse dieses Endpunktes wurde in der mITT-Population (= ITT-Population) durchgeführt. Diese umfasst 43 Patienten, die mit 0,4 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden und 44 Patienten, die Placebo erhalten hatten.
 - Bei der Analyse von Wirksamkeitsendpunkten wurden keine Imputationen vorgenommen, wenn Daten fehlten.
-

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

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

ja nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt lag eine Verblindung der Endpunkterheber vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für den Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Insgesamt wird daher das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

Endpunkt: Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der Baselinewert mittels Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL 4.0. Generic Core) Parent Report Scale und PedsQL Familien-Modul (Elternbeurteilung)

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

Die Endpunkte wurden verblindet erhoben.

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

-
- Die Analyse des Endpunktes wurde in der mITT-Population (= ITT-Population) durchgeführt. Diese umfasst 43 Patienten, die mit 0,4 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden und 44 Patienten, die Placebo erhalten hatten.
 - Umgang mit fehlenden Daten: Sofern mehr als 50 % der Items einer Dimension nicht bewertet wurden, erfolgte keine Berechnung der Skalenwerte. Lagen mehr als 50 % bewertete Items vor, erfolgte eine Imputation des Mittelwerts der bewerteten Items einer Skala.
-

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

Die Darstellung von Ergebnissen zu den Endpunkten ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für diese Endpunkte lag eine Verblindung der Endpunkterheber vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieser Endpunkte vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für die Endpunkte durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Insgesamt wird daher das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

Endpunkt: Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Epilepsie im Kindesalter gegenüber dem Baselinewert mittels Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurden verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

- Die Analyse des Endpunktes wurde in der mITT-Population (= ITT-Population) durchgeführt. Diese umfasst 43 Patienten, die mit 0,4 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden und 44 Patienten, die Placebo erhalten hatten.
 - Fehlende Daten wurden nicht ersetzt.
-

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt lag eine Verblindung der Endpunkterheber vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für den Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Insgesamt wird daher das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

Endpunkt: Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (UE), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) und unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkte wurden verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

-
- Die Analyse der Endpunkte wurde in der Sicherheitspopulation durchgeführt. Diese umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Fenfluramin oder Placebo erhalten hatten. Hierzu zählten 43 Patienten, die mit 0,4 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden und 44 Patienten, die Placebo erhalten hatten. Somit wurden in der Sicherheitspopulation alle Patienten (100 %) der ITT-Population berücksichtigt.
 - Umgang mit fehlenden Daten:
 - Fehlende Datumsangaben zum Anfang und Ende von unerwünschten Ereignissen (UE) wurden konservativ imputiert, d.h. mit der längst möglichen Dauer und wenn sie nach Gabe der Studienmedikation auftraten, als behandlungsbezogene UE.
 - Fehlten Angaben zum Schweregrad von UEs, wurde diese als schwerwiegend klassifiziert.
-

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Die Darstellung von Ergebnissen zu den Endpunkten ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für diese Endpunkte lag eine Verblindung der Endpunkterheber vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieser Endpunkte vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für die Endpunkte durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Insgesamt wird daher das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

Endpunkt: Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF/BRIEF-P) und kognitive Funktion (Verbesserung oder Verschlechterung) mittels altersentsprechender kognitiver Domäne von BRIEF/BRIEF-P

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkte wurden verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

-
- Die Analyse der Endpunkte wurde in der Sicherheitspopulation durchgeführt. Dabei wurden insgesamt 40 Patienten (93 %), die mit 0,4 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden und 44 Patienten (100 %), die Placebo erhalten hatten, berücksichtigt. Somit wurden 84 Patienten (97 %) der Sicherheitspopulation bzw. ITT-Population berücksichtigt.
 - Fehlende Daten wurden nicht ersetzt.
-

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Die Darstellung von Ergebnissen zu den Endpunkten ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für diese Endpunkte lag eine Verblindung der Endpunkterheber vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieser Endpunkte vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für die Endpunkte durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Insgesamt wird daher das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

Endpunkt: Kognitive Funktion mittels kognitiver Domäne von Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkte wurden verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

