

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

Wirkstoff: Fenfluramin

Datum der Veröffentlichung: 3. Mai 2021

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Hintergrund.....	7
1 Fragestellung.....	8
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien.....	9
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	9
2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studien	10
2.3 Endpunkte.....	26
2.3.1 Mortalität.....	27
2.3.2 Morbidität.....	27
2.3.3 Lebensqualität	38
2.3.4 Sicherheit	42
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte.....	46
2.4 Statistische Methoden	48
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	50
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien.....	53
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	53
3.2 Mortalität	62
3.3 Morbidität	62
3.4 Lebensqualität	73
3.5 Sicherheit.....	75
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	82
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Fenfluramin	82
4.2 Design und Methodik der Studien 1, 1504 und 1503.....	82
4.3 Mortalität	87
4.4 Morbidität	87
4.5 Lebensqualität	91
4.6 Sicherheit.....	92
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	95
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	96
Referenzen	98
Anhang	102

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis	9
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie 1	10
Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in Studie 1.....	13
Tabelle 4: Übersicht der Protokollamendments der Studie 1	14
Tabelle 5: Charakterisierung der Studie 1504.....	15
Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention in Studie 1504	18
Tabelle 7: Charakterisierung der Studie 1503 (ergänzend)	20
Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention in Studie 1503	23
Tabelle 9: Relevante Protokolländerungen der Studie 1503.....	24
Tabelle 10: Zusammenfassung der Endpunktbewertung.....	26
Tabelle 11: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie 1	46
Tabelle 12: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie 1504.....	47
Tabelle 13: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte der Studie 1503.....	48
Tabelle 14: Relevante Analysepopulationen	48
Tabelle 15: Verzerrungspotential der Studien 1 und 1504	50
Tabelle 16: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studien 1 und 1504.....	51
Tabelle 17: Allgemeine Angaben zum Patientenfluss in den Studien 1 und 1504	53
Tabelle 18: Allgemeine Angaben zum Patientenfluss in der Studie 1503.....	54
Tabelle 19: Protokollverletzungen in den Studien 1 und 1504.....	55
Tabelle 20: Protokollverletzungen in der Studie 1503	55
Tabelle 21: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien 1 und 1504; mITT-Population.....	56
Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie 1503	58
Tabelle 23: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in den Studien 1 und 1504; Sicherheitspopulation	59
Tabelle 24: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in der Studie 1503; Sicherheitspopulation.....	60
Tabelle 25: Begleitmedikation ≥ 25 % innerhalb eines Studienarms der Studien 1 und 1504; Sicherheitspopulation	60
Tabelle 26: Antiepileptische Begleitmedikation ≥ 25 % in der Studie 1503; Sicherheitspopulation.....	61
Tabelle 27: Ergebnisse zum Endpunkt „Häufigkeit konvulsiver Anfälle“ in den Studien 1 und 1504; mITT-Population	63
Tabelle 28: Ergebnisse für die Reduktion ≥ 25 , ≥ 50 , ≥ 75 und 100 % in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle in den Studien 1 und 1504; mITT-Population.....	64

Tabelle 29: Ergebnisse zum Endpunkt „Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle“ in den Studien 1 und 1504; mITT-Population	65
Tabelle 30: Ergebnisse zum Endpunkt „Häufigkeit convulsiver und nicht-convulsiver Anfälle“ in den Studien 1 und 1504; mITT-Population	67
Tabelle 31: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer von Anfällen“ in den Studien 1 und 1504; mITT-Population	68
Tabelle 32: Ergebnisse für den Endpunkt „Epilepsie-bedingte Hospitalisierungen“ in den Studien 1 und 1504; mITT-Population (ergänzend).....	69
Tabelle 34: Ergebnisse für BRIEF-P / BRIEF in den Studien 1 und 1504; Sicherheitspopulation	72
Tabelle 36: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in den Studien 1 und 1504; Sicherheitspopulation	75
Tabelle 37: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in der Studie 1503; Sicherheitspopulation (ergänzend)	76
Tabelle 38: UE mit Inzidenz ≥ 10 % innerhalb eines Studienarms in den Studien 1 und 1504; Sicherheitspopulation	77
Tabelle 39: UE mit einer Inzidenz ≥ 10 % in der Studie 1503; Sicherheitspopulation (ergänzend).....	78
Tabelle 40: SUE mit Inzidenz ≥ 5 % innerhalb eines Studienarms in den Studien 1 und 1504; Sicherheitspopulation	79
Tabelle 41: UE von besonderem Interesse mit Inzidenz ≥ 5 % innerhalb eines Studienarms in den Studien 1 und 1504; Sicherheitspopulation	80
Tabelle 42: UE von besonderem Interesse mit einer Inzidenz ≥ 5 % in der Studie 1503; Sicherheitspopulation (ergänzend)	81
Tabelle 43: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien 1 und 1504.....	96
Tabelle 44: Rücklaufquoten des BRIEF-P und BRIEF	102
Tabelle 45: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in den Studien 1 und 1504; Sicherheitspopulation	105

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studien zum Wirkstoff Fenfluramin
(Eigene Darstellung in Anlehnung an Darstellung des EPAR) 25

Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance
BRIEF	Behavior Rating Inventory of Executive Function
BRIEF-P	Behavior Rating Inventory of Executive Function – Preschool Version
CGI-I	Clinical Global Impression scale – Improvement
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale
DSD	Daily Seizure Diary
EMA	European Medicines Agency
EDD	End of Day Diary
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	U.S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Squares
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mITT	modified Intention-to-Treat
MW	Mittelwert
OR	Odds Ratio
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QOLCE	Quality of Life in Childhood Epilepsy Questionnaire
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obere Grenze des Normalbereichs
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

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

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

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Fenfluramin in seiner Sitzung am 27. April 2021 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 1. Februar 2021 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 3. Mai 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Fenfluramin (Fintepla®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

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

Für Patientinnen und Patienten, die kein Stiripentol einnehmen, beträgt die Anfangsdosis 0,2 mg/kg/Tag, die zunächst auf 0,4 mg/kg/Tag und später auf die empfohlene Erhaltungsdosis 0,7 mg/kg/Tag erhöht wird. Für Patientinnen und Patienten, die Stiripentol einnehmen, beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis hingegen 0,4 mg/kg/Tag. Fenfluramin wird gemäß dem Programm für den kontrollierten Zugang zu Fenfluramin verordnet und abgegeben [10].

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff				
Studie 1 ¹⁾²⁾	Ja	Ja	Ja	-
ZX008-1504 Kohorte 2 ²⁾³⁾	Ja	Ja	Ja	-
ZX008-1503 ²⁾	Ja	Ja	Ergänzend	-
ZXIIIS2015-004 ²⁾ Belgische Kohorte	Nein	Nein	Nein	In dieser einarmigen Studie mit N = 14 wurden nicht-zulassungskonforme Dosierungen von Fenfluramin eingesetzt.

¹⁾ Zusammengeführte Auswertung der ersten 119 rekrutierten Studienteilnehmenden der Studien ZX008-1501 (durchgeführt in Nordamerika) und ZX008-1502 (durchgeführt in Europa, Südkorea und Australien). Separate Auswertungen der Studien ZX008-1501 und ZX008-1502 liegen nicht vor.

²⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

³⁾ Es existierte zusätzlich eine Kohorte 1 mit N = 18, deren Daten jedoch zusammen mit gesunden Probandinnen und Probanden der Studie ZX008-1505 erhoben und ausgewertet wurden. Daten zu ZX008-1504 Kohorte 1 und ZX008-1505 wurden nicht vorgelegt.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Neben der randomisiert kontrollierten Studie 1 und der ebenfalls randomisiert kontrollierten Studie ZX008-1504 Kohorte 2 wird in der Nutzenbewertung die einarmige Extensionsstudie ZX008-1503 ergänzend berücksichtigt. Die Extensionsstudie ZX008-1503 liefert für die Nutzenbewertung ergänzende Ergebnisse zur Sicherheit über den vergleichenden Zeitraum von 14 bzw. 15 Wochen der randomisiert kontrollierten Studien hinaus. Die ergänzende Berücksichtigung der Sicherheitsergebnisse findet vor dem Hintergrund des im European Public Assessment Report (EPAR) [9] beauftragten Studienregisters zur Langzeitsicherheit von Fenfluramin statt (Finaler Bericht: Oktober 2031). Gleichzeitig ist eine Berücksichtigung der Extensionsstudie zur Bewertung der Wirksamkeit aufgrund der niedrigen Aussagekraft unkontrollierter Daten nicht erforderlich.

Zur Nutzenbewertung für Fenfluramin wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Fenfluramin
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [9]
- Studienprotokoll der Studie ZX008-1501 [30]
- Studienprotokoll der Studie ZX008-1502 [31]
- Studienbericht [28] inkl. statistischem Analyseplan (SAP) [29] der Studie 1
- Studienbericht [32] inkl. Studienprotokoll [27] und SAP [26] der Studie ZX008-1504
- Studienbericht [33] inkl. Studienprotokoll [35] und SAP [34] der Studie ZX008-1503

2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studien

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Fenfluramin basieren auf den Zulassungsstudien ZX008-1501 und ZX008-1502, zusammengeführt als Studie 1, sowie ZX008-1504 Kohorte 2 (im Folgenden Studie 1504). Die Studien und die Interventionen werden in den Tabellen 2–6 charakterisiert. Zusätzlich wird die ergänzend dargestellte Studie ZX008-1503 (im Folgenden Studie 1503) und ihre Intervention in den Tabellen 7 und Tabelle 8 beschrieben.

Studie 1

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie 1

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Bei Studie 1 handelt es sich um eine zusammengeführte Darstellung der ersten 119 rekrutierten Studienteilnehmenden der randomisiert kontrollierten Studien ZX008-1501 (im Folgenden Studie 1501) und ZX008-1502 (im Folgenden Studie 1502). Die Zusammenlegung der Studien wird mit dem langsamen Rekrutierungsfortschritt im Studienbericht begründet.</p> <p>Studie 1501 und Studie 1502 sind multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studien im Parallelgruppendesign, in der Kinder und Jugendliche zwischen 2–18 Jahren mit dem Dravet-Syndrom 1:1:1 auf die Studienarme Fenfluraminhydrochloridsalz 0,2 mg/kg/Tag¹, Fenfluraminhydrochloridsalz 0,8mg/kg/Tag (bzw. 0,5 mg/kg/Tag für Studienteilnehmende mit begleitendem Stiripentol in Studie 1502) und Placebo zugeteilt wurden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert für Alter (< 6 vs. ≥ 6 Jahre). Die Studienmedikation erfolgte als Zusatztherapie zur bestehenden anti-epileptischen Therapie, wobei der Einsatz von Stiripentol in Studie 1501 ausgeschlossen und in Studie 1502²) möglich war. Studie 1501 schloss Studienteilnehmende in Nordamerika ein; Studie 1502 hingegen Studienteilnehmende in Europa, Australien, Japan und Südkorea.</p> <p>Als primärer Endpunkt war die Veränderung in der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle zwischen Baseline und der Titrations- und Erhaltungsphase festgelegt.</p> <p>Die Studien gliedern sich in</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine 6-wöchige Baselinephase, in der die tägliche Häufigkeit von Krampfanfällen bestimmt wird, • eine 2-wöchige Titrationsphase, in der die Studienteilnehmenden auf ihre randomisierte Dosis titriert wurden, • eine 12-wöchige Erhaltungsphase, in der die Therapie mit der randomisierten Zuordnung fortgeführt wurde, • eine 2-wöchige Auswaschphase, sofern die Studienteilnehmenden nicht in die Extensionsstudie ZX008-1503 übergangen, und für die Studienteilnehmenden, die in die Extensionsstudie übergangen, eine 2-wöchige Transitionsphase, in der die Therapie für alle Studienteilnehmenden auf 0,2 mg/kg/Tag Fenfluraminhydrochloridsalz umgestellt wurde, und • eine bis zu 6-monatige Nachbeobachtungsphase¹), sofern die Studienteilnehmenden nicht in die Extensionsstudie ZX008-1503 übergangen. <p>Für Studie 1 liegt der finale Studienbericht vor. Alle weiteren Patientinnen und Patienten der Studien 1501 und 1502 (N ≥ 119) werden im Rahmen einer Studie 2 ausgewertet. Für Studie 2 liegen jedoch keine Studienunterlagen vor.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männliche und weibliche Personen im Alter von 2 bis 18 Jahre. • Gesicherte Diagnose des Dravet-Syndroms und dokumentierter Nachweis von konvulsiven Anfällen, die unter der bestehenden antiepileptischen Therapie nicht vollständig kontrolliert werden. • Erfüllen <u>aller</u> folgenden fünf Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Beginn von Krampfanfällen im ersten Lebensjahr bei einem ansonsten gesunden Säugling; ○ länger andauernde und generalisiert tonisch-klonische, unilateral klonische oder bilateral klonische Krampfanfälle; ○ unauffällige Anfangsentwicklung; ○ unauffälliges MRT des Gehirns ohne kortikale Fehlbildungen; ○ fehlende alternative Diagnose. • Erfüllen mindestens <u>eines</u> der folgenden drei Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Auftreten eines anderen Anfallstyps, einschließlich myoklonischer, generalisierter tonisch-klonischer, tonischer, atonischer Anfälle, Absencen und/oder fokale Anfälle, die sich nach dem ersten Anfallstyp entwickelten. ○ Durch längere Exposition gegenüber erhöhten Temperaturen induzierte Anfälle und/oder Anfälle verbunden mit Fieber verursacht durch Krankheit oder Impfung, heißen Bädern, verstärkten Aktivitäten und plötzlichen Temperaturschwankungen und/oder Anfälle hervorgerufen durch starkes natürliches und/oder fluoreszierendes Licht sowie bestimmte visuelle Muster. ○ Genetische Testergebnisse in Übereinstimmung mit der klinischen Diagnose des Dravet-Syndroms. • ≥ 4 konvulsive Anfälle (tonisch, tonisch-atonisch, tonisch-klonisch, klonisch) pro 4-wöchige Periode in den 12 Wochen vor dem Screening,. • Stabile antiepileptische Therapie (einschließlich ketogener Diät und Vagusnervstimulation) über mindestens 4 Wochen vor dem Screening und während der Studie. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pulmonale arterielle Hypertonie. • Vorheriges oder gegenwärtiges Vorliegen einer kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankung, wie Herzklappenerkrankung, Myokardinfarkt oder Schlaganfall. • Vorliegen einer Anorexia nervosa, Bulimie oder Depression im Vorjahr, welche für eine Dauer von > 1 Monat eine medizinische oder psychologische Behandlung erforderte. • Unmittelbar drohende Selbst- oder Fremdgefährdung, nach Einschätzung des Untersuchungspersonals, basierend auf dem klinischen Interview und/oder der C-SSRS. • Vorheriges Auftreten eines Glaukoms oder gegenwärtiges Glaukom. • Moderate oder schwere Leberinsuffizienz. • Begleittherapie mit: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zentral wirkenden anorektischen Mitteln. ○ Monoaminoxidase-Hemmer. ○ Jedem zentral wirkenden Arzneimittel mit klinisch relevanter Eigenschaft eines Serotonin-Agonisten oder Antagonisten, einschließlich Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Atomoxetin oder anderer zentral wirkende Noradrenalin-Agonisten, oder Cyproheptadin. ○ Antiepileptische Arzneimittel: Carbamazepin, Oxcarbazepin, Eslicarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin; <u>in Studie 1501</u>: Stiripentol. • Bereitschaft, auf den täglichen Konsum oder den Konsum großer Mengen von Grapefruit und/oder Seville-Orangen zu verzichten. • Positives Testergebnis für THC im Urin oder CBD im Blut.

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Für die Randomisierung mussten zusätzlich folgende Einschlusskriterien erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zustimmung zum Studieneinschluss durch das Epilepsy Study Consortium. • Kein Nachweis einer kardiovaskulären oder kardiopulmonalen Anomalie basierend auf Echokardiographie, EKG oder körperlicher Untersuchung, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Spuren (Trace) einer Mitral- oder Aortenklappeninsuffizienz oder Anzeichen einer pulmonalen Hypertonie. Bewilligung der Aufnahme durch zentrale kardiologische Begutachtung. • ≥ 6 konvulsive Krampfanfälle während der 6-wöchigen Baselinephase, mit mindestens 2 Anfällen in den ersten 3 Wochen und 2 in den zweiten 3 Wochen. • Bereitschaft und Fähigkeit eines Elternteils / einer Betreuungsperson das Anfall-Tagebuch nach Einschätzung der Prüfperson zu führen (d. h. mind. 90 % adhärent).
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Es wurden für Studie 1501 und 1502 173 Personen gescreent, von denen 119 auf die folgenden Studienarme randomisiert zugeteilt wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo: n = 40 • Fenfluraminhydrochloridsalz 0,2 mg/kg/Tag¹⁾: n = 39 • Fenfluraminhydrochloridsalz 0,8 mg/kg/Tag³⁾: n = 40 <p>72 Patientinnen und Patienten stammen aus Studie 1501, 47 aus Studie 1502.</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Ort der Durchführung</p> <p>Die Studie wurde laut Studienbericht an 38 Studienzentren durchgeführt. Im Anhang der beteiligten Studienzentren sind hingegen 44 Studienzentren gelistet, darunter 21 in den USA, 2 in Kanada, 2 in Australien, 1 in Belgien, 1 in Dänemark, 7 in Deutschland, 4 in Italien, 1 in Spanien, 5 in Großbritannien. Es ist unklar, woher diese Diskrepanz rührt.</p> <p>Zeitraum der Studie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste Visite erste Patientin / erster Patient: 15.01.2016 • Erste Visite letzte Patientin / letzter Patient: keine Angabe • Letzte Visite letzte Patientin / letzter Patient: 14.08.2017
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt</p> <p>Veränderung in der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle von Baseline zur Titrations- und Erhaltungsphase.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Personen, die eine Reduktion ≥ 40 % in der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle im Vergleich zu Baseline erreichten. • Anteil der Personen, die eine Reduktion ≥ 50 % in der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle im Vergleich zu Baseline erreichten. • Anteil der Personen, die eine Reduktion ≥ 75 % in der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle im Vergleich zu Baseline erreichten. • Längstes Intervall ohne konvulsive Krampfanfälle. • Anzahl der Tage ohne konvulsive Krampfanfälle. • Dauer von Krampfanfällen. • Veränderung in der Häufigkeit nicht-konvulsiver Krampfanfälle zu Baseline. • Veränderung in der Häufigkeit konvulsiver und nicht-konvulsiver Krampfanfälle zu Baseline. • Inzidenz der Einnahme der Notfallmedikation. • Inzidenz der Hospitalisierungen zur Behandlung von Krampfanfällen. • Inzidenz von Status epilepticus. • CGI-I durch klinische Prüfperson. • CGI-I durch Eltern/Betreuungsperson. • Veränderung zu Baseline im QOLCE. • Veränderung zu Baseline im PedsQL. • Veränderung zu Baseline im PedsQL Family Impact Module. • Veränderung zu Baseline im EQ-5D-5L (beantwortet durch Eltern/Betreuungsperson).

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung zu Baseline im HADS (beantwortet durch Eltern/Betreuungsperson). Sicherheit <ul style="list-style-type: none"> Unerwünschte Ereignisse Laborparameter Körperliche Untersuchung Neurologische Untersuchung Vitalzeichen EKG Echokardiographie Körpergewicht BRIEF
Subgruppenanalysen	<p>Laut SAP war für ausgewählte Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte⁴⁾ das folgende Subgruppenmerkmal bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Alter (< 6 vs. ≥ 6 Jahre) <p>Weitere Subgruppenanalysen wurden nicht vorgelegt.</p>

¹⁾ Für die Nutzenbewertung ist lediglich der Studienarm mit der Dosis 0,8 mg/kg/Tag relevant.

²⁾ Die Möglichkeit einer begleitenden Therapie mit Stiripentol wurde mit Studienprotokoll 3.4 für Japan eingeführt (siehe unten: Protokolländerungen der Studie 1).

³⁾ 0,5 mg/kg/Tag für Studienteilnehmende mit begleitendem Stiripentol in Studie 1502.

⁴⁾ Es sind keine Kriterien beschrieben, anhand derer über die Durchführung von Subgruppenanalysen entschieden wurden.

Abkürzungen: BRIEF: Behavior Rating Inventory of Executive Function; CBD: Cannabidiol; CGI-I: Clinical Global Impression scale – Improvement; C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; EQ-5D-5L: EuroQoL 5-Dimension 5-Level; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; QOLCE: Quality of Life in Childhood Epilepsy Questionnaire; SAP: Statistischer Analyseplan; THC: Tetrahydrocannabinol.

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in Studie 1

Intervention	Kontrolle
<p>Fenfluraminhydrochloridsalz 0,8 mg/kg/Tag bzw. 0,5 mg/kg/Tag unter Stiripentol 1) (\cong 0,7 mg/kg/Tag bzw. 0,4 mg/kg/Tag Fenfluramin)</p> <ul style="list-style-type: none"> Orale Lösung in einer Flasche mit einem Füllvolumen von 120 ml. Aufgeteilt auf zwei gleiche Dosen am Morgen und Abend im Abstand von mindestens 8 und maximal 12 Stunden. Maximal 30 mg/Tag (bzw. 20 mg/Tag unter Stiripentol). Während der Titrationsphase: <ul style="list-style-type: none"> Tag 1–4: 0,2 mg/kg/Tag, Tag 5–8: 0,4 mg/kg/Tag und Tag 9–14: 0,8 mg/kg/Tag (bzw. 0,5 mg/kg/Tag unter Stiripentol¹⁾). 	<p>Placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> Identische Lösung aus Hilfsstoffen ohne aktiven Wirkstoff. Identische Verpackung und Beschriftung zur Intervention.
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> Antiepileptische Arzneimittel: Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Eslicapazepin, Retigabin/Ezogabin, In Studie 1501: Stiripentol Felbamat, außer wenn dieser Wirkstoff über einen Zeitraum von mindestens 18 Monaten vor Studienbeginn eingenommen wird, eine stabile Leberfunktion und Hämatologie auf Basis von Laborbefunden vorliegen und angenommen wird, dass die Dosis während der Studie stabil bleibt. 	

Intervention	Kontrolle
<ul style="list-style-type: none"> • Arzneimittel, die mit zentralem Serotonin interagieren, einschließlich Imipramin, Monoaminooxidase-Inhibitoren, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Serotonin-Norepinephrin- Wiederaufnahmehemmer und Vortioxetin. • Arzneimittel, die das kardiovaskuläre Risiko erhöhen, einschließlich Atomoxetin und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer. • Arzneimittel mit der Absicht, Gewichtsverlust zu unterstützen. • Jegliche Form von Marihuana, THC und Derivaten (einschließlich Epidiolex). <p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einnahme von mindestens einer antiepileptischen, stabilen Medikation erforderlich. • Konstant gehaltene Vagusnervstimulation. • Konstant gehaltene ketogene Diät. • Übliche oder verschriebene Notfallmedikation für Krampfanfälle. 	

¹⁾ Betrifft lediglich Patientinnen und Patienten der Studie 1502.

Protokolländerungen in Studie 1

Angaben zum Rekrutierungszeitraum liegen für die Studien 1501 und 1502 lediglich gemeinsam als Studie 1 vor. Es ist unklar, ob sich die Zeiträume zwischen den Studien unterscheiden. Für Studie 1 wird der Einschluss der ersten Testperson auf den 15. Januar 2016 datiert.

In Studie 1501 erschienen nach diesem Datum Protokollamendment 2.0 am 18. Januar 2016 und Protokollamendment 3.0 am 31. Oktober 2016. In Studie 1502 erschien Protokollamendment 2 ebenfalls am 31. Oktober 2016. Wesentliche Änderungen sind in Tabelle 4 dargestellt.

Für Studie 1502 erschienen zu Protokollamendment 2.0 noch zahlreiche höher versionierte, länderspezifische Amendments (2.1 für Deutschland, 2.2 für Frankreich, 2.3 für Schweden, 2.4, 2.4.1–2.4.3 und 3.4 für Japan). Relevante Änderungen umfassen u. a. Änderungen in den UE von besonderem Interesse (siehe Kapitel 2.3.4 Sicherheit) und die Streichung des Endpunkts Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Zusätzlich wurde mit Amendment 3.4 in Japan das Ausschlusskriterium der Stiripentol-Einnahme (sowie die Auflistung als nicht erlaubte Begleitmedikation) gestrichen. Es ist unklar, wie viele Studienteilnehmende zum Zeitpunkt dieser Änderungen bereits eingeschlossen waren. Zudem ist der Stellenwert dieser länderspezifischen Amendments unklar. Die Versionierung mit Änderung der Hauptversionsnummer von 2 auf 3 mit einem Amendment ausschließlich für Japan ist nicht nachvollziehbar.

Tabelle 4: Übersicht der Protokollamendments der Studie 1

Amendment	Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen	Relevante Änderungen
Amendment 2 (18.01.2016) Studie 1501	keine Angabe	Anstelle des Messinstruments CHU9D wurde der PedsQL eingeführt.
		Es wurde eine Bewertung der Kognition für alle Studienteilnehmenden ≥ 5 Jahre als Reaktion auf eine Rückmeldung der FDA eingeführt. Zuvor war lediglich der Einsatz des BRIEF-P für Kinder < 5 Jahre vorgesehen, welche nun auf die altersentsprechenden Versionen des BRIEF für alle Altersgruppen erweitert wurde. Die Erhebung wurde zudem zur Sicherheit verortet.
		Es wurden UE mit Hospitalisierungen in der Datenerhebung der Sicherheitsereignisse ergänzt.

Amendment	Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen	Relevante Änderungen
Amendment 3 (31.10.2016) Studie 1501	keine Angabe	In den Einschlusskriterien wurden atonische Krampfanfälle durch tonisch-atonische Krampfanfälle ersetzt.
Amendment 2 (31.10.2016) Studie 1502		In den Einschlusskriterien für die Randomisierung wurden > 6 Krampfanfälle durch ≥ 6 Krampfanfälle in der 6-wöchigen Baselinephase ersetzt.

Abkürzungen: BRIEF(-P): Behavior Rating Inventory of Executive Function (– Preschool Version); CHU9D: Child Health Utility 9D; FDA: U. S. Food and Drug Administration; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Da zwischen Protokollamendment 2 vom 18. Januar 2016 der Studie 1501 und dem Einschluss der ersten Testperson am 15. Januar 2016 nur wenige Tage lagen, wird nicht davon ausgegangen, dass relevante Änderungen für die laufende Studie entstanden.

Protokollamendment 3 vom 31. Oktober 2016 der Studie 1501 und Protokollamendment 2 vom 31. Oktober 2016 der Studie 1502 umfassten die gleichen Änderungen. Hinsichtlich der Änderungen der Einschlusskriterien ist nicht nachvollziehbar, welche Rationale hierfür vorlag. Grundsätzlich ist unklar, wie mit Personen umgegangen wurde, die zwar die Einschlusskriterien für eine Studienteilnahme, nicht aber die Einschlusskriterien für die Randomisierung erfüllten.

Studie 1504

Tabelle 5: Charakterisierung der Studie 1504

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Bei Studie ZX008-1504 Kohorte 2 handelt es um eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign, in der Kinder und Jugendliche zwischen 2–18 Jahren mit dem Dravet-Syndrom 1:1 auf die Studienarme Fenfluramin und Placebo zugeteilt wurden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert für Alter (< 6 vs. ≥ 6 Jahre). Die Studienmedikation wurde als Zusatztherapie zur bestehenden antiepileptischen Therapie mit Stiripentol verabreicht. Als primärer Endpunkt war die Veränderung in der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle zwischen Baseline und der Titrations- und Erhaltungsphase festgelegt.</p> <p>Studie ZX008-1504 umfasst ebenfalls eine Kohorte 1, welche vor Kohorte 2 durchgeführt wurde. Hierbei handelte es sich um eine einarmige Untersuchung mit einer Einzeldosisgabe von Fenfluramin zur Bestimmung der Pharmakokinetik und Sicherheit. Nach Teilnahme an Kohorte 1 konnten Studienteilnehmende in die offene Extensionsstudie ZX008-1503 übergehen. Daten der Kohorte 1 wurden zusammen mit gesunden Personen der Studie ZX008-1505 erhoben und ausgewertet. Auf Basis dieser Studienergebnisse wurde die Dosis für Kohorte 2 festgelegt auf 0,5 mg/kg/Tag Fenfluraminhydrochloridsalz. Im Folgenden beziehen sich alle Aussagen auf Kohorte 2 der Studie ZX008-1504 (im Folgenden Studie 1504).</p> <p>Die Studie gliedert sich in</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine 6-wöchige Baselinephase, in der die tägliche Häufigkeit von Krampfanfällen bestimmt wird, • eine 3-wöchige Titrationsphase, in der die Studienteilnehmenden auf ihre randomisierte Dosis titriert wurden, • eine 12-wöchige Erhaltungsphase, in der die Therapie mit der randomisierten Zuordnung fortgeführt wurde, • eine 2-wöchige Auswaschphase, sofern die Studienteilnehmenden nicht in die Extensionsstudie ZX008-1503 übergingen, und für die Studienteilnehmenden, die in die

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Extensionsstudie übergangen, eine 2-wöchige Transitionsphase, in der die Therapie für alle Studienteilnehmenden auf 0,2 mg/kg/Tag Fenfluraminhydrochloridsalz umgestellt wurde, und</p> <ul style="list-style-type: none"> eine bis zu 6-monatige Nachbeobachtungsphase¹⁾, sofern die Studienteilnehmenden nicht in die Extensionsstudie ZX008-1503 übergangen. <p>Für Studie 1504 liegt der finale Studienbericht vor.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Männliche und weibliche Personen im Alter von 2 bis 18 Jahre. Gesicherte Diagnose eines Dravet-Syndroms und dokumentierter Nachweis von konvulsiven Anfällen, die unter der bestehenden antiepileptischen Therapie nicht vollständig kontrolliert werden. Erfüllen <u>aller</u> folgenden fünf Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> Beginn von Krampfanfällen im ersten Lebensjahr bei einem ansonsten gesunden Säugling; länger andauernde und generalisiert tonisch-klonische, unilateral klonische oder bilateral klonische Krampfanfälle; unauffällige Anfangsentwicklung; unauffällige MRT des Gehirns ohne kortikale Fehlbildungen; fehlende alternative Diagnose. Erfüllen <u>mindestens eines</u> der folgenden drei Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> Auftreten eines anderen Anfallstyps, einschließlich myoklonischer, generalisierter tonisch-klonischer, tonischer, atonischer Anfälle, Absenzen und/oder fokale Anfälle, die sich nach dem ersten Anfallstyp entwickelten. Durch längere Exposition gegenüber erhöhten Temperaturen induzierte Anfälle und/oder Anfälle verbunden mit Fieber verursacht durch Krankheit oder Impfung, heiße Bäder, verstärkte Aktivitäten und plötzliche Temperaturschwankungen und/oder Anfälle hervorgerufen durch starkes natürliches und/oder fluoreszierendes Licht sowie bestimmte visuelle Muster. Genetische Testergebnisse in Übereinstimmung mit der klinischen Diagnose des Dravet-Syndroms. ≥ 4 konvulsive Anfälle (tonisch, tonisch-klonisch, atonisch, klonisch) pro 4-wöchige Periode in den 12 Wochen vor dem Screening. Stabile antiepileptische Therapie (einschließlich ketogener Diät und Vagusnervstimulation) über mindestens 4 Wochen vor dem Screening und während der Studie. Stabile Einnahme klinisch relevanter Dosen an Stiripentol und Clobazam oder Valproat über mindestens 4 Wochen vor dem Screening und während der Studie. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> Pulmonale arterielle Hypertonie. Vorheriges oder gegenwärtiges Vorliegen einer kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankung, wie Herzklappenerkrankung, Myokardinfarkt oder Schlaganfall. Anamnese einer Anorexia nervosa, Bulimie oder Depression im Vorjahr, welche für eine Dauer von > 1 Monat eine medizinische oder psychologische Behandlung erforderte. Vorheriges Auftreten eines Glaukoms oder gegenwärtiges Glaukom. Moderate oder schwere Leberinsuffizienz. Begleittherapie mit: <ul style="list-style-type: none"> Zentral wirkenden anorektischen Mitteln. Monoaminoxidase-Hemmern. Jedem zentral wirkenden Arzneimittel mit klinisch relevanter Eigenschaft eines Serotonin-Agonisten oder Antagonisten, einschließlich Serotonin-Wiederaufnahmehemmern, Triptanen, Atomoxetin oder andere zentral wirkende Noradrenalin-Agonisten, Cyproheptadin und/ oder CYP2D6/3A4/2B6-Inhibitoren.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Antiepileptische Arzneimittel: Carbamazepin, Oxcarbazepin, Eslicarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin. ● Bereitschaft, auf den täglichen Konsum oder den Konsum großer Mengen von Grapefruit und/oder Seville-Orangen zu verzichten. ● Positives Testergebnis für THC im Urin oder CBD im Blut. <p>Für die Randomisierung mussten zusätzlich folgende Einschlusskriterien erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Zustimmung zum Studieneinschluss durch das Epilepsy Study Consortium. ● Kein Nachweis einer kardiovaskulären oder kardiopulmonalen Anomalie basierend auf Echokardiographie, EKG oder körperlicher Untersuchung, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Spuren (Trace) einer Mitral- oder Aortenklappeninsuffizienz oder Anzeichen einer pulmonalen Hypertonie. Bewilligung der Aufnahme durch zentrale kardiologische Begutachtung. ● ≥ 6 konvulsive Krampfanfälle während der 6-wöchigen Baselinephase, mit mindestens 2 Anfällen in den ersten 3 Wochen und 2 in den zweiten 3 Wochen. ● Bereitschaft und Fähigkeit eines Elternteils / einer Betreuungsperson das Anfall-Tagebuch nach Einschätzung der Prüfperson zu führen (d. h. mind. 90 % adhären).
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Es wurden 115 Personen gescreent, von denen 87 auf die folgenden Studienarme randomisiert zugeteilt wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Placebo: n = 44 ● Fenfluraminhydrochloridsalz 0,5 mg/kg/Tag: n = 43.
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Ort der Durchführung Die Studie wurde an 28 Studienzentren durchgeführt, darunter 5 in den USA, 2 in Kanada, 2 in den Niederlanden, 3 in Deutschland, 9 in Frankreich, 3 in Spanien, 4 in Großbritannien.</p> <p>Zeitraum der Studie</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Erste Visite erste Patientin / erster Patient: 27.01.2017 ● Erste Visite letzte Patientin / letzter Patient: keine Angabe ● Letzte Visite letzte Patientin / letzter Patient: 05.06.2018
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt Veränderung in der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle von Baseline zur Titrations- und Erhaltungsphase.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Anteil der Personen, die eine Reduktion ≥ 25 % in der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle im Vergleich zu Baseline erreichten. ● Anteil der Personen, die eine Reduktion ≥ 50 % in der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle im Vergleich zu Baseline erreichten. ● Anteil der Personen, die eine Reduktion ≥ 75 % in der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle im Vergleich zu Baseline erreichten. ● Längstes Intervall ohne konvulsive Krampfanfälle. ● Anzahl der Tage ohne konvulsive Krampfanfälle. ● Veränderung in der Häufigkeit nicht-konvulsiver Krampfanfälle zu Baseline. ● Veränderung in der Häufigkeit konvulsiver und nicht-konvulsiver Krampfanfälle zu Baseline. ● Inzidenz der Einnahme der Notfallmedikation. ● Inzidenz der Hospitalisierungen zur Behandlung von Krampfanfällen. ● Inzidenz von Status epilepticus. ● Veränderung zu Baseline im PedsQL. ● Veränderung zu Baseline im PedsQL Family Impact Module. ● Veränderung zu Baseline im QOLCE. ● Veränderung zu Baseline im EQ-5D-5L (beantwortet durch Eltern/Betreuungsperson).

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • CGI-I durch klinische Prüfperson. • CGI-I durch Eltern/Betreuungsperson. <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Inanspruchnahme von Ressourcen im Gesundheitswesen und der Sozialhilfe im Vergleich zu Baseline. • Veränderung der Schlafqualität im Vergleich zu Baseline. • Veränderung im Essensverhalten im Vergleich zu Baseline. • Veränderung der Schläfrigkeit anhand der Karolinska Sleepiness Scale. • Bewertung eines zusammengesetzten Endpunkts für das Dravet-Syndrom einschließlich Häufigkeit und Schwere der Krampfanfälle und subjektive Endpunkte (z. B. Verhalten, Schläfrigkeit). <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Laborparameter • Körperliche Untersuchung • Neurologische Untersuchung • Vitalzeichen • EKG • Echokardiographie • Körpergewicht • Kognitive Funktion (BRIEF)
Subgruppenanalysen	<p>Laut SAP war für ausgewählte Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte²⁾ das folgende Subgruppenmerkmal bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 6 vs. ≥ 6 Jahre) <p>Weitere Subgruppenanalysen wurden nicht vorgelegt.</p>

¹⁾ Laut Studienbericht fand eine ausschließlich kardiovaskuläre Sicherheitsnachbeobachtung (einschließlich Echokardiographie und EKG) statt, die bis zu 24 Monate nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation stattfinden konnte.

²⁾ Es sind keine Kriterien beschrieben, anhand derer über die Durchführung von Subgruppenanalysen entschieden wurden.

Abkürzungen: BRIEF: Behavior Rating Inventory of Executive Function; CBD: Cannabidiol; CGI-I: Clinical Global Impression scale – Improvement; EQ-5D-5L: EuroQoL 5-Dimension 5-Level; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; QOLCE: Quality of Life in Childhood Epilepsy Questionnaire; SAP: Statistischer Analyseplan; THC: Tetrahydrocannabinol.

Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention in Studie 1504

Intervention	Kontrolle
<p>Fenfluraminhydrochloridsalz 0,5 mg/kg/Tag (± 0,4 mg/kg/Tag Fenfluramin)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Orale Lösung in einer Flasche mit einem Füllvolumen von 120 ml. • Aufgeteilt auf zwei gleiche Dosen am Morgen und Abend im Abstand von mindestens 8 und maximal 12 Stunden. • Maximal 20 mg/Tag. • Während der Titrationsphase: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tag 1–7: 0,2 mg/kg/Tag, ○ Tag 8–14: 0,4 mg/kg/Tag und ○ Tag 15–21: 0,5 mg/kg/Tag. 	<p>Placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identische Lösung aus Hilfsstoffen ohne aktiven Wirkstoff. • Identische Verpackung und Beschriftung zur Intervention.

Intervention	Kontrolle
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antiepileptische Arzneimittel: Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Eslicapazepin, Retigabin/ Ezogabin, Phenobarbital. • Felbamat, außer wenn dieser Wirkstoff über einen Zeitraum von mindestens 18 Monaten vor Studienbeginn eingenommen wird, eine stabile Leberfunktion und Hämatologie auf Basis von Laborbefunden vorliegen und angenommen wird, dass die Dosis während der Studie stabil bleibt. • Arzneimittel, die zentral wirken mit einer klinisch relevanten Menge an Serotonin-Agonisten oder Antagonisten, einschließlich Imipramin, Monoaminoxidoase-Inhibitoren, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmer und Vortioxetin, Cyproheptadin oder jegliche Triptane (für Migräne). • Arzneimittel, die das kardiovaskuläre Risiko erhöhen: Atomoxetin. • Arzneimittel mit der Absicht, Gewichtsverlust zu unterstützen. • Jegliche Form von Marihuana, THC und Derivaten (einschließlich Epidiolex). • Arzneimittel/Lebensmittel, die potentiell mit Fenfluramin auf dem CYP2D6-, CYP3A4- und/oder CYP2B6-Signalweg interagieren. <p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einnahme von mindestens einer antiepileptischen, stabilen Medikation erforderlich. • Konstant gehaltene Vagusnervstimulation. • Konstant gehaltene ketogene Diät. • Übliche oder verschriebene Notfallmedikation für Krampfanfälle. 	

Protokolländerungen in Studie 1504

Die erste Testperson wurde am 27. Januar 2017 in Studie 1504 aufgenommen. Zu diesem Zeitpunkt war das zuletzt erschienene globale Studienprotokoll Version 1.1 vom 30. September 2016. Nach Studienprotokoll 1.1 erschienen ausnahmslos länderspezifische Amendments, welche mit Version 3.5 enden. 12 länderspezifische Amendments erschienen nach Einschluss der ersten Testperson.

Relevante Änderungen in den Versionen nach 1.1 betreffen

- die Streichung des Endpunkts „Anteil der Personen, die eine Reduktion \geq 40 % in der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle im Vergleich zu Baseline erreichten“,
- die Einführung des Endpunkts „Anteil der Personen, die eine Reduktion \geq 25 % in der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle im Vergleich zu Baseline erreichten“,
- Änderung des CGI-I (Clinical Global Impression scale – Improvement) von einem ursprünglich explorativen Endpunkt zu einem sekundären Endpunkt sowie
- Änderungen in den „UE von besonderem Interesse“. Diese entsprachen zuvor jenen in Studie 1 und wurden auf die in Kapitel 2.3.4 dargestellten Ereignisse reduziert.

Durch die Umsetzung als länderspezifische Amendments ist unklar, inwiefern diese Änderungen gleichzeitig in den teilnehmenden Studienzentren umgesetzt wurden. Dies erscheint besonders für die Erfassung der UE von besonderem Interesse relevant.

Studie 1503

Tabelle 7: Charakterisierung der Studie 1503 (ergänzend)

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Die Studie ZX008-1503 (im Folgenden Studie 1503) ist eine einarmige, multizentrische, noch laufende, offene Phase-III-Extensionsstudie, in die Kinder und Jugendliche zwischen 2–18 Jahren mit dem Dravet-Syndrom eingeschlossen werden können, die eine der drei multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studien – a) ZX008-1501, b) ZX008-1502, c) ZX008-1504 Kohorte 2 oder Kohorte 1 – beendet haben.</p> <p>Die Studie gliedert sich in</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine 24-monatige Behandlungsphase¹⁾ (beginnend mit 0,2 mg/kg/Tag Fenfluraminhydrochloridsalz im ersten Monat), • eine bis zu 2-wöchige Auswaschphase, • eine Abschlussvisite, die zwei Wochen nach vorzeitigem Studienabbruch oder nach Studienende erfolgen soll, und • eine bis zu 6-monatige Nachbeobachtungsphase²⁾. <p>Eine vor Studienbeginn bestehende stabile Begleitmedikation mit mindestens einem Antiepileptikum wird fortgeführt. Für Personen, die in Studie ZX008-1504 Kohorte 1 oder 2 bereits Stiripentol erhielten, ist eine begleitende Gabe von Stiripentol vorgesehen.</p> <p>Primäres Ziel der Studie ist die Untersuchung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Fenfluramin als Zusatztherapie zur Behandlung von Krampfanfällen bei Kindern und Jugendlichen mit Dravet-Syndrom.</p> <p>Es liegen Ergebnisse einer Interimsanalyse (Datenschnitt: 13.03.2018) vor.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männliche und weibliche Personen im Alter von 2 bis 18 Jahren. • Beendigung der Studien 1501, 1502 oder 1504 nach 12-wöchiger Erhaltungsphase, bei vorzeitigem Studienabbruch abweichende Ermessensentscheidung durch Sponsor möglich. • Gesicherte Diagnose eines Dravet-Syndroms, bei dem die konklusiven Anfälle nicht vollständig durch die bestehende antiepileptische Therapie kontrolliert werden können. • Eltern/Betreuungspersonen sind willens und fähig, das Anfall-Tagebuch zu führen, den geplanten Studienvisiten nachzukommen und die Prüfmedikation verantwortungsvoll zu verabreichen. • Eltern/Betreuungspersonen waren in vorheriger Studie nach Einschätzung der Prüfperson fähig, das Anfall-Tagebuch zu führen (z. B. Eintragungen zu mindestens 90 % vorhanden). • Für Personen, die an der Studie 1504 teilgenommen haben: Begleitbehandlung mit Clobazam, Valproinsäure und Stiripentol³⁾ in einer stabilen Dosis für mindestens 4 Wochen vor dem Screening mit Fortführung der Gabe während der Studienlaufzeit in einer stabilen Dosierung. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige oder bestehende kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Erkrankung, Myokardinfarkt oder Schlaganfall. • Bestehende Valvulopathie oder pulmonale Hypertonie, die eine vorzeitige Beendigung der Einnahme der Prüfmedikation erfordert. • Bestehende Anorexia nervosa, Bulimie oder Depression oder Vorliegen einer der Erkrankungen im Vorjahr, die eine medizinische oder psychologische Behandlung für eine Dauer von über einem Monat erforderte. • Unmittelbares Risiko für selbst- oder fremdverletzendes Verhalten nach Einschätzung der Prüfperson auf Basis eines ärztlichen Gesprächs und der Erhebung der C-SSRS.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Vorheriges oder bestehendes Glaukom. • Moderate oder schwere Leberinsuffizienz. • Begleittherapie mit: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zentral wirkenden anorektischen Mitteln. ○ Monoaminoxidase-Hemmern. ○ Zentral wirkenden Arzneimitteln mit klinisch relevanter Eigenschaft eines Serotonin-Agonisten oder -Antagonisten, einschließlich Serotonin-Wiederaufnahmehemmern, Atomoxetin oder anderer zentral wirkender Noradrenalin-Agonisten, Cyproheptadin und/oder CYP2D6/3A4/2B6-Inhibitoren. • Gegenwärtige Einnahme von Carbamazepin, Oxcarbazepin, Eslicarbazepin, Phenytoin oder Einnahme eines der Antiepileptika innerhalb der letzten 30 Tage als Erhaltungstherapie. Für Personen, die an den Studien 1501, 1502 oder 1504 (Kohorte 1 Dosierschema 1 oder 2) teilgenommen haben: Gegenwärtige Einnahme von Stiripentol oder Einnahme innerhalb der 21 Tage vor der ersten Studienvisite. • Keine Bereitschaft, auf den täglichen Konsum oder den Konsum großer Mengen von Grapefruit und/oder Seville-Orangen und ihrer Säfte ab der ersten Studienvisite zu verzichten. • Positives Testergebnis für THC im Urin oder CBD im Blut zur ersten Studienvisite. • Keine Bereitschaft oder Unfähigkeit, die Studienvisiten, Medikationspläne, Laboruntersuchungen und weitere Bestimmungen des Prüfplans einzuhalten • Klinisch relevante Erkrankungen, mit Ausnahme der Epilepsie, oder klinisch relevante Symptome innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Studienvisite, die eine Studienteilnahme negativ beeinflussen würden.
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	Fenfluraminhydrochloridsalz (beginnend mit 0,2 mg/kg/Tag) Insgesamt wurden 232 Personen eingeschlossen, darunter 110 aus Studie 1, 48 aus Studie 1504, 16 aus Studie 1504 Kohorte 1 und 58 aus Studie 2.
Ort und Zeitraum der Durchführung	Studienorte Die Studie wurde an 56 Zentren durchgeführt, darunter 19 in den USA, 7 in Deutschland, 7 in Italien, 6 in Großbritannien, 5 in Frankreich, 3 in Australien, 3 in Spanien, 2 in Kanada, 2 in den Niederlanden, 1 in Belgien und 1 in Dänemark. Zeitraum der Studie <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss erste Patientin / erster Patient: 08.06.2016 (Studienbeginn) • Datenschnitt für Interimsanalyse: 13.03.2018⁴⁾
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	Primärer Endpunkt Langzeitwirksamkeit und -sicherheit. Sekundäre Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung folgender Endpunkte gegenüber der Baselinephase⁵⁾: <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung in der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle ○ Anteil der Personen, die eine Reduktion $\geq 40\%$, $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$ in der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle erreichten ○ Längstes Intervall ohne konklusive Krampfanfälle ○ Anteil Tage ohne konvulsive Krampfanfälle ○ Häufigkeit nicht-konvulsiver Krampfanfälle ○ Häufigkeit konvulsive und nicht-konvulsive Krampfanfälle • Inzidenz der Einnahme von Notfallmedikamenten. • Inzidenz der Hospitalisierungen zur Behandlung von Krampfanfällen. • Inzidenz des Status epilepticus. • Veränderung zu Baseline im PedsQL. • Veränderung zu Baseline im PedsQL Family Impact Module.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung zu Baseline im QOLCE. • Veränderung zu Baseline im EQ-5D-5L (beantwortet durch Eltern/Betreuungsperson). • Veränderung zu Baseline im HADS (beantwortet durch Eltern/Betreuungsperson) • CGI-I durch klinische Prüfperson. • CGI-I durch Eltern/Betreuungsperson. <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schlafqualität und Essverhalten, beurteilt durch Eltern/Erziehungsberechtigte. • Karolinska Sleepiness Scale. • Inanspruchnahme von Leistungen des Gesundheits- und Sozialwesens (einschließlich (un)geplanter Krankenhausaufenthalte, Hausarztbesuche, Inanspruchnahme von Sprach- und Sprechtherapie und Ergo- und Physiotherapie). <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Laborparameter • Vitalzeichen • Körperliche Untersuchung • Neurologische Untersuchung • 12-Kanal-EKG • Doppler-Echokardiographie • Körpergewicht • Kognitive Funktion (BRIEF)
Subgruppenanalysen	<p>Laut SAP werden folgende präspezifizierte Subgruppenmerkmale für die Wirksamkeits- und ausgewählte Sicherheitsendpunkte⁶⁾ betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 6 vs. ≥ 6 Jahre) • Region (USA/Kanada vs. Rest der Welt)