-
- Die Analyse dieses Endpunktes wurde in der mITT-Population (= ITT-Population, = Sicherheitspopulation). durchgeführt. Diese umfasst 43 Patienten, die mit 0,4 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden und 44 Patienten, die Placebo erhalten hatten.
 - Fehlende Daten wurden nicht ersetzt.
-

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt lag eine Verblindung der Endpunkterheber vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieser Endpunkte vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für den Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Insgesamt wird daher das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

Endpunkt: Auftreten von Suizidalität/selbstverletzendem Verhalten mittels Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurden verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

-
- Die Analyse des Endpunktes wurde in der Sicherheitspopulation durchgeführt. Diese umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Fenfluramin oder Placebo erhalten hatten. Hierzu zählten 43 Patienten, die mit 0,4 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden und 44 Patienten, die Placebo erhalten hatten. Somit wurden in der Sicherheitspopulation alle Patienten (100 %) der ITT-Population berücksichtigt.
 - Fehlende Daten wurden nicht ersetzt.
-

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt lag eine Verblindung der Endpunkterheber vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für den Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Insgesamt wird daher das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

Tabelle 4-88 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1

Studie 1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled Trial of Two Fixed Doses of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution as an Adjunctive Therapy in Children and Young Adults with Dravet Syndrome – Clinical Study Report (Zogenix International 2018) (23)	Studie 1

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

In der Studie wurden die Behandlungen den Patienten randomisiert zugeteilt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Die Zuteilung erfolgte zentralisiert unter Einsatz einer Interactive Voice Randomisierungs-Plattform (IVR) oder IWR. Bei der Randomisierung wurde nach Alter stratifiziert (< 6 Jahre, ≥ 6 Jahre).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung der verschiedenen konzentrierten Lösungen der Studienmedikation erfolgte zufällig mithilfe des IWR-Systems nach einem 2 : 2 : 1 : 1 Schema (Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag: Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag: 0,2 Placebo: 0,7 Placebo).

Die Studienmedikation wurde in 6er Packs in drei verschiedenen Konzentrationen (1,25; 2,5 und 5 mg/ml) bereitgestellt. Über das IWR-System wurden die verschiedenen konzentrierten Lösungen zufällig verteilt und dem Studienpersonal mitgeteilt, welches Volumen ein Patient basierend auf seinem Körpergewicht erhalten musste. Diese Art der Zuteilung der Dosen gewährleistete, dass über das Volumen der Studienmedikation kein Rückschluss auf die verabreichte Dosis möglich war.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten waren bis zum Studienende, d.h. während der Titrations-, Erhaltungs- und Ausschleich-/Übergangsphase, verblindet in Bezug auf die Studienmedikation.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Behandler und Patienten waren bis zum Studienende, d.h. während der Titrations-, Erhaltungs- und Ausschleich-/Übergangsphase, in Bezug auf die Studienmedikation verblindet.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja unklar nein

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

Die Darstellung von Ergebnissen ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

Zusätzlich wurde *post-hoc* der Anteil an Patienten mit vollständiger oder fast vollständiger Freiheit von konvulsiven Anfällen (≤ 1 konvulsiver Anfall) in der kombinierten T+E-Phase ermittelt.

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie 1 wurde als qualitativ hochwertige, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase 3 Studie durchgeführt. Die Fallzahl wurde so gewählt, dass eine Beurteilung der zu testenden Dosierungen, und des Behandlungseffekts möglich war. Sowohl Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal waren verblindet. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Insgesamt wird daher das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Änderung der mittleren Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

-
- Die Analyse dieses Endpunktes wurde in der mITT-Population (= ITT-Population) durchgeführt. Diese umfasst 40 Patienten, die mit 0,7 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden, 39 Patienten, die mit 0,2 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden sowie 40 Patienten, die Placebo erhalten hatten.
 - Bei der Analyse von Wirksamkeitsendpunkten wurden keine Imputationen vorgenommen, wenn Daten fehlten.
-

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt lag eine Verblindung der Endpunkterheber vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für den Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Insgesamt wird daher das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

Endpunkt: Änderung der mittleren Frequenz nicht-convulsiver Anfälle (alle Typen und nach Anfallstyp) pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