¹⁾ In den Protokollversionen 4.0 bis 4.4 (vom 02.02.2018; siehe Tabelle 9) wurde die Behandlungsdauer von 24 auf 36 Monate verlängert. Laut Studienbericht erfolgte die Verlängerung nach dem Zeitpunkt des Datenschnitts für die Interimsanalyse (13.03.2018).

²⁾ Die Nachbeobachtungzeit betrug davon abweichend in Großbritannien 12 Monate und in Deutschland, Frankreich und den Niederlanden 24 Monate.

³⁾ Die Begleitmedikation mit Stiripentol in einer stabilen Dosierung bezieht sich auf Personen, die in Studie 1504 Kohorte 1 das Dosierungsschema 3 erhielten oder an Kohorte 2 teilnahmen.

⁴⁾ In Modul 4 werden zwei Interimsanalysen (Datenschnitt: 13.03.2018 und 14.10.2019) erwähnt. Der erste Datenschnitt ist Grundlage für den im Dossier enthaltenen Studienbericht. Bei der mitgelieferten Referenz zum Datenschnitt vom 14.10.2019 handelt es sich lediglich um einen Schriftverkehr zwischen pU und Zulassungsbehörden ohne tabellarische Aufbereitung von Ergebnissen.

⁵⁾ Für Auswertungen zur Veränderung von Endpunkten im Vergleich zur Baselinephase werden nur Daten von Personen aus den drei multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studien 1501, 1502 und 1504 herangezogen. Bei Personen, die in den Phase-III-Studien Fenfluraminhydrochlorid erhielten, entspricht die Baselinephase in Studie 1503 dem Zeitraum von Studienbeginn bis zur randomisierten Gruppenzuteilung (d. h. einem Zeitfenster von rund 42 Tagen). Für Personen, die Placebo einnahmen, beginnt die Baselinephase mit dem jeweiligen Beginn der Studien 1501, 1502 und 1504 und endet mit dem Zeitpunkt der erstmaligen Einnahme von Fenfluraminhydrochlorid in Studie 1503.

⁶⁾ Es sind keine Kriterien beschrieben, anhand derer über die Durchführung von Subgruppenanalysen entschieden wurde.

Abkürzungen: BRIEF: Behavior Rating Inventory of Executive Function; CBD: Cannabidiol; CGI-I: Clinical Global Impression scale – Improvement; C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; EQ-5D-5L: EuroQoL 5-Dimension 5-Level; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; QOLCE: Quality of Life in Childhood Epilepsy Questionnaire; SAP: Statistischer Analyseplan; pU: pharmazeutischer Unternehmer; THC: Tetrahydrocannabinol.

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention in Studie 1503

Intervention
<p>Fenfluraminhydrochloridsalz</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maximaldosis: 30 mg/Tag oder 20 mg/Tag bei Begleitmedikation mit Stiripentol. • Verabreichungsform: <ul style="list-style-type: none"> ○ Lösung mit einer Konzentration von 2,5 mg/ml aufgeteilt auf zwei gleiche Dosen. ○ Orale Einnahme 2-mal täglich (am Morgen und am Abend) zusammen mit den Mahlzeiten in einem Abstand von mindestens 8 und maximal 12 Stunden. • Dosierung in Monat 1: <ul style="list-style-type: none"> ○ Beginnend mit 0,2 mg/kg/Tag. ○ Dosismodifikationen: Bei klinisch relevanter Verschlechterung der Anfallsform, Anfallshäufigkeit und/oder Anfallsdauer innerhalb der ersten Monatshälfte im Vergleich zur Vorstudie kann eine Dosissteigerung auf 0,4 mg/kg/Tag durch die Prüfperson in Betracht gezogen werden. Bei Personen mit unzureichendem Ansprechen unter 0,4 mg/kg/Tag nach mindestens 4 Tagen sind weitere Dosissteigerungen auf 0,8 mg/kg/Tag oder bei Begleitmedikation mit Stiripentol auf 0,5 mg/kg/Tag möglich. • Titrationsphase nach Monat 1: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dosiserhöhungen mit einem Abstand von mindestens 2 Wochen. ○ Personen ohne Stiripentol: Dosisanpassungen schrittweise um jeweils 0,2 mg/kg/Tag auf maximal 0,8 mg/kg/Tag. ○ Personen mit Stiripentol: erste Dosissteigerung auf 0,4 mg/kg/Tag, letzte Dosissteigerung auf 0,5 mg/kg/Tag.
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alkohol in jeglicher Form. • Stiripentol: Personen, die an den Studien 1501, 1502 und 1504 Kohorte 1 (Dosierungsschemata 1) teilnahmen, dürfen über einen Zeitraum von mindestens 21 Tagen bis zur ersten Studiervisite kein Stiripentol mehr eingenommen haben. • Felbamat – es sei denn a) der Wirkstoff wurde über einen Zeitraum von mindestens 18 Monaten bis zur ersten Studiervisite der Vorstudien eingenommen, b) die Leberfunktion und Hämatologie ist Laborbefunden zufolge stabil und c) es wird angenommen, dass die Dosis während der Studienlaufzeit stabil bleibt. • Arzneimittel, die mit zentral wirkendem Serotonin interagieren: Imipramin, Monoaminooxidase-Inhibitoren, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmer und Vortioxetin. • Arzneimittel, die das kardiovaskuläre Risiko erhöhen: Atomoxetin. • Arzneimittel, die eine Gewichtsabnahme unterstützen. • Marihuana, THC und Derivate (einschließlich Epidiolex) in jeglicher Form. • Arzneimittel/Lebensmittel, die mit Fenfluraminhydrochlorid möglicherweise auf dem CYP2D6-, CYP3A4- und/oder CYP2B6-Signalweg interagieren können. <p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mindestens ein Antiepileptikum: Dosismodifikationen nach frühestens 6 Monaten unter Fenfluraminhydrochlorid in stabiler Dosierung möglich. • Vagusnervstimulation¹⁾. • Ketogene Diät²⁾. • Übliche oder verschriebene Notfallmedikamente zur Behandlung von Krampfanfällen.

¹⁾ Tritt unter Fenfluraminhydrochlorid in stabiler Dosierung über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten eine gute Anfallskontrolle ein, sind Anpassungen der Stimulationsparameter möglich.

²⁾ Tritt unter Fenfluraminhydrochlorid in stabiler Dosierung über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten eine gute Anfallskontrolle ein, sind Anpassungen bei der Ernährungszufuhr möglich.

Protokolländerungen in Studie 1503

Insgesamt wurden bis zu dem für die Nutzenbewertung herangezogenen Datenschnitt (13.03.2018) 16 länderspezifische Änderungen am Studienprotokoll (Original vom 07.03.2016) vorgenommen, darunter 2 (Versionen 1.1 und 1.2) noch vor Aufnahme der ersten Testperson in Studie 1503.

Wesentliche Änderungen sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Relevante Protokolländerungen der Studie 1503

Version	Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen	Wesentliche Änderung
Version 2.0 (ROW) (01.11.2016)	keine Angabe	Ergänzung, dass Personen, die die 12-wöchige Erhaltungsphase in den Studien 1501, 1502 oder 1504 vorzeitig abgebrochen haben, nach begründeter Ermessensentscheidung durch den Sponsor in die Studie 1503 aufgenommen werden dürfen.
Version 2.1 (Deutschland) Version 2.2.1 (Frankreich) Version 2.4 (Niederlande) (01.02.2017)	keine Angabe	<ul style="list-style-type: none"> • Festlegung der schrittweisen Dosisanpassungen auf 0,2 bis maximal 0,8 mg/kg/Tag (maximal 30 mg/Tag) bei Personen, die an den Studien 1501, 1502 oder 1504 Kohorte 1 (Dosierungsschema 1 oder 2) teilgenommen haben. • Festlegung, dass bei Personen, die an Studie 1504 Kohorte 1 (Dosierungsschema 3) oder Kohorte 2 teilgenommen haben, und bei denen eine Begleitmedikation mit Stiripentol erfolgt, die erste Dosissteigerung auf 0,4 und die letzte Dosissteigerung auf 0,5 mg/kg/Tag (maximal 20 mg/Tag) vorgesehen ist.
Version 2.3 (Italien) (18.01.2017)	keine Angabe	
Version 3.0 (ROW) (05.05.2017)	keine Angabe	Verlängerung der Behandlungsdauer von 12 auf 24 Monate (104 Wochen).
Version 3.2 (Frankreich) (31.08.2017)	keine Angabe	
Version 4.0 (ROW) Version 4.1 (Deutschland) Version 4.3 (Italien) Version 4.4 (Niederlande) (02.02.2018)	keine Angabe	<ul style="list-style-type: none"> • Verlängerung der Behandlungsdauer von 24 auf 36 Monate (156 Wochen). • Ergänzungen bei den Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Personen, die > 18 bis ≤ 35 Jahre alt sind und alle weiteren Einschlusskriterien erfüllen; die Entscheidung über eine Studienteilnahme liegt nach Rücksprache mit dem klinischen Monitor im Ermessen des Sponsors. ○ Personen, die an keiner vorherigen Studie teilgenommen haben, aber, basierend auf einer bis zu 28-tägigen Screeningphase, für eine Teilnahme an Studie 1503 geeignet sind.
Datenschnitt Interimsanalyse: 13.03.2018		

Abkürzungen: ROW: Rest of World.

Dosierungen

Laut Fachinformation beträgt die Erhaltungsdosis von Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag bzw. 0,4 mg/kg/Tag mit Stiripentol. In den Studien 1 und 1504 wurden die Interventionsarme hingegen mit der Dosis des Fenfluraminhydrochloridsalz bezeichnet. Dies entsprach 0,8 mg/kg/Tag bzw. 0,5 mg/kg/Tag für Studienteilnehmende mit begleitendem Stiripentol.

In Modul 4 des Dossiers legt der pU dar, dass vor dem Hintergrund der FDA Guidance for Industry: Naming of Drug Products Containing Salt Drug Substances [19] und den Angaben in der Fachinformation die Darstellung für den aktiven Bestandteil Fenfluramin erfolgt: „0,5 mg/kg/Tag Fenfluraminhydrochloridsalz entsprechen 0,4 mg/kg/Tag Fenfluramin [...] und 0,8 mg/kg/Tag Fenfluraminhydrochloridsalz entsprechen 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin“ [25]. Zur vereinfachten Darstellung wird diesem Vorgehen für die Nutzenbewertung gefolgt.

Dossieraufbau

Eine Übersicht der Studien zum Wirkstoff Fenfluramin ist in Abbildung 1 dargestellt. Es werden die Studien 1501 und 1502, zusammengefasst als Studie 1, sowie 1504 in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Der pU führt deren Ergebnisse meta-analytisch in Modul 4 des Dossiers zusammen. Ergänzend wird die Extensionsstudie 1503 für die Darstellung der Sicherheitsergebnisse in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Sie bildet die Extensionsstudie für die Studien 1501, 1502 und 1504 (Kohorte 1 und 2).

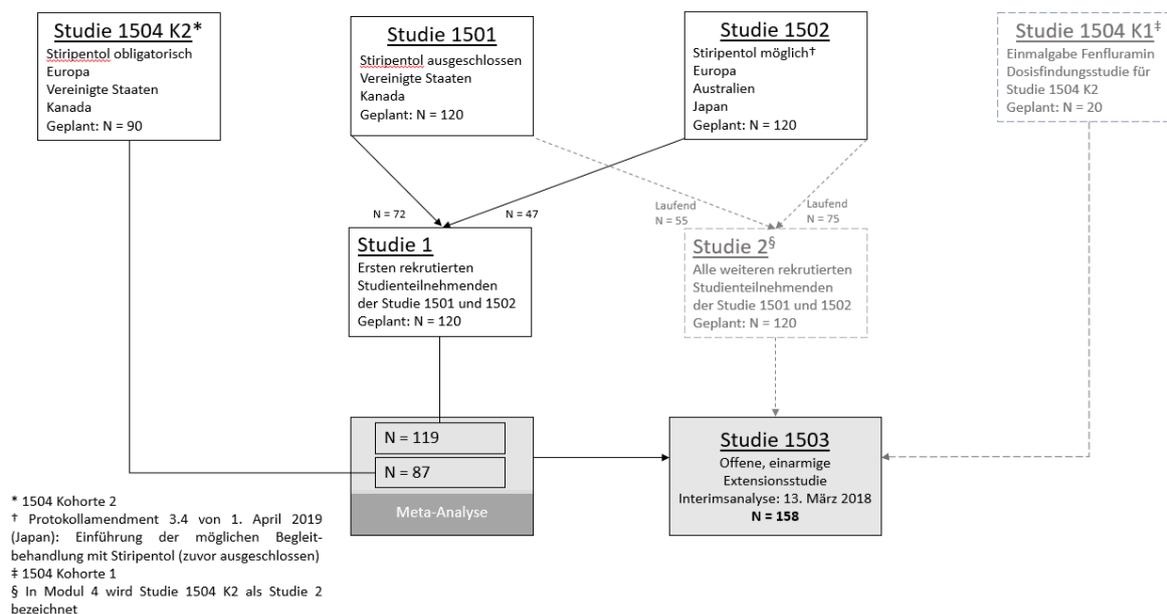


Abbildung 1: Studien zum Wirkstoff Fenfluramin (Eigene Darstellung in Anlehnung an Darstellung des EPAR [9])

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Tabelle 10 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 10: Zusammenfassung der Endpunktbewertung

Endpunkt	Kategorie	Erhoben in			Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
		Studie 1	Studie 1504	Studie 1503		
Mortalität	Mortalität	Ja	Ja	- ¹⁾	Ja	Ja
Epileptische Anfälle	Morbidität	Ja	Ja	- ¹⁾	Ja	Ja
Status epilepticus		Ja	Ja	- ¹⁾	Ja	Ergänzend ²⁾
Epilepsie-bedingte Hospitalisierungen		Ja	Ja	- ¹⁾	Ja	Ergänzend
Klinischer Gesamteindruck mittels CGI-I		Ja	Ja	- ¹⁾	Ja	Ja
Suizidales Verhalten und Absichten mittels C-SSRS ⁴⁾		Ja	Ja	- ¹⁾	Ja	Ja
Exekutive Funktion mittels BRIEF / BRIEF-P ³⁾		Ja	Ja	- ¹⁾	Ja	Ja
Lebensqualität mittels PedsQL (generischer Kern)	Lebensqualität	Ja	Ja	- ¹⁾	Ja	Ja
Lebensqualität bei kindlicher Epilepsie mittels QOLCE		Ja	Ja	- ¹⁾	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

¹⁾ Studie 1503 wird ausschließlich ergänzend hinsichtlich der Sicherheitsergebnisse berücksichtigt.

²⁾ Wird im Ergebniskapitel ergänzend zur Dauer von Anfällen dargestellt.

³⁾ Vom pU der Kategorie Sicherheit zugeordnet.

Abkürzungen: BRIEF: Behavior Rating Inventory of Executive Function; CGI-I: Clinical Global Impression scale – Improvement; C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QOLCE: Quality of Life in Childhood Epilepsy Questionnaire.

2.3.1 Mortalität

Mortalität (Studien 1 und 1504)

Der Endpunkt „Mortalität“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst.

- Erhebungszeitpunkte:
Zu jeder Studienvisite.
- Auswertung:
Auf Basis der Sicherheitspopulation.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

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

Der Endpunkt „Gesamtmortalität“ wird als patientenrelevant bewertet.

Validität

Der Endpunkt wird als valide bewertet.

2.3.2 Morbidität

Epileptische Anfälle (Studien 1 und 1504)

Der Endpunkt „Epileptische Anfälle“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Anzahl epileptischer Anfälle wurde in den Studien 1 und 1504 nach Art und Dauer täglich von der Betreuungsperson in einem Tagebuch erfasst. Aus Konsistenzgründen sollte die Erfassung des Endpunkts immer durch dieselbe Betreuungsperson erfolgen. Darüber hinaus war auch die Eingabe durch die Testperson selbst möglich. Während der Studienvisiten wurden die Einträge durch eine klinische Prüfperson auf Vollständigkeit und Konsistenz überprüft. Die Betreuungspersonen erhielten während der Screeningvisite eine Einführung in den Gebrauch des Tagebuchs. Es handelte sich dabei um ein elektronisches Tagebuch, beschrieben wird ein Daily Seizure Diary (DSD) zur Erfassung der aufgetretenen Anfälle. Zudem wird ein End of Day Diary (EDD) beschrieben, mit dem mittels Ja-/Nein-Bestätigung erfasst wurde, ob Anfälle an einem bestimmten Datum auftraten bzw. nicht auftraten. Die beiden Tagebücher wurden für den Umgang mit fehlenden Daten wie folgt verwertet:

- Wenn kein Anfall im DSD gemeldet wurde 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 wurde und auch im EDD kein Eintrag vorlag, wurde für diesen Tag von fehlenden Angaben ausgegangen.
- Wenn im DSD kein Anfall eingetragen wurde und im EDD der Eintrag „Ja“ vorlag, wurde für diesen Tag von fehlenden Angaben ausgegangen.

In der Erfassung wurden die folgenden Anfallstypen unterschieden:

- Hemiklonisch (rechte Körperseite, linke Körperseite oder unabhängig rechts und links)
- Studie 1:
 - Fokal mit oder ohne Bewusstseinsbeschränkung
- Studie 1504:
 - Fokal mit oder ohne klar beobachtbaren, motorischen Anzeichen
 - Fokal ohne klar beobachtbaren, motorischen Anzeichen
- Sekundär generalisierter tonisch-klonischer Anfall (entwickelt sich vom fokalen Anfall zum bilateralen Krampfanfall)
- Generalisierter tonisch-klonischer Krampfanfall
- Absence oder atypische Absence
- Myoklonisch
- Tonisch
- Atonisch
- Klonisch
- Tonisch/atonisch (nicht zu differenzieren)
- Infantile Spasmen (wenn unter 3 Jahre alt)
- Epileptische Krämpfe (wenn 3 Jahre und älter)
- Andere

Laut Modul 4 des Dossiers wurden die Anfallstypen durch ein unabhängiges Epilepsy Study Consortium verifiziert. Weitere Informationen, z. B. auf welcher Informationsgrundlage und anhand welcher Kriterien diese Überprüfung stattfand, gehen aus den Studienunterlagen nicht hervor.

Dauer der Anfälle wurde in den folgenden Kategorien eingestuft:

- < 2 Minuten
- 2–10 Minuten
- > 10 Minuten

Zusätzlich wurden retrospektive Tagebuchdaten (bis zu 6 Monate) zu Baseline gesammelt. Darauf basierend sollte eine explorative Auswertung der Dauer der Baseline-Datenerfassung auf die Interpretation des Behandlungseffekts durchgeführt werden.

Der pU bietet verschiedene Auswertungen des Endpunkts an. Als primärer Endpunkt der Studien 1 und 1504 war festgelegt: Gruppenunterschied zwischen Interventions- und Kontrollarm in der mittleren Veränderung in der Häufigkeit von konvulsiven Krampfanfällen pro 28 Tage von Baseline zur Titrations- und Erhaltungsphase. Als Baselinephase wurden die 42 Tage vor der Randomisierungsvisite bestimmt. Konvulsive Krampfanfälle waren definiert als hemiklonische, fokale mit beobachtbaren, motorischen Anzeichen, generalisiert tonisch-klonische, sekundär generalisiert

tonisch-klonische, tonische, klonische und tonische/atonische Anfälle. In Modul 4 des Dossiers werden tonische und tonisch-atonische Anfälle jedoch nicht den konvulsiven Anfällen zugeordnet.

Zusätzliche Auswertungen betreffen:

- Gruppenunterschied in der Reduktion der konvulsiven Anfallshäufigkeit um ≥ 25 , ≥ 50 , ≥ 75 und 100 % im Vergleich zu Baseline.
- Gruppenunterschied der Anteile mit maximal einem konvulsiven Anfall in der Titrations- und Erhaltungsphase.
- Gruppenunterschied der medianen Zeiten des längsten Intervalls ohne konvulsive Anfälle.
- Gruppenunterschied der Anzahl der Tage ohne konvulsive Anfälle.
- Gruppenunterschied der Veränderung in der Häufigkeit von nicht-konvulsiven epileptischen Anfällen zu Baseline nach Anfallstyp (z. B. fokal, generalisiert).
- Gruppenunterschied der Veränderung in der Häufigkeit konvulsiver epileptischer Anfälle zu Baseline nach Anfallstyp (z. B. generalisierter tonisch-klonisch, tonisch, klonisch, hemiklonisch, tonisch-atonisch, fokal mit beobachtbaren motorischen Anzeichen)
- Gruppenunterschied der Veränderung in der Häufigkeit konvulsiver und nicht-konvulsiver epileptischer Anfälle (alle Anfallstypen) zu Baseline.
- Dauer der Anfälle.

- Erhebungszeitpunkte:
Täglich über ein Tagebuch; während der Studienvisiten wurde das Anfall-Tagebuch eingesammelt, die Tagebucheinträge überprüft und das Tagebuch anschließend wieder ausgegeben.
- Auswertung:
Auf Basis der ITT-Population.

Bewertung

Die Operationalisierung ist mit Einschränkungen nachvollziehbar. Es ist unklar:

- Inwiefern die Erfassung der Anfälle auch über die erkrankten Kinder und Jugendlichen selbst – sofern möglich – gestattet war.
- Wie die elektronischen Tagebücher konkret vorlagen (z. B. als bereitgestellter Tablet-Computer), ob eine Erinnerungsfunktion für die Einträge eingerichtet werden konnte und verpasste Einträge nachgeholt werden konnten.
- Inwiefern die Klassifikation der Anfälle durch die Eltern/Betreuungspersonen vollumfänglich möglich war.
- Welche Rolle das ausschließlich in Modul 4 des Dossiers erwähnte Epilepsy Study Consortium in der Klassifikation der Anfälle nach Anfallstypen hatte.
- Welcher Rationale die unterschiedlichen Definitionen fokaler Anfälle in den Studien 1 und 1504 folgte. Trotz dieser unterschiedlichen Definitionen sind von der Gruppe der konvulsiven Anfälle in beiden Studienberichten „fokale Anfälle mit beobachtbaren, motorischen Anzeichen“ umfasst. In Studie 1 war dieser Anfallstyp jedoch nicht vorgesehen. Stattdessen war der Anfallstyp „Fokal mit oder ohne Bewusstseinsbeschränkung“ definiert. Zudem ist die Abgrenzung der fokalen Anfälle in Studie 1504 als „Fokal mit oder ohne klar beobachtbare, motorische Anzeichen“ und „Fokal ohne klar beobachtbare, motorische Anzeichen“ unklar, da sich diese Kategorien zu überlappen scheinen.

- Inwiefern durch unterschiedliche Definitionen in den Studienunterlagen im Vergleich zu Modul 4 des Dossiers tonische und tonisch-atonische Anfälle als konvulsive Anfälle gezählt wurden. Zudem fallen folgende Anfallstypen weder unter die Definition konvulsiver noch unter die Definition nicht-konvulsiver Anfälle: Atonisch, infantile Spasmen (wenn unter 3 Jahre alt), epileptische Krämpfe (wenn 3 Jahre und älter).

Patientenrelevanz

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

Die Erkrankung des Dravet-Syndroms ist gekennzeichnet durch eine Vielzahl von epileptischen Anfällen und eine hohe Anfallshäufigkeit, die bereits im ersten Lebensjahr auftreten. Neben konvulsiven Anfällen treten nach dem ersten Lebensjahr auch andere Arten von Anfällen auf. Dabei sind alle Anfallsarten sehr refraktär gegenüber konventionellen antiepileptischen Therapien, insbesondere in den ersten Jahren der Erkrankung [24].

Die Veränderung der Häufigkeit konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle wird daher als patientenrelevant erachtet. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden, neben dem primären Endpunkt, die Responder mit einer Reduktion um ≥ 25 , ≥ 50 , ≥ 75 und 100 %, die Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle und die Häufigkeit aller Anfälle als relevant erachtet. Auswertungen der Anteile von Personen mit Steigerungen der Anfallshäufigkeit wurden nicht vorgelegt. Zusätzlich wird auch die Veränderung der Anfallsdauer als patientenrelevant erachtet, sodass diese Ergebnisse ebenfalls berücksichtigt werden.

Als patientenrelevant wird zudem die Anfallsfreiheit erachtet. Die beiden Endpunkte „Anzahl von Tagen ohne konvulsive Anfälle“ und „Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne konvulsive Anfälle“ werden jedoch nicht als Anfallsfreiheit gewertet, da das Erleiden nicht-konvulsiver Anfälle weiterhin möglich ist. Diese Endpunkte werden daher nicht berücksichtigt. Alle weiteren Endpunkte zur Veränderung der Anfälle, wie die Anteile mit maximal einem Anfall oder die Subtypen von Anfällen, werden nicht herangezogen, da die wesentlichen patientenrelevanten Aspekte bereits durch die dargestellten Endpunkte wiedergegeben werden.

Validität

Der Endpunkt „Epileptische Anfälle“ erscheint insgesamt valide. Es wurden keine Informationen zu durchgeführten Schulungen der Eltern/Betreuungspersonen zur Bestimmung des Anfallstyps identifiziert bzw. aus welchen Gründen auf eine solche Schulung verzichtet wurde. Der pU gibt an, dass zusätzlich ein Epilepsy Study Consortium die Klassifikation eines Anfalls überprüfte. Auch hierzu fehlen jegliche weiteren Informationen. Da in der Nutzenbewertung auf eine Darstellung der einzelnen Anfallstypen verzichtet wird und eine Differenzierung von konvulsiven und nicht-konvulsiven Anfällen klarer möglich erscheint, wird dieser Aspekt jedoch als nachrangig erachtet.

Zur Validierung der angegebenen Responseschwellen legt der pU keine Unterlagen vor. Eine Reduktion der Anfallshäufigkeit ist aufgrund der schweren Symptomatik bei Personen mit Dravet-Syndrom ein primäres Therapieziel und daher von hoher klinischer Relevanz [11]. Trotz unklarer Validität werden die Responseschwellen daher herangezogen.

Status epilepticus (Studien 1 und 1504)

Der Endpunkt „Status epilepticus“ wird in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Als „Status epilepticus“ wurde ein länger andauernder epileptischer Anfall oder eine Reihe von Anfällen bezeichnet, bei denen die Testperson zwischen den ictalen Ereignissen das Bewusstsein nicht wiedererlangt. Es gibt unterschiedliche Angaben zur Dauer, ab der ein epileptischer Anfall als Status epilepticus eingestuft wurde: Laut den Studienprotokollen der Studien 1501, 1502 und 1504 mussten dafür Anfälle mindestens 30 Minuten betragen. Allerdings findet sich dort auch die Aussage, dass ein Status epilepticus < 30 Minuten als unerwünschtes Ereignis, ein Status epilepticus ≥ 30 Minuten als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) erfasst wurden. Laut der Studienberichte zu den Studien 1 und 1504 sind bereits Anfälle, die länger als 5 Minuten dauerten, als Status epilepticus einzustufen.

Sofern mehr als ein Status epilepticus innerhalb von 24 Stunden (von jeweils mindestens 30 Minuten) auftrat, sollte dies als SUE vermerkt werden; sofern eine Hospitalisierung zur Behandlung notwendig war, wurde dies ebenfalls als SUE verzeichnet.

Laut den SAP der Studien 1 und 1504 umfassten Status-epilepticus-Ereignisse die folgenden Komponenten:

- Status-epilepticus-Ereignisse, die eine Behandlung in einem Krankenhaus oder in anderen Behandlungszentren erforderten und als UE oder SUE erfasst wurden, oder
- konvulsive Anfälle aus dem Anfall-Tagebuch, die länger als 10 Minuten dauerten.

- Erhebungszeitpunkte:
Täglich anhand eines Anfall-Tagebuchs und zusätzlich als Sicherheitsendpunkt zu jeder Studienvisite.
- Auswertung:
Auf Basis der ITT-Population.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts auf Basis der SAP ist weitestgehend nachvollziehbar beschrieben. Die Beschreibungen aus den Studienprotokollen sind hingegen aufgrund widersprüchlicher Angaben nicht nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

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

Bei Status epilepticus handelt es sich per Definition um eine langandauernde epileptische Aktivität, je nach Anfallstyp auch mit Bewusstseinsstörungen verbunden. Episoden von Status epilepticus sind sehr belastende Ereignisse, deren Komplikationen lebensbedrohlich sein können. Neben einer signifikanten Reduzierung und Dauer von Krampfanfällen hat die Vermeidung von Status epilepticus die höchste Priorität in der Behandlung [2,7,23].

Der Endpunkt „Status epilepticus“ wird als patientenrelevant bewertet.

Validität

Durch die Erfassung von Status epilepticus u. a. als Sicherheitsereignis ist unklar, inwiefern eine Zuordnung zu der Kategorie „Morbidity“ valide ist. Zudem erschweren die unterschiedlichen Definitionen zur Mindestdauer der Status-epilepticus-Ereignisse die Einschätzung, inwiefern durch die gewählte Operationalisierung des SAP tatsächlich eine vollständige Erfassung aller Ereignisse eines Status epilepticus in den Studien stattfand. Der Endpunkt wird daher ergänzend dargestellt und bei der Darstellung der Anfallsdauer verortet.

Epilepsie-bedingte Hospitalisierungen (Studien 1 und 1504)

Der Endpunkt „Epilepsie-bedingte Hospitalisierungen“ wird in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Epilepsie-bedingte Hospitalisierungen wurden nach Befragung der Betreuungspersonen im elektronischen Berichtsbogen zur Inanspruchnahme von Gesundheitsdiensten erfasst. Darüber hinaus wurden Hospitalisierungen im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst. Dabei wurde für jede Hospitalisierung zudem Folgendes aufgezeichnet: Das verursachende Ereignis / der Grund der Hospitalisierung / des Klinikbesuchs; Dauer in Stunden/Tage; Aufnahme auf eine Intensivpflegestation; Name und Anzahl der durchgeführten Prozeduren einschließlich Elektroenzephalogramm, Elektrokardiogramm, Ultraschall, Positronen-Emissions-Tomographie, Kernspintomographie, Röntgen, Computertomographie, Operation und Lumbalpunktion.

- Erhebungszeitpunkte:
Studie 1: Als Sicherheitsendpunkt zu jeder Studiervisite.
Studie 1504: Zu Screeningsvisite (Studientag -43 bis -41), Randomisierungsvisite (Studientag -1), Visite 5 (Studientag 15), Visite 7 (Studientag 36), Visite 9 (Studientag 64), Visite 11 (Studientag 92), in der Visite bei vorzeitigem Abbruch/Behandlungsende (Studientag 106) und zusätzlich als Sicherheitsendpunkt zu jeder Studiervisite.
- Auswertung:
Auf Basis der ITT-Population.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nur eingeschränkt nachvollziehbar.

Es ist nicht beschrieben, wann die Aufnahme in ein Krankenhaus als Hospitalisierung gewertet wurde, z. B. ob dafür eine Aufnahme über Nacht oder über einen bestimmten Zeitraum notwendig war oder ob eine ambulante oder teilstationäre Aufnahme ausreichte. Unklar ist darüber hinaus, wie der Zusammenhang mit Anfällen abgeleitet wurde. So ist denkbar, dass beispielsweise Stürze nicht immer zweifelsfrei als Folge eines Anfalls zugeordnet werden können.

Patientenrelevanz

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

Der Endpunkt „Hospitalisierung“ wird als patientenrelevant erachtet.

Validität

Es finden sich keine Angaben, inwiefern die Zuordnung von Anfällen zu Hospitalisierungen standardisiert stattfand. Da es sich um eine multizentrische Studie handelt, bleibt unklar, ob regionale Unterschiede bestehen, die zu einer Verzerrung der Anzahl an Hospitalisierungen führen können. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist unsicher. Die externe Validität des Endpunkts kann somit nicht abschließend beurteilt werden. Auch die interne Validität kann durch regionale Unterschiede eingeschränkt sein, da weder eine stratifizierte Randomisierung auf Ebene der Studienzentren oder Länder noch auf Ebene geographischer Regionen erfolgte. Eine Ungleichverteilung der Testpersonen über Länder mit verschiedenen Kriterien der Notwendigkeit einer Hospitalisierung kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

Für die Endpunkte „Status epilepticus“ und „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“, in denen ebenfalls Hospitalisierungen erfasst wurden, erfolgte zudem ggf. eine Doppelerfassung von Hospitalisierungen. Es ist unklar, inwiefern der pU diese Ereignisse für die Auswertungen separierte.

Aufgrund der dargestellten Limitationen wird der Endpunkt ergänzend dargestellt.

Klinischer Gesamteindruck mittels CGI-I (Studien 1 und 1504)

Der Endpunkt „Klinischer Gesamteindruck mittels CGI-I“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Betreuungspersonen schätzten die Veränderung im klinischen Gesundheitszustand mittels CGI-I (Clinical Global Impression scale – Improvement) auf einer 7-Punkte-Skala von 1 ($\hat{=}$ „sehr stark verbessert“) bis 7 ($\hat{=}$ „sehr stark verschlechtert“) ein. Die Veränderung wurde im Vergleich zum Zustand vor Studienbeginn, d. h. vor Beginn der Studienmedikation, bewertet. Aus Konsistenzgründen sollte die Erfassung des Endpunkts immer durch dieselbe Betreuungsperson erfolgen.

Gruppenvergleiche waren für die Anteile der Personen mit Verbesserungen gegenüber Personen ohne Verbesserungen ($\hat{=}$ keine Veränderung oder Verschlechterung) vorgesehen.

- Erhebungszeitpunkte:
Studie 1: Zu Visite 6 (Studientag 15), Visite 8 (Studientag 43), Visite 10 (Studientag 71), in der Visite bei vorzeitigem Abbruch/Behandlungsende (Studientag 99).
Studie 1504: Zu Visite 5 (Studientag 15), Visite 6 (Studientag 22), Visite 8 (Studientag 50), Visite 10 (Studientag 78), in der Visite bei vorzeitigem Abbruch/Behandlungsende (Studientag 106).
- Auswertung:
Auf Basis der ITT-Population.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar. Jedoch ist nicht begründet, warum die Kategorien „keine Veränderung“ und „Verschlechterung“ nicht getrennt in der Auswertung berücksichtigt wurden. Zudem ist nicht begründet, warum lediglich ein Gruppenvergleich für den Anteil der Studienteilnehmenden mit Verbesserungen geplant war.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der

Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

In der vorliegenden Therapiesituation des Dravet-Syndroms soll die pflegende Person den aktuellen Gesundheitszustand der Patientin / des Patienten bewerten. Grundsätzlich wird die Selbsteinschätzung der Patientin / des Patienten zum Krankheitszustand im Vergleich zu einer Fremdeinschätzung für die Nutzenbewertung bevorzugt. Im vorliegenden Anwendungsgebiet gestaltet sich die Erhebung in Form einer Selbsteinschätzung jedoch schwierig, sodass auch die Einschätzung der betreuenden Person im Rahmen der Nutzenbewertung herangezogen werden kann.

Die vom pU zusammengelegten Kategorien „nicht verändert oder verschlechtert“ als Personen ohne Verbesserungen unterscheiden sich jedoch in ihrer Bedeutung für die Erkrankten, sodass diese Darstellung mit Einschränkungen belegt ist. Für eine ausgewogene Darstellung wäre zudem auch eine Auswertung für die Kategorie der Menschen mit Verschlechterungen relevant gewesen.

Validität

Zur Validität des Instruments konnten weder aus den Unterlagen des pU noch aus einer orientierenden Recherche Informationen identifiziert werden, sodass keine abschließende Bewertung getroffen werden kann. Problematisch ist zudem, dass keine Selbsteinschätzung durch die Patientin / den Patienten, sondern eine Fremdeinschätzung durch die Betreuungsperson erfolgt. Im Kontext des Dravet-Syndroms, das mit milden bis schweren kognitiven Beeinträchtigungen einhergeht und bei der auch Kleinkinder betroffen sind, erscheint eine Selbsteinschätzung durch die Patientinnen und Patienten jedoch schwer umsetzbar, weshalb die Erhebung des Endpunkts durch die Betreuungsperson als angemessen angesehen wird. Jegliche Veränderung im Sinne einer Verbesserung des Gesundheitszustands wird als relevant erachtet, auch wenn die Einschätzung des Gesundheitszustands rein subjektiv durch Fremdbeurteilung erfolgt. Aufgrund der erforderlichen intensiven Betreuung der betroffenen Person ist davon auszugehen, dass hier eine adäquate Einschätzung durch die Betreuungsperson möglich ist.

Suizidales Verhalten und Absichten mittels C-SSRS (Studien 1 und 1504)

Der Endpunkt „Suizidales Verhalten und Absichten mittels C-SSRS“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Suizidales Verhalten und suizidale Absichten wurden in den Studien 1 und 1504 anhand der Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) erhoben.

Dabei handelte es sich um die Version 6/23/10 (“Childrens Baseline/Screening” und “Childrens since last visit”). Die Version umfasst die folgenden Domänen:

- Suizidgedanken
5 Items: Je nach Beantwortung der Items 1 und 2 (ja/nein) werden die Items 3–5 beantwortet oder nicht: (1) Ich wünschte, ich wäre tot; (2) Unspezifische aktive Suizidgedanken; (3) Aktive Suizidgedanken mit allen Möglichkeiten (kein Plan) ohne Handlungsabsicht; (4) Aktive Suizidgedanken mit einer gewissen Handlungsabsicht, ohne konkreten Plan; (5) Aktive Suizidgedanken mit konkretem Plan und Absicht.
- Intensität der Gedanken
1 Item: Angabe des schlimmsten Gedankens und wie häufig diese Gedanken auftraten.

- Suizidales Verhalten
5 bzw. 6 Items: Baseline-Fragen zu 5 Typen von Suizidversuchen: (Antwortoptionen jeweils „ja“ und „nein“; teilweise Abfrage zur Anzahl der Versuche): (1) aktueller Versuch; (2) unterbrochener Versuch; (3) gescheiterter Versuch; (4) vorbereitendes Handeln oder Verhalten; (5) suizidales Verhalten. In den Studienvisiten nach Baseline wird ein weiteres Item abgefragt: (6) vollendeter Suizid.
- Letalität des suizidalen Verhaltens
2 Items: Nur für aktuelle Suizidversuche zu beantworten. Angabe Datum des jüngsten Versuchs, tödlichen Versuchs, initialen/ersten Versuchs. In den Studienvisiten nach Baseline wird jeweils nur die Angabe des tödlichen Versuchs erfragt.

Der Bezugszeitraum für die Baseline-Befragung umfasst das bisherige Leben, bei allen weiteren Studienvisiten bezieht sich die Befragung auf die Zeit zwischen der letzten und der aktuellen Studienvisite.

Bei Kindern < 7 Jahre oder bei Kindern, die nach Einschätzung der klinischen Prüfperson nicht zum Verstehen der Frage in der Lage waren, wurde die Untersuchung nicht durchgeführt. Die klinische Prüfperson konnte nach eigenem Ermessen Fragen durch angemessenere Formulierungen ersetzen. Sofern ein Kind während der Studie den 7. Geburtstag beschritt, sollte die C-SSRS in den folgenden Visiten eingesetzt werden.

A priori zur Auswertung vorgesehen waren Darstellungen der absoluten und prozentualen Antworthäufigkeiten pro Item.

- Erhebungszeitpunkte:
Studie 1: Zu Screeningvisite (Tag -42), Randomisierungsvisite (Tag -1), Visite 6 (Tag 14), Visite 8 (Tag 43), Visite 10 (Tag 71), Visite bei vorzeitigem Abbruch/Behandlungsende (Tag 99).
Studie 1504: Zu Screeningvisite (Tag -42), Randomisierungsvisite (Tag -1), Visite 6 (Tag 22), Visite 8 (Tag 50), Visite 10 (Tag 78), Visite bei vorzeitigem Abbruch/Behandlungsende (Tag 106).
- Auswertung:
Auf Basis der Sicherheitspopulation.

Bewertung

Die Operationalisierung ist mit Einschränkungen nachvollziehbar. Es ist nicht beschrieben, wer die C-SSRS administrierte. Da jedoch Modifikationen der Fragen durch das klinische Prüfpersonal beschrieben sind, ist eine Anwendung durch diese Gruppe naheliegend. Es wurde keine Rationale des pU für die Einstufung als Sicherheitsendpunkt identifiziert.

Patientenrelevanz

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

„Suizidalität“ und „selbstverletzendes Verhalten“ sind patientenrelevante Endpunkte. Entgegen der Zuordnung des pU zur Domäne Kategorie wird der Endpunkt jedoch als Morbiditätsendpunkt für die Nutzenbewertung eingestuft. Der pU lieferte keine Rationale für die Zuordnung zur Kategorie „Sicherheit“.

Validität

Validität und Reliabilität der C-SSRS wurden in drei multizentrischen Studien untersucht [25]: Jugendliche / Junge Erwachsene nach Suizidversuch (N = 124), Jugendliche / junge Erwachsene mit Depressionen (N = 312) und erwachsene Personen, die wegen psychischer Probleme eine Notaufnahme aufsuchten (N = 237). Die C-SSRS zeigt dabei gute divergente und konvergente Validität, interne Reliabilität und Veränderungssensitivität. Untersuchungen an Kindern wurden nicht identifiziert, sodass eine Übertragbarkeit für einen Großteil der vorliegenden Population unsicher ist.

Es erscheint fraglich, wie sachgerecht bzw. aussagekräftig eine Einschätzung von Selbstmordverhalten und -gedanken bei kognitiven Beeinträchtigungen der Patientin / des Patienten getroffen werden kann. Da der Endpunkt nur für Personen ab 7 Jahren und für jene Personen, die in der Lage waren die Fragen zu verstehen und zu beantworten, erhoben wurde, ist eine Selektion der eingeschlossenen Population durch das ärztliche Prüfpersonal vorgenommen worden.

Exekutive Funktion mittels BRIEF / BRIEF-P (Studien 1 und 1504)

Der Endpunkt „Exekutive Funktionen mittels BRIEF / BRIEF-P“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF)

Es handelt sich um ein Instrument zur Einschätzung exekutiver Funktionen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 18 Jahren. Exekutive Funktionen beziehen sich auf die Kontrolle von Kognition, Emotionen und Verhalten. Der BRIEF liegt in drei Versionen vor: für Eltern, Lehrer und zur Selbstbeurteilung (ab 11 Jahren). Er umfasst insgesamt 86 Fragen verteilt auf 8 Skalen („Hemmen“, „Umstellen“, „Emotionale Kontrolle“, „Initiative“, „Arbeitsgedächtnis“, „Planen/Strukturieren“, „Ordnen/Organisieren“, „Überprüfen“) und drei Indizes. Der „Verhaltensregulations-Index“ wird aus den Skalen „Hemmen“, „Umstellen“ und „Emotionale Kontrolle“ gebildet, der „Kognitive Regulations-Index“ aus den Skalen „Initiative“, „Arbeitsgedächtnis“, „Planen/Strukturieren“, „Ordnen/Organisieren“ und „Überprüfen“. Aus den beiden Indizes wird der „Exekutive Gesamtwert“ gebildet.