-
- Die Analyse dieses Endpunktes wurde in der mITT-Population (= ITT-Population) durchgeführt. Diese umfasst 40 Patienten, die mit 0,7 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden, 39 Patienten, die mit 0,2 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden sowie 40 Patienten, die Placebo erhalten hatten.
 - Bei der Analyse von Wirksamkeitsendpunkten wurden keine Imputationen vorgenommen, wenn Daten fehlten.
-

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt lag eine Verblindung der Endpunkterheber vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für den Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Insgesamt wird daher das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

Endpunkt: Änderung der mittleren Frequenz konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle (alle Typen) pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

-
- Die Analyse dieses Endpunktes wurde in der mITT-Population (= ITT-Population) durchgeführt. Diese umfasst 40 Patienten, die mit 0,7 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden, 39 Patienten, die mit 0,2 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden sowie 40 Patienten, die Placebo erhalten hatten.
 - Bei der Analyse von Wirksamkeitsendpunkten wurden keine Imputationen vorgenommen, wenn Daten fehlten.
-

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt lag eine Verblindung der Endpunkterheber vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für den Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Insgesamt wird daher das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

Endpunkt: Anteil Patienten mit $\geq 50\%$ und Anteil Patienten mit $\geq 25\%$, $\geq 75\%$ und 100% Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle pro 28 Tagen in der kombinierten T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkte wurden verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

-
- Die Analyse der Endpunkte wurde in der mITT-Population (= ITT-Population) durchgeführt. Diese umfasst 40 Patienten, die mit 0,7 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden, 39 Patienten, die mit 0,2 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden sowie 40 Patienten, die Placebo erhalten hatten.
 - Bei der Analyse von Wirksamkeitsendpunkten wurden keine Imputationen vorgenommen, wenn Daten fehlten.
-

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Die Darstellung von Ergebnissen zu den Endpunkten ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

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

ja nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

Für die Endpunkte lag eine Verblindung der Endpunkterheber vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieser Endpunkte vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diese Endpunkte durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Insgesamt wird daher das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

Endpunkt: Häufigkeit von Status epilepticus**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

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

-
- Die Analyse dieses Endpunktes wurde in der mITT-Population (= ITT-Population) durchgeführt. Diese umfasst 40 Patienten, die mit 0,7 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden, 39 Patienten, die mit 0,2 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden sowie 40 Patienten, die Placebo erhalten hatten.
 - Bei der Analyse von Wirksamkeitsendpunkten wurden keine Imputationen vorgenommen, wenn Daten fehlten.
-

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

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt lag eine Verblindung der Endpunkterheber vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für den Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Insgesamt wird daher das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

Endpunkt: Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) aus Sicht des Prüfarztes und aus Sicht der Eltern/Betreuer

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

Diese Endpunkte wurden verblindet erhoben.

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

- Die Analyse der Endpunkte wurde in der mITT-Population (= ITT-Population) durchgeführt. Diese umfasst 40 Patienten, die mit 0,7 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden, 39 Patienten, die mit 0,2 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden sowie 40 Patienten, die Placebo erhalten hatten.
- Bei der Analyse von Wirksamkeitsendpunkten wurden keine Imputationen vorgenommen, wenn Daten fehlten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Die Darstellung von Ergebnissen zu den Endpunkten ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Endpunkte lag eine Verblindung der Endpunkterheber vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieser Endpunkte vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für die Endpunkte durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Insgesamt wird daher das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

Endpunkt: Häufigkeit von Hospitalisierungen und Inanspruchnahme anderer Gesundheitsressourcen zur Behandlung von Anfällen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurden verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

-
- Die Analyse des Endpunktes wurde in der mITT-Population (= ITT-Population) durchgeführt. Diese umfasst 40 Patienten, die mit 0,7 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt
-

wurden, 39 Patienten, die mit 0,2 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden sowie 40 Patienten, die Placebo erhalten hatten.