Der BRIEF wird eingesetzt, um Kinder und Jugendliche mit einem breiten Spektrum von angeborenen oder erworbenen neurologischen Konditionen in den Settings Zuhause und in der Schule zu untersuchen. Es steht ein Manual sowie eine Software zur Auswertung zur Verfügung. Das Manual wurde vom pU nicht vorgelegt.

Für die Analyse wird der T-Score durch Transformation der Rohwerte für jede Skala kalkuliert, um einen Vergleich mit einer Referenzgruppe zu ermöglichen. Ein höherer Wert indiziert schlechtere exekutive Funktionen. Als mittlerer Normwert wird ein T-Score von 50 (SD: 10) angegeben.

Behavior Rating Inventory of Executive Function – Preschool Version (BRIEF-P)

Es handelt sich um eine Version des Instruments, bei welchem Vorschulkinder im Alter von 2 Jahren bis 5 Jahren und 11 Monaten mittels Elternfragebogen erfasst werden. Im Unterschied zum BRIEF werden 63 Items in 5 Skalen erfasst („Hemmung“, „Umstellfähigkeit“, „Emotionale Kontrolle“, „Arbeitsgedächtnis“, „Planen/Organisieren“), aus denen die Indizes „Inhibitorische Selbstkontrolle“, „Flexibilität“ und „Metakognitive Entwicklung“ gebildet werden. Aus den fünf Skalen wird der „Exekutive Gesamtwert“ gebildet. Die Auswertung erfolgt analog zum BRIEF.

In Studie 1 findet sich eine erstmalige Erwähnung zum Einsatz von BRIEF-P im SAP, nicht hingegen in den Studienprotokollen der Studien 1501 und 1502. Demnach wurde BRIEF-P bei Kindern zwischen 2 und 4 Jahren, BRIEF bei Kindern und Jugendlichen zwischen 5 und 18 Jahren eingesetzt.

Für Studie 1504 findet sich hingegen bereits im Studienprotokoll die Angabe, dass das Alter zu Baseline (< 5 Jahre für BRIEF-P und \geq 5 Jahre für BRIEF) maßgeblich war.

Für Studie 1 war eine deskriptive Auswertung, für Studie 1504 zusätzlich ein Gruppenvergleich vorgesehen.

- Erhebungszeitpunkte:
Studie 1: Zu Randomisierungsvisite (Tag -1), Visite 8 (Tag 43), Visite bei vorzeitigem Abbruch/Behandlungsende (Tag 99).
Studie 1504: Zu Randomisierungsvisite (Tag -1), Visite 8 (Tag 50), Visite bei vorzeitigem Abbruch/Behandlungsende (Tag 106); laut Modul 4 erfolgte zudem eine weitere Erhebung zu Studienvisite 10 (Tag 78).
- Auswertung:
Auf Basis der Sicherheitspopulation.

Bewertung

Die Operationalisierung ist mit Einschränkungen nachvollziehbar. Aufgrund fehlender Angaben ist unklar, inwiefern BRIEF und BRIEF-P nach den Vorgaben des Manuals eingesetzt wurden. Der pU legt nicht dar, warum der Endpunkt als Sicherheitsendpunkt eingestuft wurde.

Hinsichtlich des Einsatzes von BRIEF und BRIEF-P ist unklar, warum der Einsatz des BRIEF-P nicht in den Studienprotokollen der Studien 1501 und 1502 beschrieben ist. Für Studie 1 fehlt eine Beschreibung, wie mit Kindern umgegangen wurde, die im Verlauf der Studie ihren 5. Geburtstag erleben.

Patientenrelevanz

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

Die Erhebung von exekutiven Funktionen mittels BRIEF / BRIEF-P wird als patientenrelevant erachtet. Entgegen der durch den pU vorgenommenen Zuordnung zur Kategorie „Sicherheit“ wird der Endpunkt jedoch als Morbiditätsendpunkt für die Nutzenbewertung eingestuft.

Validität

BRIEF

Das Instrument ist in mehreren Studien, u. a. bei Kindern mit ADHS, Autismus, Epilepsie und bei Frühgeborenen untersucht worden. Die interne Konsistenz der Eltern- bzw. Lehrerversion liegt bei 0,79 und 0,89 [8]. Die Retest-Reliabilität wird mit über 0,8 angegeben. Die Interrater-Reliabilität wird mit 0,3 (im Vergleich Lehrkräfte zu Eltern) angegeben [12]. Die klinische Validität wurde in Faktorenanalysen anhand verschiedener Störungsbilder an 374 Kindern untersucht [13]. Die Normwerte wurden aus Beurteilungen von rund 2.100 repräsentativ ausgewählten Lehrern und Eltern abgeleitet.

Die Konstruktvalidität wurde u. a. in einer Studie durch Korrelation des BRIEF mit bereits validierten Werten einer Reihe weiterer Instrumente zur Erfassung kognitiver und behavioraler Funktionen an

Kindern mit verschiedenen Erkrankungen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe gesunder Kinder untersucht [1].

Der BRIEF ist ein Verhaltensinventar, das ein Profil zu relevanten Verhaltensweisen liefert und einen Vergleich im Zeitverlauf ermöglicht. Das Instrument kann damit patientenrelevante Informationen liefern. Die psychometrischen Eigenschaften des BRIEF hinsichtlich Reliabilität und Validität erscheinen ausreichend. Angaben zur Änderungssensitivität konnten nicht identifiziert werden.

BRIEF-P

Die interne Konsistenz der Eltern- bzw. Erziehverson liegt bei 0,75 und 0,94 [5]. Die Interrater-Reliabilität wird mit 0,56 für den Gesamtwert angegeben. Alters- und geschlechtsgetrennte T-Werte und Prozentränge wurden für Kinder im Vorschulalter (N = 460) ermittelt.

Untersuchungen zur Validität liegen analog zum BRIEF durch Korrelation mit bereits validierten Werten einer Reihe weiterer Instrumente zur Erfassung kognitiver und behavioraler Funktionen an Kindern mit verschiedenen Erkrankungen vor [14].

Die psychometrischen Eigenschaften des BRIEF-P hinsichtlich Reliabilität und Validität erscheinen ausreichend. Angaben zur Änderungssensitivität konnten nicht identifiziert werden.

2.3.3 Lebensqualität

Lebensqualität mittels PedsQL (generischer Kern) (Studien 1 und 1504)

Der Endpunkt „Lebensqualität mittels PedsQL“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Das Instrument PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory; Version 4.0, generischer Kern) erfasst die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen. Es kamen in den Studien 1 und 1504 die altersgerechten Versionen für die Altersgruppen 2–4, 5–7, 8–12 und 13–18 Jahre zum Einsatz, wobei die Versionen zur Fremdeinschätzung durch die Eltern/Betreuungspersonen verwendet wurden. Der Bezugszeitraum beträgt einen Monat.

Der Fragebogen besteht aus den folgenden vier multidimensionalen Skalen:

- Physische Funktion (8 Items)
- Emotionale Funktion (5 Items)
- Soziale Funktion und (5 Items)
- Schulische Funktion (5 Items)

Die Items wurden auf eine 5-Punkte-Likert-Skala von 0 ($\hat{=}$ nie) bis 4 ($\hat{=}$ fast immer) beantwortet. Die Werte werden anschließend linear auf eine Skala von 0 bis 100 linear transformiert, wobei höhere Werte für eine bessere Lebensqualität stehen. Skalenwerte wurden nur berechnet, sofern mindestens 50 % der zugehörigen Items beantwortet wurden.

Die Auswertung findet in Form von drei zusammenfassenden Werten statt:

- Summenwert zur physischen Gesundheit ($\hat{=}$ Skala „Physische Funktion“)
- Summenwert zur psychosozialen Gesundheit ($\hat{=}$ Skalen „Emotionale Funktion“, „Soziale Funktion“ und „Schulische Funktion“)
- Gesamtwert ($\hat{=}$ Summe aller Items geteilt durch die Anzahl der Items)

- Erhebungszeitpunkte:
Studie 1: Zu Randomisierungsvisite (Tag -1), Visite 8 (Tag 43), Visite bei vorzeitigem Abbruch/Behandlungsende (Tag 99).
Studie 1504: Zu Randomisierungsvisite (Tag -1), Visite 8 (Tag 50), Visite bei vorzeitigem Abbruch/Behandlungsende (Tag 106); laut Modul 4 erfolgte zudem eine weitere Erhebung zu Studienvisite 10 (Tag 78).
- Auswertung:
 Auf Basis der ITT-Population.
 Die a priori geplanten Auswertungen umfassen deskriptive Darstellungen der Summenwerte und des Gesamtwerts sowie einen Gruppenvergleich der Veränderungen im Gesamtwert. In Modul 4 stellt der pU zusätzliche Post-hoc-Auswertungen der Skalen dar.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

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

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels PedsQL ist patientenrelevant.

Validität

Der PedsQL ist ein etabliertes Instrument und wurde in den 1990er Jahren als generisches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei pädiatrischen Populationen mit chronischen Erkrankungen entwickelt.

Der PedsQL ist ein modulares Konzept zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von gesunden Kindern und Jugendlichen und jenen mit akuten und chronischen Erkrankungen [21]. Das Instrument wurde an einer Population US-amerikanischer Kinder entwickelt und untersucht. Es bietet die Möglichkeit des Elternreports für 2- bis 18-Jährige und die des Selbstreports für Kinder und Jugendliche von 5 bis 18 Jahren. Die interne Konsistenz wurde an einer umfangreichen Stichprobe mit ca. 8.800 gesunden und ca. 850 chronisch kranken Kindern untersucht. Die Test-Retest-Reliabilität bei Kindern (7–12 Jahre) wird mit 0,86 angegeben. Die interne Validität wurde an einer Stichprobe mit ca. 5.500 Kindern (ca. 570 davon chronisch krank) untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass Kinder mit chronischen Erkrankungen konsistent eine niedrigere Lebensqualität berichten als gesunde Kinder.

Zur Änderungssensitivität liegen Untersuchungen bei Personen mit orthopädischen [20], rheumatischen [22] sowie neurologischen Erkrankungen (chronischer Kopfschmerz) [3] vor. Es zeigten sich bei Nachbeobachtungszeiten zwischen 70 Tagen und 7 Monaten bei Personen mit interventioneller Therapie statistisch signifikante Veränderungen des PedsQL-Gesamtwerts. In zwei Studien wurde die Effektstärke der Veränderung berechnet, welche mit 0,63–0,71 [3] bzw. 0,72–1,00 [20] als moderat bis hoch zu bewerten ist.

Zusammenfassend wird das Instrument als geeignet zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewertet. In der Nutzenbewertung werden lediglich die a priori geplanten Vergleiche des Gesamtwerts berücksichtigt.

Lebensqualität bei kindlicher Epilepsie mittels QOLCE (Studien 1 und 1504)

Der Endpunkt „Lebensqualität bei kindlicher Epilepsie mittels QOLCE“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Fragebogen Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE) ist in den Studien 1 und 1504 ein krankheitsspezifisches Instrument zur Einschätzung der Auswirkungen einer Epilepsie und deren Behandlung auf die Alltagsfunktionen bei Kindern ab 4 bis 18 Jahren.

Der Fragebogen besteht aus insgesamt 77 Items und wird von der Betreuungsperson bzw. den Eltern ausgefüllt. Zusammengefasst ergeben die Items 16 Subskalen und 7 Domänen:

- Körperliche Aktivitäten
 - Körperlichen Einschränkungen (10 Items)
 - Energie/Fatigue (2 Items)
- Wohlbefinden
 - Depression (4 Items)
 - Angst (6 Items)
 - Kontrolle/Hilflosigkeit (4 Items)
 - Selbstvertrauen (5 Items)
- Kognition
 - Aufmerksamkeit (5 Items)
 - Erinnerungsvermögen (6 Items)
 - Sprache (8 Items)
 - sonstige kognitive Fähigkeiten (3 Items)
- Soziale Aktivitäten
 - Interaktion (3 Items)
 - soziale Aktivitäten (3 Items)
 - Stigma (1 Item)
- Verhalten (15 Items)
- Allgemeine Gesundheit (generische Skala mit 1 Item)
- Lebensqualität (1 Item)

In der Studie 1501 kam die kognitive Domäne ausschließlich bei Kindern und Jugendlichen ab 5 Jahren zum Einsatz. Diese Einschränkung findet sich nicht in den Studienunterlagen der anderen Studien.

Die Items werden auf einer 5-Punkte-Skala bewertet und beziehen sich auf die vergangenen 4 Wochen: „sehr häufig“, „ziemlich oft“, „manchmal“, „fast nie“, „niemals“ (und „nicht zutreffend“). In Abhängigkeit vom jeweiligen Item konnten die Befragten aus unterschiedlichen Antwortoptionen wählen. Zur Auswertung erfolgte eine lineare Transformation der Items auf eine 100-Punkte-Skala, wobei höhere Werte der Einzelitems oder Skalen für eine bessere Funktionalität stehen. Als „nicht zutreffend“ beantwortete Items gelten für die Berechnung der Subskalen und Gesamtwerte des QOLCE entsprechend als fehlende Werte. Aus allen Items einer Subskala werden Summenwerte über die Mittelwerte gebildet. Der Gesamtwert der Lebensqualität bildet sich aus den berechneten Mittelwerten der Subskalen. Sofern < 50 % der Items innerhalb einer Subskala fehlen (einschließlich „nicht zutreffend“) wird der Mittelwert der beantworteten Items für die Bewertung der Subskala

herangezogen. Werden $\geq 50\%$ der Items innerhalb einer Subskala nicht beantwortet, erfolgt keine Auswertung der Subskala und sie wird nicht für die Gesamtbewertung berücksichtigt. Wenn weniger als 8 der 16 Subskalenwerte fehlten, wurde der Gesamtwert der Lebensqualität aus den Mittelwerten der vorliegenden Subskalenwerte gebildet. Sofern mehr als 8 Subskalenwerte fehlten, wurde kein Gesamtwert der Lebensqualität berechnet.

Die a priori geplanten Auswertungen umfassen deskriptive Darstellungen der Subskalenwerte und des Gesamtwerts sowie einen Gruppenvergleich der Veränderungen im Gesamtwert. Zusätzlich finden sich im Studienbericht nicht a priori geplante Gruppenvergleiche für die Subskalen.

- Erhebungszeitpunkte:
Studie 1: Zu Randomisierungsvisite (Tag -1), Visite 8 (Tag 43), Visite bei vorzeitigem Abbruch/Behandlungsende (Tag 99).
Studie 1504: Zu Randomisierungsvisite (Tag -1), Visite 8 (Tag 50), Visite bei vorzeitigem Abbruch/Behandlungsende (Tag 106).
- Auswertung:
Auf Basis der ITT-Population.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar. Unklar ist jedoch, inwiefern die kognitive Domäne in der Altersgruppe der 2- bis 4-Jährigen in Studie 1501 erhoben wurde.

Patientenrelevanz

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

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels QOLCE ist patientenrelevant.

Validität

In einer Querschnittsstudie mit 63 Eltern von Kindern mit refraktärer Epilepsie wurden die psychometrischen Gütekriterien des QOLCE untersucht [16].

Reliabilität und Validität des Fragebogens konnten nachgewiesen werden, wobei lediglich Informationen aus einer Studie an Kindern mit operativer Therapie identifiziert werden konnten. Die Subskalen sowie der Gesamtscore des QOLCE zeigten eine gute interne Konsistenz mit Werten im Cronbach's α zwischen 0,72 und 0,93 für die Subskalen und 0,93 für den Gesamtscore [4]. Eine weitere Untersuchung fokussierte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Personen mit unterschiedlichen Epilepsie-Syndromen. In allen Subskalen des QOLCE sowie im Gesamtscore zeigten sich signifikant niedrigere Werte bei den symptomatischen Syndromen im Vergleich zu den idiopathischen Syndromen [15]. Die Fähigkeit des Instruments, Veränderungen zu detektieren, wurde lediglich (longitudinal) an einer Kohorte von Kindern mit Epilepsie untersucht, die eine Epilepsie-Chirurgie erhielten. Kindern, die post-Intervention anfallsfrei waren, wurden signifikant höhere und damit verbesserte Werte für fast alle Subskalen sowie den Gesamtscore attestiert, verglichen mit Kindern, die weiterhin Anfälle erlitten [17].

Die Items des Fragebogens scheinen die Aspekte der Lebensqualität von Kindern mit Epilepsie gut abzubilden. Inwiefern sich hierbei Einschränkungen für Personen mit Dravet-Syndrom ergeben bzw. eine Vergleichbarkeit gegeben ist, kann abschließend nicht beurteilt werden.

Insgesamt wird der QOLCE als valide angesehen. Aufgrund des engen Betreuungsverhältnisses erscheint eine Fremdbeurteilung der Lebensqualität plausibel und adäquat. Da das Instrument für Kinder ab 4 Jahren entwickelt wurde, ist jedoch fraglich, ob der QOLCE auch bei jüngeren Studienteilnehmenden valide Ergebnisse liefern kann.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse (Studien 1, 1504 und 1503)

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) wurde definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das mit dem Gebrauch des Medikaments in Verbindung stand. Ein UE konnte jedes nachteilige und unerwünschte Symptom (z. B. auch ein abnormaler Laborbefund) oder jede Erkrankung sein, die zeitlich mit der Verwendung des Arzneimittels verbunden war, unabhängig davon, ob es mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stand oder nicht.

UE konnten umfassen:

- Exazerbationen bestehender Erkrankungen, d. h. Verschlechterungen in der Häufigkeit oder Schwere im Studienverlauf. In Bezug auf Anfälle wurden Exazerbationen definiert als Steigerungen in der Häufigkeit oder der Dauer im klinisch relevanten Maße über das individuelle Niveau (einschließlich Schwankungen) vor Studienbeginn hinaus oder das Auftreten neuer Anfallstypen. In Studie 1503 ist eine Verschlechterung von Ereignissen in ihrer Häufigkeit oder ihrer Schwere umfasst, die während der Teilnahme an Studie 1501, 1502 oder 1504 aufgetreten sind und als UE erfasst wurden.
- Klinische Ereignisse nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung und vor Verabreichung des Prüfprodukts.
- Begleiterkrankungen, die nach Verabreichung des Prüfprodukts auftraten.

Als UE explizit ausgeschlossen waren:

- Medizinische oder chirurgische Prozeduren (wobei die verursachende Erkrankung als UE erfasst wird).
- Situationen, in denen kein unerwartetes medizinisches Ereignis eintrat, z. B.:
 - Geplante Hospitalisierungen aufgrund vorbestehender Erkrankungen, die sich nicht verschlechterten.
 - Hospitalisierungen, die nicht aufgrund von UE stattfanden (z. B. kosmetische Verfahren).
 - Hospitalisierungen für diagnostische Verfahren, die kürzer als 24 Stunden dauerten, oder für normale Abläufe (z. B. Chemotherapie).

Bei Laborparametern wurden Veränderungen gegenüber Baseline-Werten, sofern sie durch die klinische Prüfperson als klinisch signifikant eingeschätzt wurden, oder Messwerte außerhalb des Normbereichs als UE erfasst.

Studienteilnehmende wurden bei allen Visiten nach neu aufgetretenen und weiterbestehenden UE seit der letzten Visite gefragt. Die Erhebungen wurden, mit Ausnahme von Studie 1503 (Version 19.0), gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.1. durchgeführt.

In den Studien 1 und 1504 wurden alle UE ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 14 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation oder bis zur letzten

Studienvisite / Visite bei vorzeitigem Abbruch (je nachdem, was zuletzt eintrat) aufgezeichnet. Studienteilnehmende, die in die Extensionsstudie 1503 übergangen, wurden in dieser Studie weiterbeobachtet. Sofern Personen während der Studie Anzeichen einer Valvulopathie oder pulmonalen Hypertension in der Echokardiographie zeigten, war in den Studien 1501 und 1502 eine Nachbeobachtung für mindestens 6 Monate vorgesehen. Im SAP der Studie 1 bezieht sich diese Nachbeobachtung hingegen auf alle Personen, die während der Studie ein UE von besonderem Interesse erlitten.

In den SAP der Studien 1 und 1504 findet sich die Angabe, dass UE unter Behandlung getrennt von UE vor der ersten Dosierung ausgewertet werden.

In Studie 1503 wurden alle UE aufgezeichnet, die ab Studienvisite 1 bis zu 15 Tage nach Einnahme der letzten Prüfmedikation oder bis zur letzten Studienvisite (je nachdem, was zuletzt eintrat) aufgetreten sind. Sämtliche UE, die nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung aber noch vor Studienvisite 1 auftraten, wurden in den Studien 1 und 1504 als UE erfasst. Insofern bei Teilnehmenden in Studie 1503, gemäß Befunddokumentation in der Echokardiographie, Anzeichen einer Valvulopathie oder einer pulmonalen Hypertonie vorlagen, war eine Nachbeobachtung über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten ab der letzten Dosis der Prüfmedikation vorgesehen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Ein SUE ist ein UE, das folgende Auswirkungen hatte:

- Tod,
- Lebensgefahr,
- stationärer Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des bestehenden Krankenhausaufenthalts (Krankenhausaufenthalt über mindestens 24 Stunden),
- anhaltende oder erhebliche Unfähigkeit oder Beeinträchtigung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuführen,
- eine angeborene Anomalie/Geburtsstörung.

Medizinische Ereignisse, die nicht die genannten Auswirkungen hatten, konnten zudem als schwerwiegend angesehen werden, wenn sie die/den Studienteilnehmende/n gefährdeten oder einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erforderten, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern.

Schweregrad von UE

Der Schweregrad von UE wurde von der klinischen Prüfperson in den folgenden Kategorien bewertet:

- Mild: Jedes UE, das üblicherweise vorübergehend ist und nur eine Therapie oder eine therapeutische Intervention in geringem Ausmaß erfordert. Das Ereignis beeinträchtigt üblicherweise nicht die normalen Aktivitäten des täglichen Lebens.
- Moderat: Jedes UE, das üblicherweise mit einer zusätzlichen therapeutischen Intervention gelindert werden kann. Das Ereignis beeinträchtigt die normalen Aktivitäten des täglichen Lebens und führt zu Unannehmlichkeiten, stellt aber kein signifikantes oder permanentes Risiko für einen Schaden dar.
- Schwer: Jedes UE, das die Durchführbarkeit der normalen Aktivitäten des täglichen Lebens behindert, sich signifikant auf den klinischen Zustand auswirkt oder eine intensive therapeutische Intervention benötigt.

UE von besonderem Interesse

In den Studienprotokollen der Studien 1501 und 1503 und den SAP der Studien 1 und 1503 vordefinierte Ereignisse von besonderem Interesse waren wie folgt:

- Kardiovaskulär/Respiratorisch:
 - Brustschmerzen
 - Kurzatmigkeit
 - Anhaltender Husten länger als 4 Wochen und ohne identifiziertes Pathogen
 - Erhöhung des Blutdrucks um > 30 % gegenüber dem Screeningwert oder ein systolischer Wert von ≥ 140 mmHg
 - Erweiterung der Jugularvenen
 - Neu auftretendes Herzgeräusch
 - Lungenrasseln
 - Tachykardie
 - Anzeichen für rechtsventrikuläre Insuffizienz
 - Anzeichen in der Echokardiographie für potentielle Valvulopathie
 - Anzeichen in der Echokardiographie für pulmonale Hypertension
- Metabolisch/Endokrin:
 - ≥ 2 -fach erhöhter Prolaktinspiegel gegenüber ULN (obere Grenze des Normalbereichs)
 - Galaktorrhöe
 - Gynäkomastie
 - ≥ 2 -fach erhöhter Nüchternblutzucker gegenüber ULN
 - Hypoglykämie
- Neuropsychiatrisch:
 - Serotonin-Syndrom (Vorliegen von mindestens 3 der folgenden Symptome: Erregung, Unruhe, Verwirrung, erhöhte Herzfrequenz und erhöhter Blutdruck, erweiterte Pupillen, Muskelzuckungen, Muskelsteifigkeit, Hyperhidrose, Durchfall, Kopfschmerzen, Zittern, Übelkeit und Erbrechen)
 - Halluzinationen
 - Psychose
 - Euphorie
 - Stimmungsstörungen: Depression und Angststörung
 - Suizidale Gedanken, Absichten oder Handlungen
- Urogenital:
 - Priapismus

In den Studienprotokollen der Studien 1502 und 1504 waren hingegen lediglich die Kategorien „Metabolisch/Endokrin“ mit „ ≥ 2 -fach erhöhter Prolaktinspiegel gegenüber ULN“ und „Hypoglykämie“ sowie „Neuropsychiatrisch“ mit „Suizidale Gedanken, Absichten oder Handlungen“ als Ereignisse mit besonderem Interesse aufgeführt. Dies entspricht den Beschreibungen in Modul 4 für die Studie 1504. Im SAP der Studie 1504 ist wiederum „Hypoglykämie“ nicht als UE von besonderem Interesse gelistet.

- Erhebungszeitpunkte:
Zu jeder Studienvsiste.
- Auswertung:
Auf Basis der Sicherheitspopulation.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist weitestgehend nachvollziehbar. Die unterschiedlichen Definitionen der UE von besonderem Interesse können jedoch nicht nachvollzogen werden und erscheinen besonders innerhalb Studie 1 problematisch.

Patientenrelevanz

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

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ werden in die Bewertung des Zusatznutzens von Fenfluramin eingeschlossen. Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

Validität

In den Studien werden UE ab Unterzeichnung der Einverständniserklärung erfasst, jedoch erst ab der ersten Dosis der jeweiligen Studienmedikation ausgewertet. Es ist unklar, wieso UE erhoben, jedoch nicht ausgewertet werden. Der Endpunkt wird dennoch als valide bewertet.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich für Studie 1 in Tabelle 11, für Studie 1504 in Tabelle 12 und für Studie 1503 in Tabelle 13.

Tabelle 11: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie 1

Studienphase Endpunkt	Baselinephase			Titrations- und Erhaltungsphase								EOS/ET ¹⁾	Post-V	Follow-up
	SCR	2	RV	T				E						
	1		3	4, 5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Visite	1		3		4, 5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Tag	-42 bis -41	-21	-1	1	4, 8	15	29	43	57	71	85	99	113	197–281
Gesamtmortalität	----- x -----													
Epileptische Anfälle	----- x -----													
	D	R	C/R/D		R	C/R/D	R	C/R/D	R	C/R/D	R	C/R/D ²⁾	C/R	
Status epilepticus ³⁾	----- x -----													
	D	R	C/R/D		R	C/R/D	R	C/R/D	R	C/R/D	R	C/R/D ²⁾	C/R	
Epilepsie-bedingte Hospitalisierungen ³⁾	----- x -----													
Klinischer Gesamteindruck mittels CGI-I						x		x		x		x		
Suizidales Verhalten und Absichten mittels C-SSRS	x		x			x		x		x		x		
Exekutive Funktion mittels BRIEF / BRIEF-P			x					x				x		
Lebensqualität mittels PedsQL			x					x				x		
Lebensqualität bei kindlicher Epilepsie mittels QOLCE			x					x				x		
Unerwünschte Ereignisse	----- x -----													
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	----- x -----													x ⁴⁾

¹⁾ Testpersonen, die die Studien entweder vorzeitig abgebrochen haben oder diese beendet haben und nicht an Studie 1503 teilnehmen, durchlaufen eine 2-wöchige Auswaschphase.

²⁾ Das Anfall-Tagebuch wurde an Studienvisite 12 nur an die Testpersonen zurückgegeben, die nach der Erhaltungsphase eine 2-wöchige Auswasch- oder Titrationsphase durchlaufen.

³⁾ Der Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

⁴⁾ Zu Studienvisite 14 wurden nur unerwünschte Ereignisse kardiovaskulärer Ursache erfasst.

Abkürzungen: BRIEF: Behavior Rating Inventory of Executive Function; C: Collect; CGI-I: Clinical Global Impression scale – Improvement; C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; D: Dispense; E: Erhaltungsphase; EOS: Studienende; ET: Vorzeitiger Studienabbruch; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; Post-V: Visite nach Auswasch-/Titrationsphase; QOLCE: Quality of Life in Childhood Epilepsy; R: Review; RV: Randomisierungsvisite; SCR: Screeningvisite; T: Titrationsphase.

Tabelle 12: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie 1504

Studienphase Endpunkt	Baselinephase			Titrations- und Erhaltungsphase									EOS/ ET ¹⁾	Post-V	Follow-up
	SCR		RV	T			E								
	Visite	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14, 15
Tag	-42 bis -41	-21	-1	1	8	15	22	36	50	64	78	92	106	120	3–6, 24 Monate nach letzter Dosis ²⁾
Gesamtmortalität	x	----- x -----													
Epileptische Anfälle		----- x -----													
	D	R	C/R/D		R		C/R/D	R	C/R/D	R	C/R/D	R	C/R/D ³⁾	C/R	
Status epilepticus ⁴⁾		----- x -----													
	D	R	C/R/D		R		C/R/D	R	C/R/D	R	C/R/D	R	C/R/D ⁵⁾	C/R	
Epilepsie-bedingte Hospitalisierungen ⁴⁾⁵⁾	x		x			x		x		x		x	x		
Klinischer Gesamteindruck mittels CGI-I						x	x		x		x		x		
Suizidales Verhalten und Absichten mittels C-SSRS	x		x				x		x		x		x		
Exekutive Funktion mittels BRIEF / BRIEF-P			x						x				x		
Lebensqualität mittels PedsQL			x						x				x		
Lebensqualität bei kindlicher Epilepsie mittels QOLCE			x						x				x		
Unerwünschte Ereignisse	x	----- x -----													
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	x	----- x -----												x ⁶⁾	

¹⁾ Testpersonen, die die Studien entweder vorzeitig abgebrochen haben oder diese beendet haben und nicht an Studie 1503 teilnehmen, durchlaufen eine 2-wöchige Auswaschphase.

²⁾ Laut Studienprotokoll Amendment 1.1 (Version 3) war eine bis zu 6-monatige Nachbeobachtungsphase geplant. Im Studienbericht wird eine 24-monatige Nachbeobachtungsphase berichtet.

³⁾ Das Anfall-Tagebuch wurde an Studienvisite 12 nur an die Testpersonen zurückgegeben, die nach der Erhaltungsphase eine 2-wöchige Auswasch- oder Titrationsphase durchlaufen.

⁴⁾ Der Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

⁵⁾ Der Endpunkt wurde zusätzlich als Endpunkt der Kategorie Sicherheit zu jeder Studienvisite erfasst.

⁶⁾ Zu den Studienvisiten 14 und 15 wurden nur unerwünschte Ereignisse kardiovaskulärer Ursache erfasst.

Abkürzungen: BRIEF: Behavior Rating Inventory of Executive Function; C: Collect; CGI-I: Clinical Global Impression scale – Improvement; C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; D: Dispense; E: Erhaltungsphase; EOS: Studienende; ET: Vorzeitiger Studienabbruch; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; Post-V: Visite nach Auswasch-/Titrationsphase; QOLCE: Quality of Life in Childhood Epilepsy; R: Review; RV: Randomisierungsvisite; SCR: Screeningvisite; T: Titrationsphase.

Nutzenbewertung für Orphan Drugs

Fenfluramin (Fintepla[®])

Tabelle 13: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte der Studie 1503

Studienphase Endpunkt	Behandlungsphase			EOS/ET	Post-V	Follow-up
	1	2	3–11 (Monate 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18 und 21) ¹⁾			
Visite	1	2	3–11 (Monate 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18 und 21) ¹⁾	12 (Monat 24)	13	14, 15
Tag	1	15	30, 60, 90, 180, 270, 365, 455, 545, 635	730	744	3, 6 Monate nach letzter Dosis
Unerwünschte Ereignisse	x	----- x -----				
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	x	----- x -----				x ²⁾

¹⁾ Studienvisiten 3–11 wurden bei Testpersonen aus Studie ZX008-1504 in den Monaten 1, 2, 3, 6 und 9 durchgeführt.

²⁾ Zu den Studienvisiten 14 und 15 wurden nur unerwünschte Ereignisse kardiovaskulärer Ursache erfasst.

Abkürzungen: EOS: Studienende; ET: Vorzeitiger Studienabbruch; Post-V: Studienvisite 2 Wochen nach Studienende oder einem vorzeitigen Studienabbruch.

2.4 Statistische Methoden

In den Studien 1 und 1504 wurde die Überlegenheit von Fenfluramin gegenüber Placebo im Parallelgruppendesign getestet. Für diese Studien ist jeweils nicht das Datum des Datenbankschlusses berichtet. Daher ist unklar, ob die finalen SAP-Versionen (Studie 1: 19.09.2017; Studie 1504: 25.06.2018) nach diesem Datum finalisiert wurden.

Analysepopulationen

Es wurden die in Tabelle 14 dargestellten, relevanten Analysepopulationen bestimmt. Die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte wurden in der Population modified Intent-to-treat (mITT), die der Sicherheitsendpunkte in der Sicherheitspopulation geplant.

Tabelle 14: Relevante Analysepopulationen

Population	Definition
mITT	Alle randomisierten Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis Fenfluramin oder Placebo erhalten haben und für die Einträge im Anfall-Tagebuch über mindestens 1 Woche vorliegen. Die Studienteilnehmenden werden entsprechend der Behandlungsgruppe analysiert, zu der sie randomisiert wurden.
Sicherheit	Alle randomisierten Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis Fenfluramin oder Placebo erhalten haben. Die Studienteilnehmenden werden entsprechend der Behandlungsgruppe analysiert, zu der sie randomisiert wurden.

Abkürzungen: mITT: modified Intention-to-Treat.

Statistische Analysen

Statistische Tests wurden zweiseitig zum Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ durchgeführt. Es werden 95%-Konfidenzintervalle (KI) dargestellt.

Der primäre Endpunkt, der Gruppenunterschied zwischen Interventions- und Kontrollarm in der mittleren Veränderung in der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle pro 28 Tage von Baseline zur Titrations- und Erhaltungsphase, wurde mittels ANCOVA (Analysis of Covariance) analysiert mit

Behandlungsgruppe und Altersgruppe (< 6 vs. ≥ 6 Jahre) als Faktoren, der logarithmierten konvulsiven Anfallshäufigkeit zu Baseline normiert auf 28 Tage als Kovariate und der logarithmierten konvulsiven Anfallshäufigkeit in der Titrations- und Behandlungsphase normiert auf 28 Tage als abhängige Variable.

Es wurden die folgenden Hypothesen formuliert:

$$H_0: \mu_{\text{Fenfluramin}} - \mu_{\text{Placebo}} = 0$$

$$H_A: \mu_{\text{Fenfluramin}} - \mu_{\text{Placebo}} \neq 0$$

wobei μ den logarithmierten Mittelwert der jeweiligen Gruppe repräsentiert.

Zudem war eine nicht-parametrische ANCOVA als zusätzliche Auswertung vorgesehen, sollte die Annahme der Normalverteilung nicht erfüllt sein. In dem Fall wurden Ränge der konvulsiven Anfallshäufigkeit zu Baseline als Kovariate und Ränge der konvulsiven Anfallshäufigkeit in der Titrations- und Behandlungsphase als abhängige Variable gesetzt.

Die Auswertungen der nicht-konvulsiven Anfälle und aller Anfälle wurden analog zur primären Analyse geplant, wobei die entsprechende Anfallshäufigkeit zu Baseline als Kovariate und entsprechende Anfallshäufigkeiten in der Titrations- und Behandlungsphase als abhängige Variablen gewählt wurden. Für die Auswertung aller Anfälle liefert der pU mit Modul 4 zudem eine Post-hoc-Auswertung mittels eines linearen Modells mit Messwiederholungen.

Der Vergleich der Anteile der Personen, die eine Reduktion ≥ 25, ≥ 50, ≥ 75 und 100 % in der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle im Vergleich zu Baseline erreichten, wurde mittels logistischer Regression ausgewertet. Das Modell enthielt die Faktoren Behandlungsgruppe und Altersgruppe (< 6 vs. ≥ 6 Jahre). Im Vergleich zu den Studienprotokollen der Studien 1501 und 1502 wurde im SAP der Studie 1 die Response um ≥ 40 durch ≥ 25 % ersetzt.

Der Vergleich der Anzahl an epilepsie-bedingten Hospitalisierungen und der Personen mit Verbesserungen im CGI-I gegenüber Personen ohne Verbesserungen wurde mithilfe des Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Tests unter Berücksichtigung der Altersgruppe geplant. Unterschiede in den Status-epilepticus-Ereignissen sollten mittels exaktem Test nach Fischer ausgewertet werden. In den Studienberichten wurden die Auswertungen der epilepsie-bedingten Hospitalisierungen hingegen mittels exaktem Test nach Fischer und die der Status-epilepticus-Ereignisse mittels CMH-Test durchgeführt.

In Modul 4 stellte der pU nicht-stratifizierte Relative Risiken (RR) für dichotome Auswertungen dar.

Für die Auswertungen von Gruppenunterschieden in den Veränderungen im QOLCE und PedsQL waren im SAP Wilcoxon-Rangsummentests vorgesehen. Die Auswertung der Sicherheitsergebnisse einschließlich BRIEF/BRIEF-P war für alle Studien deskriptiv geplant. Für die Auswertungen des PedsQL und BRIEF/BRIEF-P liefert der pU Post-hoc-Analysen mit linearem Modell mit Messwiederholungen.

Imputationsregeln

Es wurden keine Imputationen geplant. Der Umgang mit fehlenden Werten im Anfall-Tagebuch ist in Kapitel 2.3.2 dargelegt.

Subgruppenanalysen

Für die Studien 1 und 1504 war für ausgewählte Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte das Subgruppenmerkmal Alter (< 6 vs. ≥ 6 Jahre) bestimmt. Da keine Kriterien identifiziert wurden, anhand derer die Auswahl der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte getroffen wurde, bleibt die Selektion unklar.

In Modul 4 liefert der pU Ergebnisse von Interaktionstests, jedoch ausschließlich für den Endpunkt „Gesamtmortalität“. Da jedoch keine Todesfälle in den Studien 1 und 1504 auftraten (siehe Kapitel 3.2), ist unklar, auf welchen Endpunkt sich die Ergebnisse tatsächlich beziehen. Auch die Bezeichnung „Effektmodifikator-a“ bis „Effektmodifikator-d“ ist nicht nachvollziehbar.

Meta-Analyse

In Modul 4 führt der pU die Ergebnisse der Studien 1 und 1504 in einer Meta-Analyse post hoc zusammen. Dabei wurden, gemäß Angaben in Modul 4 des Dossiers, Meta-Analysen unter Annahme eines Modells mit festen Effekten mit der inversen Varianzmethode durchgeführt. Der pU verwendete dafür „Review Manager (RevMan) Version 5.4 der Cochrane Collaboration mit den von Deeks und Higgins beschriebenen Algorithmen“ [6,25].

Die Heterogenität wurde mit Hilfe von Cochran's Q bewertet und der p-Wert zum Signifikanzniveau 0,05 interpretiert. Entsprechend wurden Meta-Analysen mit einem Heterogenitäts-p-Wert > 0,05 für die weitere Analyse als verwendbar betrachtet. Lieferte der Heterogenitätstest einen p-Wert ≤ 0,05, wurde dies hingegen als Hinweis auf das Vorliegen von Heterogenität interpretiert und die Validität der gepoolten Effekte als nicht mehr gegeben angesehen.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 15: Verzerrungspotential der Studien 1 und 1504

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient/Patientin	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
1	Unklar ¹⁾²⁾³⁾	Ja ⁴⁾	Ja	Ja	Nein	Ja ⁵⁾⁶⁾	Unklar
1504	Unklar ¹⁾²⁾³⁾	Ja ⁴⁾	Ja	Ja	Nein	Nein ⁵⁾	Unklar

¹⁾ Es findet sich lediglich in Modul 4 die Aussage, dass die Randomisierung zentralisiert erfolgte. Es wurden keine weiteren Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz identifiziert.

²⁾ Stratifizierte Randomisierung für Alter (< 6 vs. ≥ 6 Jahre).

³⁾ Es wurden Imbalancen im Auftreten von epileptischen Anfällen zu Baseline festgestellt (siehe Tabelle 21). Die Imbalancen sind heterogen hinsichtlich konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle.

⁴⁾ Mittels Interactive Web Response System.

⁵⁾ Es wurden zahlreiche länderspezifische Protokollamendments für die Studien 1502 und 1504 erstellt (siehe Kapitel 2.2). Die länderspezifische Umsetzung erschwert die Nachvollziehbarkeit der Änderungen.

⁶⁾ Die Zusammenlegung der Studien 1501 und 1502 war nicht a priori geplant und wurde aufgrund der langsamen Rekrutierung durchgeführt. Laut EPAR [9] wurde eine Reihe von Verstößen bei der Studiendurchführung festgestellt. Es wurde daher eine GCP-Inspektion beantragt und mehrere, auch kritische, Abweichungen festgestellt. Die EMA forderte Sensitivitätsanalysen, welche jedoch nicht mit dem Dossier eingereicht wurden. Der Einfluss der Verstöße gegen die Studiendurchführung auf die Ergebnisse wurde für die in der Nutzenbewertung dargestellten Studienarme als gering eingestuft.

Abkürzungen: EMA: European Medicines Agency; EPAR: European Public Assessment Report; GCP: Good Clinical Practice.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für die Studien 1 und 1504 als unklar eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte der Studien 1 und 1504 wird in Tabelle 16 dargestellt. Die Bewertung der Erhebungen mittels C-SSRS und QOLCE wurde aufgrund niedriger Rücklaufquoten nicht durchgeführt (siehe Kapitel 3.3 und 3.4).

Für die ergänzend dargestellte Extensionsstudie 1503 wird aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns das Verzerrungspotential auf Studienebene und der Sicherheitsendpunkte als hoch bewertet. Wirksamkeitsendpunkte werden nicht berichtet.

Tabelle 16: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studien 1 und 1504

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Mortalität	Ja	Ja	Nein	Nein	Unklar
Epileptische Anfälle¹⁾					
Konvulsive Anfälle	Ja	Ja ¹⁾	Unklar ²⁾	Ja ³⁾⁴⁾⁵⁾	Unklar
Nicht-konvulsive Anfälle	Ja	Nein ⁶⁾	Unklar ²⁾	Ja ³⁾⁴⁾⁵⁾	Hoch
Konvulsive und nicht-konvulsive Anfälle	Ja	Ja ¹⁾⁷⁾	Unklar ²⁾	Ja ³⁾⁴⁾⁵⁾⁸⁾	Unklar
Dauer von Anfällen ⁸⁾	Ja	Ja ¹⁾	Unklar ²⁾	Ja ³⁾⁴⁾⁵⁾	Unklar
Epilepsie-bedingte Hospitalisierungen¹⁰⁾	Ja	Ja	Unklar ²⁾	Ja ³⁾¹¹⁾	Unklar
Klinischer Gesamteindruck mittels CGI-I	Ja	Ja ¹²⁾	Unklar ²⁾	Ja ³⁾	Unklar
Exekutive Funktion mittels BRIEF / BRIEF-P	Ja	Nein ¹³⁾¹⁴⁾	Unklar ²⁾	Ja ³⁾¹⁵⁾	Hoch
Lebensqualität mittels PedsQL (generischer Kern)	Ja	Nein ¹⁶⁾	Unklar ²⁾	Ja ³⁾	Hoch
Unerwünschte Ereignisse	Ja	Ja	Nein	Ja ¹⁷⁾	Unklar

¹⁾ Es finden sich keine Angaben, wie häufig die Regeln zum Umgang mit fehlenden Werten (siehe Kapitel 2.3.2) umgesetzt wurden.

²⁾ Für die Studien 1 und 1504 ist jeweils nicht das Datum des Datenbankschlusses berichtet. Daher ist unklar, ob die jeweiligen SAP-Endversionen (Studie 1 vom 19.09.2017; Studie 1504 vom 25.06.2018) nach Datenbankschluss finalisiert wurden.

³⁾ Es liegen keine Informationen zu Modifikationen der Basistherapie vor.

⁴⁾ Aufgrund der gewählten Operationalisierung konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle ist unklar, ob die folgenden Anfallstypen in den dargestellten Analysen enthalten sind: Atonisch, infantile Spasmen (wenn unter 3 Jahre alt), epileptische Krämpfe (wenn 3 Jahre und älter).

⁵⁾ Laut statistischem Review der FDA [18] wurden Daten für diesen Wirksamkeitsendpunkt retrospektiv erhoben. Es wurden keine Beschreibungen einer retrospektiven Datenerhebung von Anfällen während der Titrations- und Erhaltungsphase in den Studienunterlagen identifiziert.

⁶⁾ Für die Analyse nicht-konvulsiver Anfälle wurde nur ein Teil der ITT-Population berücksichtigt, d. h. diejenigen Personen, für die mindestens ein nicht-konvulsiver Anfall berichtet wurde. Personen, die zu Baseline keinen nicht-konvulsiven Anfall aufwiesen, während der Studie jedoch einen entsprechenden Anfall erlitten, wurden nicht berücksichtigt.

⁷⁾ Es wird davon ausgegangen, dass für Personen, die keine nicht-konvulsiven in der Baselinephase erlitten, diese Anfälle dennoch in der Behandlungsphase erhoben wurden und die Daten in dieser Auswertung berücksichtigt wurden.