- Fehlende Daten wurden nicht ersetzt.
-

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt lag eine Verblindung der Endpunkterheber vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für den Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Insgesamt wird daher das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

Endpunkt: Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber dem Baselinewert mittels Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL 4.0. Generic Core) Parent Report Scale und PedsQL Familien-Modul (Elternbeurteilung)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkte wurden verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

-
- Die Analyse der Endpunkte wurde in der mITT-Population (= ITT-Population) durchgeführt. Diese umfasst 40 Patienten, die mit 0,7 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden, 39 Patienten, die mit 0,2 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden sowie 40 Patienten, die Placebo erhalten hatten.
 - Umgang mit fehlenden Daten: Sofern mehr als 50 % der Items einer Dimension nicht bewertet wurden, erfolgte keine Berechnung der Skalenwerte. Lagen mehr als 50 % bewertete Items vor, erfolgte eine Imputation des Mittelwerts der bewerteten Items einer Skala.
-

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Die Darstellung von Ergebnissen zu den Endpunkten ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für diese Endpunkte lag eine Verblindung der Endpunkterheber vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieser Endpunkte vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für die Endpunkte durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Insgesamt wird daher das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

Endpunkt: Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Epilepsie im Kindesalter mittels Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurden verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

-
- Die Analyse des Endpunktes wurde in der mITT-Population (= ITT-Population) durchgeführt. Diese umfasst 40 Patienten, die mit 0,7 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden, 39 Patienten, die mit 0,2 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden sowie 40 Patienten, die Placebo erhalten hatten.
 - Fehlende Daten wurden nicht ersetzt.
-

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt lag eine Verblindung der Endpunkterheber vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für den Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Insgesamt wird daher das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

Endpunkt: Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (UE), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) und unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkte wurden verblindet erhoben.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

-
- Die Analyse der Endpunkte wurde in der Sicherheitspopulation durchgeführt. Diese umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Fenfluramin oder Placebo erhalten hatten. Hierzu zählten 40 Patienten, die mit 0,7 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden, 39 Patienten, die mit 0,2 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden sowie 40 Patienten, die Placebo erhalten hatten. Somit wurden in der Sicherheitspopulation alle Patienten (100 %) der ITT-Population berücksichtigt.
 - Imputationen:
 - Fehlende Datumsangaben zum Anfang und Ende von unerwünschten Ereignissen (UE) wurden konservativ imputiert, d.h. mit der längst möglichen Dauer und wenn sie nach Gabe der Studienmedikation auftraten, als behandlungsbezogene UE.
 - Fehlten Angaben zum Schweregrad von UEs, wurde diese als schwerwiegend klassifiziert.
-

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Die Darstellung von Ergebnissen zu den Endpunkten ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für diese Endpunkte lag eine Verblindung der Endpunkterheber vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieser Endpunkte vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für die Endpunkte durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Insgesamt wird daher das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

Endpunkt: Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF/BRIEF-P) und kognitive Funktion (Verbesserung oder Verschlechterung) mittels altersentsprechender kognitiver Domäne von BRIEF/BRIEF-P

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkte wurden verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

-
- Die Analyse der Endpunkte wurde in der Sicherheitspopulation durchgeführt. Diese umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Fenfluramin oder Placebo erhalten hatten. Hierzu zählten 40 Patienten, die mit 0,7 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden, 39 Patienten, die mit 0,2 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden sowie 40 Patienten, die Placebo erhalten hatten. Somit wurden in der Sicherheitspopulation alle Patienten (100 %) der ITT-Population berücksichtigt.
 - Fehlende Daten wurden nicht durch Imputation ersetzt.
-

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Die Darstellung von Ergebnissen zu den Endpunkten ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

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

ja nein

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

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für diese Endpunkte lag eine Verblindung der Endpunkterheber vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieser Endpunkte vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für die Endpunkte durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Insgesamt wird daher das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

Endpunkt: Auftreten von Suizidalität/selbstverletzendem Verhalten mittels Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurden verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

-
- Die Analyse des Endpunktes wurde in der Sicherheitspopulation durchgeführt. Diese umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Fenfluramin oder Placebo erhalten hatten. Hierzu zählten 40 Patienten, die mit 0,7 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden, 39 Patienten, die mit 0,2 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden sowie 40 Patienten, die Placebo erhalten hatten. Somit wurden in der Sicherheitspopulation alle Patienten (100 %) der ITT-Population berücksichtigt.
 - Fehlende Daten wurden nicht durch Imputation ersetzt.
-

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt lag eine Verblindung der Endpunkterheber vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für den Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Insgesamt wird daher das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