- ⁸⁾ Im Studienbericht der Studie 1504 findet sich die Aussage, dass bei Durchführung der a priori geplanten Analyse ein hohes Maß an Heteroskedastizität in den Residuen festgestellt wurde. Im Studienbericht wird der p-Wert einer alternativen Auswertung berichtet. Die Analyse selbst ist in den statistischen Outputs nicht enthalten.
- ⁹⁾ Status epilepticus wird in diesem Endpunkt ergänzend zur Dauer der Anfälle berichtet.
- ¹⁰⁾ Ergänzend dargestellt.
- ¹¹⁾ A priori vorgesehen war ein stratifizierter CMH-Test, jedoch wurde im Studienbericht der exakte Test nach Fischer verwendet. Dies wird in Studie 1 mit der geringen Anzahl an Ereignissen begründet.
- ¹²⁾ Die Analysepopulationen umfassen nicht alle randomisierten Studienteilnehmenden. Angaben zu Gründen für die fehlenden Werte wurde nicht identifiziert. Die Daten deuten darauf hin, dass eine Berücksichtigung fehlender Werte nicht zu einer Änderung der Ergebnisse geführt hätte.
- ¹³⁾ BRIEF-P wurde in die Altersgruppe < 5 Jahre, BRIEF in der Altersgruppe ≥ 5 Jahre eingesetzt. Dies entspricht nicht den randomisierten Studienarmen mit dem Stratifizierungsfaktor < 6 / ≥ 6 Jahre. Es erfolgte keine Darstellung der Populationscharakteristika für die ITT-Population des BRIEF-P und BRIEF. Daher ist unklar, inwiefern es sich um vollumfänglich vergleichbare Populationen in den Studienarmen handelt.
- ¹⁴⁾ Die Rücklaufquoten liegen für Visite 8 teilweise < 70 %. Zwischen den Studienarmen zeigen sich Unterschiede zwischen 16–19 % in den Rücklaufquoten. Angaben zu Gründen für fehlende Werte wurden nicht identifiziert.
- ¹⁵⁾ Post hoc ausgewertet.
- ¹⁶⁾ Die Analysepopulationen umfassen nicht alle randomisierten Studienteilnehmenden. Angaben zu Gründen für die fehlenden Werte wurde nicht identifiziert. Die Anteile liegen besonders für Studie 1504 mit 30/43 (69,8 %) im Placeboarm und 36/44 (81,8 %) im Verumarm sowohl hinsichtlich der niedrigen Rücklaufquote im Placeboarm als auch hinsichtlich des Unterschieds zwischen den Studienarmen im grenzwertigen Bereich.
- ¹⁷⁾ Es werden nicht für alle a priori definierten UE von besonderem Interesse Ergebnisse berichtet (vgl. Kapitel 2.3.4 und 3.5).

Abkürzungen: BRIEF(-P): Behavior Rating Inventory of Executive Function (– Preschool Version); CGI-I: Clinical Global Impression scale – Improvement; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; FDA: U. S. Food and Drug Administration; ITT: Intention-to-Treat; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SAP: Statistischer Analysplan; UE: Unerwünschtes Ereignis.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Insgesamt wurden 173 Personen auf ihre Eignung für die Teilnahme an Studie 1 untersucht. Von diesen wurden 119 Personen im Verhältnis 1:1:1 auf die Studienbehandlung (Placebo, Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag, Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag) randomisiert. Auf die in der Nutzenbewertung relevanten Studienarme wurden jeweils 40 Personen zufällig aufgeteilt, die sowohl die mITT- als auch die Sicherheitspopulation bilden (siehe Tabelle 17). Insgesamt 110 Personen (92,4 %) schlossen die Studie ab (37 Personen (92,5 %) Placebo, 34 Personen (85,0 %) Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag). Laut Fließtext des Studienberichts gingen alle Studienteilnehmenden, die Studie 1 beendeten, in die Extensionsstudie 1503 über. Darüber hinaus findet sich die Angabe, dass auch 3 Personen mit vorzeitigem Abbruch (1 Person Placebo, 2 Personen Fenfluramin) in die Extensionsstudie übergingen. Eine tabellarische Übersicht liegt nicht vor.

Für Studie 1504 wurden 115 Personen hinsichtlich der Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Davon wurden 87 Personen (75,7 %) im Verhältnis 1:1 zur Studienbehandlung randomisiert (Placebo: 44 Personen; Fenfluramin: 43 Personen). Insgesamt 77 Personen (88,5 %) schlossen die Studie ab: 41 Personen (93,2 %) in der Placebo-Gruppe und 36 Probanden (83,7 %) in der Fenfluramin-Gruppe. Im Fließtext des Studienberichts findet sich auch hier die Aussage, dass alle Studienteilnehmenden in die Extensionsstudie übergingen.

Tabelle 17: Allgemeine Angaben zum Patientenfluss in den Studien 1 und 1504

Allgemeine Angaben	Studie 1		Studie 1504	
	Fenfluramin	Placebo	Fenfluramin	Placebo
Randomisierte Patientinnen und Patienten, n (%)	40 (100)	40 (100)	43 (100)	44 (100)
mITT-Population ¹⁾ , n (%)	40 (100)	40 (100)	43 (100)	44 (100)
Sicherheitspopulation ¹⁾ , n (%)	40 (100)	40 (100)	43 (100)	44 (100)
Studie beendet, n (%)	34 (85,0)	37 (92,5)	36 (83,7)	41 (93,2)
Übergang in Extensionsstudie, n (%)	k. A. ²⁾	k. A. ²⁾	k. A. ³⁾	k. A. ³⁾
<i>Abbruch der Studie, n (%)</i>				
Aufgrund von UE	5 (12,5)	0	2 (4,7)	1 (2,3)
Fehlende Wirksamkeit	0	1 (2,5)	1 (2,3)	0
Entscheidung der Testperson	1 (2,5)	2 (5,0)	1 (2,3)	0
Entscheidung/der Ärztin / des Arztes	0	0	1 (2,3)	0
Befunde im ECHO	0	0	1 (2,3)	0
Testperson mit Genehmigung des Sponsors vorzeitig in Studie 1503 aufgenommen	0	0	0	1 (2,3)
Unkontrollierte Anfälle	0	0	0	1 (2,3)
Vorgezogene Visite 12 aufgrund Verschlechterung in den Anfällen und vorzeitiger Übergang in Studie 1503 mit Genehmigung des medizinischen Monitors und Sponsors	0	0	1 (2,3)	0
<i>Abbruch nach Studienphasen, n (%)</i>				
Titrationphase	0	1 (2,5)	1 (2,3)	0
Erhaltungsphase	6 (15,0)	2 (5,0)	6 (14,0)	3 (6,8)
Mediane Behandlungsdauer, Tage (min; max)	111,0 (22; 145 ⁴⁾)	111,0 (12; 131 ⁴⁾)	120,0 (21; 142 ⁵⁾)	120,0 (64; 140 ⁵⁾)
Mediane Beobachtungsdauer Tage (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

- ¹⁾ Alle randomisierten Personen erfüllten die Bedingungen der mITT- und Sicherheitspopulation (siehe Tabelle 14), sodass die Populationen der ITT-Population entsprechen.
- ²⁾ Laut Fließtext des Studienberichts gingen alle Studienteilnehmenden, die Studie 1 beendeten, in die Extensionsstudie 1503 über. Darüber hinaus findet sich die Angabe, dass auch 3 Personen mit vorzeitigem Abbruch (1 Person Placebo; 2 Personen Fenfluramin) in die Extensionsstudie übergangen.
- ³⁾ Im Fließtext des Studienberichts findet sich die Aussage, dass alle Studienteilnehmenden in die Extensionsstudie übergangen.
- ⁴⁾ Bei jeweils 4 Personen im Verum- und Placeboarm wurden > 120 Tage Exposition aufgezeichnet, da aufgrund eines Berechnungsfehlers Tage in der Extensionsstudie der Studie 1 zugeordnet wurden.
- ⁵⁾ Bei insgesamt 31 Personen wurde > 120 Tage Exposition aufgezeichnet, da aufgrund eines Berechnungsfehlers Tage in der Extensionsstudie der Studie 1504 zugeordnet wurden.

Abkürzungen: ECHO: Echokardiographie; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; mITT: modified Intention-to-Treat; UE: Unerwünschtes Ereignis.

In die Studie 1503 wurden 232 Personen aus den Studien 1501, 1502 und 1504 (Kohorte 1 und 2) eingeschlossen (siehe Tabelle 18). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (13.03.2018) haben alle Personen mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten (Sicherheitspopulation) und es lagen zusätzlich für alle Studienteilnehmenden Einträge im Anfall-Tagebuch über mindestens eine Woche vor (mITT-Population). Die Behandlungsdauer mit Fenfluramin betrug zum Zeitpunkt des Datenschnitts im Median 256 Tage. Die Behandlung mit der Studienmedikation brachen 22 Personen (9,5 %) ab, darunter wurde bei 16 (6,9 %) eine fehlende Wirksamkeit der Medikation als Abbruchgrund dokumentiert.

Tabelle 18: Allgemeine Angaben zum Patientenfluss in der Studie 1503

Studie 1503 Allgemeine Angaben	Fenfluramin
Eingeschlossene Patientinnen und Patienten, n (%)	232 (100)
mITT-Population, n (%)	232 (100)
Sicherheitspopulation, n (%)	232 (100)
Abbruch der Studie, n (%)	22 (9,5)
<i>Grund für Abbruch der Studie, n (%)</i>	
UE	1 (0,4)
Tod	1 (0,4)
Fehlende Wirksamkeit	16 (6,9)
Entscheidung der Ärztin / des Arztes	1 (0,4)
Widerruf der Einwilligung durch Eltern/Erziehungsberechtigte	1 (0,4)
Widerruf der Einwilligung durch Testperson	2 (0,9)
Studie beendet	0 (0) ¹⁾
Mediane Behandlungsdauer, Tage (min; max)	256,0 (58; 634)

¹⁾ Die Studie läuft noch. Die einarmige Behandlungsphase ist auf 36 Monate angelegt (siehe Tabelle 7).

Abkürzungen: mITT: modified Intention-to-Treat; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Protokollverletzungen

Eine Zusammenfassung der wesentlichen Protokollabweichungen für die Sicherheitspopulationen der Studien 1 und 1504 ist in Tabelle 19 dargestellt. Insgesamt gab es in Studie 1 bei 33 Studienteilnehmenden wesentliche Protokollabweichungen, davon 9 (22,5 %) in der Placebo-Gruppe und 12 (30,0 %) in der Fenfluramin-Gruppe. Insgesamt stand die häufigste wesentliche Protokollabweichung im Zusammenhang mit Einschluss-/Ausschlusskriterien, die bei 3 Personen (7,5 %) in der Placebo-Gruppe und 4 Personen (10,0 %) in der Fenfluramin-Gruppe auftrat.

Studienteilnehmende mit Protokollabweichungen wurden nicht aus den mITT- und Sicherheitsanalysen entfernt.

In Studie 1504 traten bei insgesamt 56 Personen (64,4 %) wesentliche Protokollabweichungen auf, darunter 30 Personen (68,2 %) in der Placebo-Gruppe und 26 (60,5 %) in der Fenfluramin-Gruppe. Insgesamt betrafen die am häufigsten auftretenden wesentlichen Protokollabweichungen die Einverständniserklärung, die bei 20 Personen (45,5 %) im Placeboarm und 9 (20,9 %) im Fenfluramin-Arm auftrat. 11 wesentliche Protokollabweichungen traten im Zusammenhang mit der Rekrutierung auf: 6 (13,6 %) in der Placebo-Gruppe und 5 (11,6 %) in der Fenfluramin-Gruppe, u. a. wegen Nichterfüllung des Einschlusskriteriums, das eine gleichzeitige antiepileptische Therapie mit Valproat und Clobazam erfordert. Eine spätere Protokolländerung erlaubte die Aufnahme von Personen, die Stiripentol plus Clobazam und/oder Valproat erhielten (siehe Kapitel 2.2).

Tabelle 19: Protokollverletzungen in den Studien 1 und 1504

Protokollverletzungen	Studie 1		Studie 1504	
	Fenfluramin N = 40	Placebo N = 40	Fenfluramin N = 43	Placebo N = 44
Wesentliche Protokollverletzungen, n (%)	12 (30,0)	9 (22,5)	26 (60,5)	30 (68,2)
Abweichungen in der Begleitmedikation	2 (5,0)	0	0	0
Abweichungen in den Ein-/Ausschlusskriterien	4 (10,0)	3 (7,5)	5 (11,6)	6 (13,6)
Abweichungen bei der Einverständniserklärung	1 (2,5)	3 (7,5)	9 (20,9)	20 (45,5)
Abweichungen beim Prüfprodukt	0	2 (5,0)	8 (18,6)	2 (4,5)
Abweichungen im Labor/Studienuntersuchungen	0	0	1 (2,3)	0
Abweichungen in den Laborproben	0	0	1 (2,3)	1 (2,3)
Abweichungen von Verfahren/Tests/Bewertungen	5 (12,5)	0	0	0
Abweichungen von Studienbewertungen	0	0	2 (4,7)	1 (2,3)
Abweichungen von Studienverfahren	0	0	1 (2,3)	1 (2,3)
Abweichungen in den Randomisierungskriterien	2 (5,0)	0	0	0
Abweichungen vom Studienplan	1 (2,5)	1 (2,5)	0	0
Abweichungen in den Studienvisiten und -anrufen	0	0	4 (9,3)	6 (13,6)
Abweichungen in der Datensammlung	0	0	1 (2,3)	1 (2,3)
Non-Compliance der Testperson	0	0	3 (7,0)	1 (2,3)

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts (13.03.2018) trat in Studie 1503 bei 123 Personen (53,0 %) eine wesentliche Protokollverletzung auf. Der überwiegende Teil der Protokollabweichungen ist in Tabelle 20 unter den Kategorien „Einverständniserklärung“ (26,7 %), „Prüfprodukt“ (17,7 %), „Verfahren/Tests/Bewertungen“ (13,8 %) und „Ein-/Ausschlusskriterien“ (9,9 %) verortet.

Tabelle 20: Protokollverletzungen in der Studie 1503

Studie 1503 Protokollverletzungen	Fenfluramin N = 232
Wesentliche Protokollverletzungen, n (%)	123 (53,0)
Abweichungen bei der Einverständniserklärung	62 (26,7)
Abweichungen beim Prüfprodukt	41 (17,7)
Abweichungen von Verfahren/Tests/Bewertungen	32 (13,8)
Abweichungen in den Ein-/Ausschlusskriterien	23 (9,9)
Abweichungen in der Begleitmedikation	21 (9,1)
Abweichungen im Labor	10 (4,3)
Abweichungen vom Studienplan	4 (1,7)
Abweichungen in der Sicherheitsberichterstattung	1 (0,4)
Abweichungen in den Randomisierungskriterien	1 (0,4)

Charakterisierung der Studienpopulationen

In Tabelle 21 sind wesentliche Charakteristika der Studienpopulationen der Studien 1 und 1504 dargestellt. Studienteilnehmende im Verumarm waren in den Studien 1 und 1504 im Mittel 8,8 Jahre alt, Studienteilnehmende im Placeboarm im Mittel 9,2 Jahre alt in Studie 1 und 9,4 Jahre in Studie 1504. In beiden Studien zeigten sich gleiche Verteilungen hinsichtlich des Geschlechts: jeweils 21 Personen waren in beiden Studienarmen der Studie 1 männlich; in Studie 1504 waren 23 Personen im Verumarm und 20 Personen im Placeboarm männlich. Der überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten (60 %) nahm an Studie 1 über Studienzentren in Nordamerika teil. In Studie 1504 stammte die Mehrheit der Studienteilnehmenden (> 65 %) aus Europa.

Auffällig sind fehlende Angaben zu wesentlichen Charakteristika der Studienpopulation, wie der Anzahl der begleitenden antiepileptischen Therapien zu Studienbeginn oder der Anfallstypen vor Studienbeginn. Zudem zeigen sich Unterschiede in der Verteilung konvulsiver Anfälle während der Baselinephase, welche für Studie 1 stärker ausgeprägt zu sein scheinen. Deutliche Unterschiede zwischen Mittelwert und Median in beiden Studien deuten zudem auf nicht-normalverteilte Daten hin. Beide Aspekte, d. h. Unterschiede zwischen den Studienarmen und Unterschiede zwischen Mittelwert und Median, treten für beide Studien deutlich in der Anzahl nicht-konvulsiver Anfälle während der Baselinephase hervor.

Tabelle 21: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien 1 und 1504; mITT-Population¹⁾

Merkmal	Studie 1		Studie 1504	
	Fenfluramin N = 40	Placebo N = 40	Fenfluramin N = 43	Placebo N = 44
<i>Alter (Jahre)</i>				
MW (SD)	8,8 (4,4)	9,2 (5,1)	8,8 (4,6)	9,4 (5,1)
Median (min; max)	8,5 (2; 18)	8,5 (2; 18)	9,0 (2; 18)	9,0 (2; 19)
<i>Altersgruppe²⁾, n (%)</i>				
< 6 Jahre	11 (27,5)	11 (27,5)	12 (27,9)	12 (27,3)
≥ 6 Jahre	29 (72,5)	29 (72,5)	31 (72,1)	32 (72,7)
<i>Geschlecht, n (%)</i>				
männlich	21 (52,5)	21 (52,5)	23 (53,5)	27 (61,4)
weiblich	19 (47,5)	19 (47,5)	20 (46,5)	17 (38,6)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>				
kaukasisch/weiß	34 (85,0)	31 (77,5)	23 (53,5)	29 (65,9)
asiatisch	1 (2,5)	4 (10,0)	2 (4,5)	1 (2,3)
indigene Völker Nordamerikas/ Alaskas	0	1 (2,5)	0	0
andere	1 (2,5)	2 (5,0)	3 (7,0)	1 (2,3)
nicht berichtet	4 (10,0)	2 (5,0)	13 (30,2)	11 (25,0)
schwarz/afroamerikanisch	0	0	1 (2,3)	2 (4,5)
unbekannt ³⁾	0	0	1 (2,3)	0
<i>Region n (%)</i>				
Nordamerika	24 (60,0)	24 (60,0)	15 (34,9)	14 (31,8)
Kanada	1 (2,5)	1 (2,5)	4 (9,3)	3 (6,8)
USA	23 (57,5)	23 (57,5)	11 (25,6)	11 (25,0)
Rest der Welt	16 (40,0)	16 (40,0)	28 (65,1)	30 (68,2)
Australien	1 (2,5)	0	0	0
Belgien	2 (5,0)	1 (2,5)	0	0
Dänemark	1 (2,5)	6 (15,0)	0	0
Frankreich	0	0	28 (65,1)	10 (22,7)
Deutschland	6 (15,0)	4 (10,0)	0	3 (6,8)
Italien	1 (2,5)	1 (2,5)	0	0
Spanien	1 (2,5)	1 (2,5)	4 (9,3)	6 (13,6)
Großbritannien	4 (10,0)	3 (7,5)	3 (7,0)	9 (20,5)
Niederlande	0	0	8 (18,6)	2 (4,5)

Merkmal	Studie 1		Studie 1504	
	Fenfluramin N = 40	Placebo N =40	Fenfluramin N = 43	Placebo N = 44
Begleitende antiepileptische Therapien zu Studienbeginn, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Krankheitsdauer in Jahren	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Anfallstypen (retrospektive Erhebung bei Screening)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Anzahl konvulsiver Anfälle während der Baselineperiode⁴⁾</i>				
MW (SD)	31,4 (30,6)	44,2 (40,2)	27,9 (36,9)	21,6 (27,7)
Median (min; max)	20,7 (4,8; 124,0)	27,3 (3,3; 147,3)	14,0 (2,7; 213,3)	10,7 (2,7; 162,7)
<i>Anzahl nicht-konvulsiver Anfälle während der Baselineperiode⁴⁾</i>	N = 24	N = 21	N = 17	N = 22
MW (SD)	330,7 (756,4)	67,4 (87,4)	44,6 (74,8)	132,5 (485,2)
Median (min; max)	46,9 (4,3; 3332,7)	37,3 (0,7; 320,0)	13,3 (0,7; 224,0)	4,3 (0,7; 2287,3)
Vorherige ⁵⁾ Therapien und Arzneimittel ⁶⁾ , n (%)	40 (100)	40 (100)	43 (100)	44 (100)
Analgetika	19 (47,5)	12 (30,0)	11 (25,6)	9 (20,5)
Cannabidiol	14 (35,0)	7 (17,5)	- ⁷⁾	- ⁷⁾
Antiepileptika	40 (100)	40 (100)	43 (100)	44 (100)
Clobazam	29 (72,5)	35 (87,5)	40 (93,0)	42 (95,5)
Clonazepam	17 (42,5)	15 (37,5)	- ⁷⁾	- ⁷⁾
Diazepam	14 (35,0)	23 (57,5)	- ⁷⁾	- ⁷⁾
Lamotrigine	13 (32,5)	8 (20,0)	- ⁷⁾	- ⁷⁾
Levetiracetam	30 (75,0)	31 (77,5)	- ⁷⁾	- ⁷⁾
Oxacarbazepin	6 (15,0)	11 (27,5)	- ⁷⁾	- ⁷⁾
Phenobarbital	15 (37,5)	21 (52,5)	- ⁷⁾	- ⁷⁾
Stiripentol	22 (55,0)	16 (40,0)	43 (100)	44 (100)
Topiramät	31 (77,5)	24 (60,0)	- ⁷⁾	- ⁷⁾
Valproat ⁸⁾	16 (40,0)	13 (32,5)	- ⁷⁾	- ⁷⁾
Valproat	15 (37,5)	14 (35,0)	17 (39,5)	16 (36,4)
Valproinsäure	8 (20,0)	10 (25,0)	- ⁷⁾	- ⁷⁾
Zonisamid	17 (42,5)	18 (45,0)	- ⁷⁾	- ⁷⁾
Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel	10 (25,0)	7 (17,5)	- ⁷⁾	- ⁷⁾
Psycholeptika	24 (60,0)	32 (80,0)	34 (79,1)	25 (56,8)
Melatonin	5 (12,5)	11 (27,5)	8 (18,6)	10 (22,7)
Midazolam	11 (27,5)	14 (35,0)	16 (37,2)	12 (27,3)
Midazolamhydrochlorid	- ⁷⁾	- ⁷⁾	12 (27,9)	10 (22,7)
Kaliumbromid	4 (10,0)	12 (30,0)	- ⁷⁾	- ⁷⁾
Vitamine	15 (37,5)	11 (27,5)	- ⁷⁾	- ⁷⁾
Unkodiert	27 (67,5)	23 (57,5)		
Ketogene Diät	22 (55,0)	17 (42,5)	- ⁷⁾	- ⁷⁾
Implantation eines Vagusnervstimulators	8 (20,0)	12 (30,0)		

¹⁾ Alle randomisierten Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis Fenfluramin oder Placebo erhalten haben und für die Einträge im Anfall-Tagebuch über mindestens eine Woche vorliegen. Die Studienteilnehmenden werden entsprechend der Behandlungsgruppe analysiert, zu der sie randomisiert wurden.

²⁾ Stratifizierungsmerkmal.

³⁾ Nicht berichtet oder fehlend: Datenschutzrechtliche Regelungen in einigen Regionen/Ländern schließen eine Offenlegung und Weitergabe von gewissen personenbezogenen Daten aus.

⁴⁾ Normiert auf 28 Tage.

⁵⁾ Bezugszeitraum unklar.

⁶⁾ Drug Class ATC Level 2 / Preferred Term mit $\geq 25\%$ in einem Studienarm innerhalb einer Studie.

⁷⁾ $< 25\%$.

⁸⁾ Natriumvalproat und Valproinsäure in einem molaren Verhältnis von 1:1.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; mITT: modified Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung;

In Studie 1503 (siehe Tabelle 22) waren die Kinder und Jugendlichen im Mittel 9,1 Jahre alt, mehr als zwei Drittel wiesen ein Alter von mindestens 6 Jahren auf. 55,2 % der Studienteilnehmenden waren männlich, 44,8 % weiblich. Bei 216 Kindern mit konvulsiven Anfällen traten in einer 28-tägigen Baselinephase durchschnittlich 44 Anfälle auf. Im Median betrug die Anzahl konvulsiver Anfälle 19 (Spannweite: 0–1.464). Der Großteil der Patientinnen und Patienten wurde in US-amerikanischen (44,0 %) und europäischen Studienzentren (49,6 %) eingeschlossen.

Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie 1503

Studie 1503 Merkmal	Fenfluramin N = 232
<i>Alter (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	9,1 (4,7) 9,0 (2; 19)
<i>Altersgruppe, n (%)</i> < 6 Jahre 6–18 Jahre > 18 Jahre	65 (28,0) 166 (71,6) 1 (0,4)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	128 (55,2) 104 (44,8)
<i>Rasse, n (%)</i> weiß schwarz/afroamerikanisch asiatisch indigene Völker Nordamerikas/Alaskas indigene Völker Hawaiis / anderer Pazifikinseln andere nicht berichtet ¹⁾	172 (74,1) 1 (0,4) 9 (3,9) 2 (0,9) 0 (0,0) 13 (5,6) 35 (15,1)
<i>Anzahl konvulsiver Anfälle zu Baseline (Anfälle / 28 Tage)</i> MW (SD) Median (min; max)	N = 216 44,0 (112,6) 19,7 (0 ²⁾ ; 1464,0)
<i>Region, n (%)</i> Nordamerika Kanada USA Europa/Australien Australien Belgien Dänemark Frankreich Deutschland Italien Spanien Großbritannien Niederlande	111 (47,8) 9 (3,9) 102 (44,0) 121 (52,2) 6 (2,6) 7 (3,0) 10 (4,3) 30 (12,9) 25 (10,8) 12 (5,2) 9 (3,9) 15 (6,5) 7 (3,0)
<i>Vorherige antiepileptische Therapie, n (%)</i>	k. A. ³⁾

¹⁾ Nicht berichtet oder fehlend: Datenschutzrechtliche Regelungen in einigen Regionen/Ländern schließen eine Offenlegung und Weitergabe von gewissen personenbezogenen Daten aus.

²⁾ Alle Testpersonen hatten mindestens einen Anfall während der Baselinephase. Der Minimalwert von 0 resultiert bei einer Testperson, die an Studie 2 teilgenommen hat, aus einer fehlerhaften Erfassung im Anfall-Tagebuch.

³⁾ Im Studienbericht wird auf eine Darstellung der vorherigen antiepileptischen Therapien verzichtet, da die Angaben bereits in den Studienberichten der Studien 1 und ZX008-1504 vorhanden sind.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Exposition mit der Studienmedikation

Die mediane Exposition mit der Studienmedikation beträgt jeweils 111 Tage in den Studienarmen der Studie 1 und 120 Tage in den Studienarmen der Studie 1504 (siehe Tabelle 23). Der überwiegende Anteil (> 85 %) der Studienteilnehmenden nahmen mindestens 90 % der verordneten Dosen ein.

Keine Angaben liegen zu Dosisanpassungen auch bezüglich der Basistherapie vor.

Tabelle 23: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in den Studien 1 und 1504; Sicherheitspopulation¹⁾

Exposition mit der Studienmedikation	Studie 1		Studie 1504	
	Fenfluramin N = 40	Placebo N = 40	Fenfluramin N = 43	Placebo N = 44
<i>Dauer der Exposition</i> MW (SD) Median (min; max)	103,3 (26,4) 111 (22; 145 ²⁾)	107,2 (21,1) 111 (12; 131 ²⁾)	110,8 (29,9) 120 (21; 142 ³⁾)	117,9 (13,0) 120 (64; 140 ³⁾)
<i>Prozentualer Anteil der verordneten Dosis eingenommen, n (%)</i>				
< 80 %	4 (10,0)	5 (12,5)	1 (2,3)	1 (2,3)
80 bis < 90 %	3 (7,5)	0	0	0
90 bis < 100 %	21 (52,5)	22 (55,0)	18 (41,9)	13 (29,5)
100 bis < 110 %	12 (30,0)	13 (32,5)	24 (55,8)	30 (68,2)
<i>Dosisanpassungen, n (%)</i>				
Unterbrechung	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Erhöhung				
Reduktion				

¹⁾ Alle randomisierten Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis Fenfluramin oder Placebo erhalten haben. Die Studienteilnehmenden werden entsprechend der Behandlungsgruppe analysiert, zu der sie randomisiert wurden.

²⁾ Bei jeweils 4 Personen im Verum- und Placeboarm wurden mit Exposition > 120 Tage aufgezeichnet, da aufgrund eines Berechnungsfehlers Tage in der Extensionsstudie der Studie 1 zugeordnet wurden.

³⁾ Bei insgesamt 31 Personen wurde mit Exposition > 120 Tage aufgezeichnet, da aufgrund eines Berechnungsfehlers Tage in der Extensionsstudie der Studie 1504 zugeordnet wurden.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

In Studie 1503 betrug die Anzahl der Tage unter Exposition mit der Studienmedikation im Median 256 (Spannweite: 58–634) (siehe Tabelle 24). Auch für diese Studie wurden keine Angaben zu Dosisanpassungen der Fenfluramin- oder Basistherapie identifiziert.

Tabelle 24: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in der Studie 1503; Sicherheitspopulation¹⁾

Studie 1503 Exposition mit der Studienmedikation	Fenfluramin N = 232
Dauer der Exposition (Tage) MW (SD) Median (min; max)	277,1 (132,9) 256,0 (58; 634)
Durchschnittliche Dosis (mg/kg/Tag), n (%) > 0,0 bis 0,2 > 0,2 bis < 0,4 0,4 bis 0,6 > 0,6 bis 0,8	29 (13,0) 66 (28,0) 76 (33,0) 61 (26,0)
Dosisanpassungen, n (%) Unterbrechung Erhöhung Reduktion	k. A.

¹⁾ Alle randomisierten Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis Fenfluramin oder Placebo erhalten haben. Die Studienteilnehmenden werden entsprechend der Behandlungsgruppe analysiert, zu der sie randomisiert wurden.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Begleitmedikation

Die Anteile der Personen mit Begleitmedikation sind in Tabelle 25 dargestellt. Größere Unterschiede zwischen den Studienarmen (Differenz von ≥ 25 Prozentpunkten) betreffen die Einnahme von Diazepam und Levetiracetam mit höheren Anteilen im Placeboarm in Studie 1, die Einnahme von Ibuprofen mit höheren Anteilen im Placeboarm in Studie 1, die Einnahme von Paracetamol mit höheren Anteilen im Verumarm in Studie 1504 und die Einnahme von Psycholeptika mit höheren Anteilen im Verumarm in Studie 1504. Hinsichtlich der Anzahl der Antiepileptika, die als Basistherapie eingenommen wurden, zeigten sich im Wesentlichen gleiche Verteilungen innerhalb der Studien.

Tabelle 25: Begleitmedikation ≥ 25 % innerhalb eines Studienarms der Studien 1 und 1504; Sicherheitspopulation¹⁾

Begleitmedikation	Studie 1		Studie 1504	
	Fenfluramin N = 40 n (%)	Placebo N = 40 n (%)	Fenfluramin N = 43 n (%)	Placebo N = 44 n (%)
Einnahme mindestens einer Begleitmedikation	40 (100)	40 (100)	43 (100,0)	44 (100,0)
Analgetika	10 (25,0)	14 (35,0)	27 (62,8)	17 (38,6)
Paracetamol	9 (22,5)	11 (27,5)	27 (62,8)	15 (34,1)
Antibiotika zur systemischen Anwendung	⁻²⁾	⁻²⁾	15 (34,9)	16 (36,4)
Antiepileptika	40 (100)	40 (100)	43 (100,0)	44 (100,0)
Clobazam	24 (60,0)	22 (55,0)	40 (93,0)	42 (95,5)
Clonazepam	12 (30,0)	8 (20,0)	⁻²⁾	⁻²⁾
Diazepam	13 (32,5)	22 (55,0)	⁻²⁾	⁻²⁾
Levetiracetam	4 (10,0)	14 (35,0)	⁻²⁾	⁻²⁾
Stiripentol	0 ³⁾	1 (2,5) ³⁾	43 (100,0)	44 (100,0)
Topiramate	11 (27,5)	9 (22,5)	14 (32,6)	7 (15,9)
Valproat ⁴⁾	11 (27,5)	8 (20,0)	⁻²⁾	⁻²⁾
Valproat	12 (30,0)	11 (27,5)	17 (39,5)	16 (36,4)

Begleitmedikation	Studie 1		Studie 1504	
	Fenfluramin N = 40 n (%)	Placebo N = 40 n (%)	Fenfluramin N = 43 n (%)	Placebo N = 44 n (%)
<i>Anzahl der Antiepileptika</i>				
1	8 (20,0)	6 (15,0)	0	0
2	16 (40,0)	15 (37,5)	1 (2,3)	1 (2,3)
3	13 (32,5)	14 (35,0)	19 (44,2)	26 (59,1)
4	3 (7,5)	5 (12,5)	16 (37,2)	16 (36,4)
5	0	0	7 (16,3)	1 (2,3)
Antiphlogistika und Antirheumatika	7 (17,5)	15 (37,5)	15 (34,9)	12 (27,3)
Ibuprofen	6 (15,0)	15 (37,5)	14 (32,6)	12 (27,3)
Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel	10 (25,0)	6 (15,0)	– ²⁾	– ²⁾
Psycholeptika	23 (57,5)	28 (70,0)	32 (74,4)	25 (56,8)
Melatonin	5 (12,5)	10 (25,0)	– ²⁾	– ²⁾
Midazolam	11 (27,5)	13 (32,5)	16 (37,2)	12 (27,3)
Midazolam Hydrochlorid	– ²⁾	– ²⁾	11 (25,6)	10 (22,7)
Vitamine	14 (35,0)	10 (25,0)	11 (25,6)	9 (20,5)
Unkodiert	15 (37,5)	10 (25,0)	7 (16,3)	6 (13,6)

¹⁾ Alle randomisierten Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis Fenfluramin oder Placebo erhalten haben. Die Studienteilnehmenden werden entsprechend der Behandlungsgruppe analysiert, zu der sie randomisiert wurden.

²⁾ < 25 %.

³⁾ Dargestellt trotz < 25 %, da mit Protokollamendment 3.4 für Japan in Studie 1502 möglich.

⁴⁾ Natriumvalproat und Valproinsäure in einem molaren Verhältnis von 1:1.

Für Studie 1503 wird ausschließlich die antiepileptische Begleitmedikation berichtet. Angaben zu sonstiger Begleitmedikation wurden nicht identifiziert. Es erhielten 230 Personen (99,1 %) als Begleitmedikation im Minimum ein Antiepileptikum. Am häufigsten wurde als antiepileptische Begleitmedikation Clobazam (68,5 %) gewählt (siehe Tabelle 26).

Tabelle 26: Antiepileptische Begleitmedikation \geq 25 % in der Studie 1503; Sicherheitspopulation¹⁾

Studie 1503 Antiepileptische Begleitmedikation	Fenfluramin N = 232 n (%)
Antiepileptika	230 (99,1) ²⁾
Clobazam	159 (68,5)
Levetiracetam	58 (25,0)
Stiripentol	63 (27,2)
Topiramat	63 (27,2)
Valproat	58 (25,0)
<i>Anzahl der Antiepileptika</i>	
0	1 (0,4)
1	16 (6,9)
2	73 (31,5)
3	78 (33,6)
4	46 (19,8)
5	13 (5,6)
6	4 (1,7)
7	1 (0,4)

¹⁾ Alle randomisierten Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis Fenfluramin oder Placebo erhalten haben. Die Studienteilnehmenden werden entsprechend der Behandlungsgruppe analysiert, zu der sie randomisiert wurden.

²⁾ Laut Fließtext des Studienberichts erhielten hingegen alle Studienteilnehmenden mit Ausnahme einer Person unter Vagusnervstimulation mindestens ein Antiepileptikum.

3.2 Mortalität

Todesfälle wurden in den Studien 1 und 1504 im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst. Es traten keine Todesfälle in den Studienverläufen der Studien 1 und 1504 auf. Ein Todesfall wurde in Studie 1503 verzeichnet. Dieser wurde als „Sudden Unexpected Death in Epilepsy“ (SUDEP) registriert. Der Todesfall trat nach dem Datenschnitt für den Interim-Studienbericht auf.

3.3 Morbidität

Epileptische Anfälle

Veränderung in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle

Die Ergebnisse zum primären Endpunkt „Veränderung in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle“ der Studien 1 und 1504 sind in Tabelle 27 dargestellt.

Als konvulsive Krampfanfälle wurden in den Studien 1 und 1504 hemiklonische, fokale mit beobachtbaren, motorischen Anzeichen, generalisiert tonisch-klonische, sekundär generalisiert tonisch-klonische, tonische, klonische und tonische/atonische Anfälle zusammengefasst. Laut Modul 4 des Dossiers waren tonische und tonisch-atonische Anfälle nicht von den konvulsiven Anfällen umfasst. Zudem wurden folgende Anfallstypen erhoben: Atonisch, infantile Spasmen (wenn unter 3 Jahre alt) und epileptische Krämpfe (wenn 3 Jahre und älter). Diese sind weder in der Operationalisierung konvulsiver noch nicht-konvulsiver Anfälle umfasst.

Studie 1 zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Fenfluramin, basierend auf der Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle zwischen der 6-wöchigen Baseline-Periode und der 14-wöchigen Titrations- und Erhaltungsphase. Die ungleiche Ausgangssituation in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle im Verumarm im Vergleich zum Placeboarm ist zu berücksichtigen. Der primäre Endpunkt wurde mithilfe eines ANCOVA-Modells analysiert, da die Annahmen der parametrischen Analyse erfüllt waren. In der primären Analyse wurde der Logarithmus der Häufigkeit von Krampfanfällen verwendet. Zur besseren Interpretation gibt der pU das Ergebnis durch Potenzieren auch im ursprünglichen Format der Anfallsfrequenz an, d. h. als Anzahl der Anfälle. Hierfür entspricht der Gruppenunterschied einer Mittelwertdifferenz von -0,38 (95%-KI: [-0,52; -0,27]) bzw. einem prozentualen Unterschied von -62,29 (95%-KI: [-72,80; -47,72]).

In Studie 1504 zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Fenfluramin, basierend auf der Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle zwischen der 6-wöchigen Baseline-Periode und der 15-wöchigen Titrations- und Erhaltungsphase. Im ursprünglichen Format der Anfallsfrequenz entspricht der Gruppenunterschied einer Mittelwertdifferenz von -0,46 (95%-KI: [-0,64; -0,33]) bzw. einem prozentualen Unterschied von -54,04 (95%-KI: [-67,23; -35,55]).

In Modul 4 fasst der pU die Ergebnisse der Studien 1 und 1504 meta-analytisch in Form von Hedges' g zusammen. Dabei wurde unbedeutende Heterogenität ($I^2 = 33 \%$, $p = 0,22$) festgestellt. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter und mindestens moderater Effekt zugunsten von Fenfluramin.

Tabelle 27: Ergebnisse zum Endpunkt „Häufigkeit konvulsiver Anfälle“ in den Studien 1 und 1504; mITT-Population¹⁾

Häufigkeit konvulsiver Anfälle ²⁾³⁾	Fenfluramin			Placebo			Fenfluramin vs. Placebo	
	N ⁴⁾	Baseline MW (SD)	LS Mean ⁵⁾ (SE)	N ⁴⁾	Baseline MW (SD)	LS Mean ⁵⁾ (SE)	LS-Mean-Differenz ⁵⁾ [95%-KI] p-Wert	Prozentualer Unterschied ⁶⁾ [95%-KI] p-Wert
Studie 1	40	31,35 (30,56)	2,00 (0,12)	40	44,21 (40,18)	3,00 (0,12)	-0,98 [-1,30; -0,65] < 0,001	-62,29 [-72,80; -47,72] < 0,001
							Hedges' g: k. A.	Hedges' g ³⁾ : -1,16 [-1,63; -0,68] ⁷⁾
Studie 1504	43	27,90 (36,94)	1,94 (0,13)	44	21,62 (27,65)	2,72 (0,13)	-0,78 [-1,12; -0,44] < 0,001	-54,04 [-67,23; -35,55] < 0,001
							Hedges' g: k. A.	Hedges' g ⁷⁾ : -0,76 [-1,19; -0,32] ⁸⁾
Gepooltes Hedges' g ⁹⁾								-0,94 [-1,26; -0,62] ⁸⁾ < 0,001

¹⁾ Alle randomisierten Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis Fenfluramin oder Placebo erhalten haben und für die Einträge im Anfall-Tagebuch über mindestens eine Woche vorliegen. Die Studienteilnehmenden werden entsprechend der Behandlungsgruppe analysiert, zu der sie randomisiert wurden.

²⁾ Konvulsive Krampfanfälle waren in den Studien 1 und 1504 definiert als hemiklonische, fokale mit beobachtbaren, motorischen Anzeichen, generalisiert tonisch-klonische, sekundär generalisiert tonisch-klonische, tonische, klonische und tonische/atonische Anfälle. Laut Modul 4 des Dossiers waren tonische und tonisch-atonische Anfälle nicht von den konvulsiven Anfällen umfasst. Zudem wurden folgende Anfallstypen erhoben: Atonisch, infantile Spasmen (wenn unter 3 Jahre alt) und epileptische Krämpfe (wenn 3 Jahre und älter). Diese sind in keiner der beschriebenen Operationalisierung enthalten.

³⁾ Normiert auf 28 Tage.

⁴⁾ Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung.

⁵⁾ ANCOVA mit Stratifizierungsfaktor Alter und Behandlungsgruppe als unabhängige Variablen, logarithmierte Anfallsfrequenz zu Baseline als Kovariate und logarithmisch transformierter Anfallsfrequenz während der Titrations- und Erhaltungsphase (mit Addition +1 zur Vermeidung des Logarithmus von Null) als abhängige Variable.

⁶⁾ Berechnet aus LS Mean auf der logarithmischen Skala wie folgt: $100 \times [1 - \exp(\text{LS Mean}_{\text{Fenfluramin}} - \text{LS Mean}_{\text{Placebo}})]$.

⁷⁾ Angabe aus Modul 4.

⁸⁾ Das untere und obere KI wurde im Vergleich zu Modul 4 umgedreht.

⁹⁾ Meta-Analyse wurde unter Annahme eines Modells mit festen Effekten mit der inversen Varianzmethode durchgeführt.

Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of Covariance; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; mITT: modified Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Sensitivitätsanalysen

Als Sensitivitätsanalysen wurde der Gruppenunterschied in der Veränderung konvulsiver Anfälle gegenüber Baseline ausschließlich für die Erhaltungsphasen berechnet. Dazu wurde das gleiche parametrische ANCOVA-Modell verwendet. Mit einem prozentualen Unterschied von -65,4 (95%-KI: [-75,63; -51,00]) in Studie 1 und -54,85 (95%-KI: [-68,33; -35,62]) in Studie 1504 zeigten sich ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Fenfluramin.

Zudem wurde das nicht-parametrische ANCOVA-Modell in beiden Studien als Sensitivitätsanalyse verwendet. Auch diese Auswertungen bestätigten die Ergebnisse der primären Analyse.

Im Studienprotokoll der Studien 1501 und 1502 wird eine Sensitivitätsanalyse für den primären Wirksamkeitsendpunkt unter Hinzunahme eines Faktors „Änderung der verordneten Dosis oder

des Typs der antiepileptischen Basistherapie“ beschrieben. Diese Analysen wurden mit Erstellen des SAP der Studie 1 jedoch gestrichen.

Responderanalysen

Die Ergebnisse der Responderanalysen aus Studie 1 und 1504 sind in Tabelle 28 aufbereitet. In der Reduktion konvulsiver Anfälle um ≥ 25 , ≥ 50 und ≥ 75 % zeigten sich konsistent statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Fenfluramin basierend auf der für das Stratifizierungsmerkmal adjustierten logistischen Regression. Da keine Person aus den Placeboarmen eine Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100 % erreichte, konnte hier keine valide Berechnung durchgeführt werden.

In Modul 4 liefert der pU zusätzlich post hoc berechnete Responderanalysen. Entgegen der primären Analyse wurden diese jedoch nicht stratifiziert berechnet. Es wurde keine Begründung für dieses Vorgehen identifiziert. Die Effektschätzer und die darauf basierende Meta-Analyse werden für die Nutzenbewertung daher nicht berücksichtigt.

Tabelle 28: Ergebnisse für die Reduktion ≥ 25 , ≥ 50 , ≥ 75 und 100 % in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle in den Studien 1 und 1504; mITT-Population¹⁾

Reduktion Häufigkeit konvulsiver Anfälle ²⁾	Fenfluramin		Placebo		Effektschätzer ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert ⁵⁾
	N ³⁾	Personen mit Ereignis n (%)	N ³⁾	Personen mit Ereignis n (%)	
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 25 %					
Studie 1	40	36 (90,0)	40	14 (35,0)	n. v. [n. v.]; < 0,001
Studie 1504	43	30 (69,8)	44	12 (27,3)	n. v. [n. v.]; < 0,001
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 50 %					
Studie 1	40	27 (67,5)	40	5 (12,5)	n. v. [n. v.]; < 0,001
Studie 1504	43	23 (53,5)	44	2 (4,5)	n. v. [n. v.]; < 0,001
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 75 %					
Studie 1	40	20 (50,0)	40	1 (2,5)	n. v. [n. v.]; < 0,001
Studie 1504	43	15 (34,9)	44	1 (2,3)	n. v. [n. v.]; 0,003
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle 100 %					
Studie 1	40	3 (7,5)	40	0	n. b.
Studie 1504	43	1 (2,3)	44	0	n. b.

¹⁾ Alle randomisierten Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis Fenfluramin oder Placebo erhalten haben und für die Einträge im Anfall-Tagebuch über mindestens eine Woche vorliegen. Die Studienteilnehmenden werden entsprechend der Behandlungsgruppe analysiert, zu der sie randomisiert wurden.

²⁾ Konvulsive Krampfanfälle waren in den Studien 1 und 1504 definiert als hemiklonische, fokale mit beobachtbaren, motorischen Anzeichen, generalisiert tonisch-klonische, sekundär generalisiert tonisch-klonische, tonische, klonische und tonische-atonische Anfälle. Laut Modul 4 des Dossiers waren tonische und tonisch-atonische Anfälle nicht von den konvulsiven Anfällen umfasst. Zudem wurden folgende Anfallstypen erhoben: Atonisch, infantile Spasmen (wenn unter 3 Jahre alt) und epileptische Krämpfe (wenn 3 Jahre und älter). Diese sind in keiner der beschriebenen Operationalisierung enthalten.

³⁾ Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung.

⁴⁾ Es liegen stratifiziert berechnete OR vor. Das OR kann insbesondere bei Ereignisraten, wie sie in der Studie auftreten, nicht als Approximation des RR angesehen werden. Sie werden daher nicht berichtet. Auswertungen zum RR (Fenfluramin vs. Placebo) unter Berücksichtigung des Stratifizierungsfaktors Alter (≥ 6 vs. < 6 Jahre) liegen nicht vor.

⁵⁾ Logistisches Regressionsmodell mit kategorialer Response-Variable (erreichte xx-Prozentpunkt-Reduktion: ja oder nein) als Funktion der Behandlungsgruppe (Aktiv vs. Placebo), der Altersgruppe (< 6 vs. ≥ 6 Jahre) u. der Anfallshäufigkeit zu Baseline.

Abkürzungen: k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; n. b.: nicht berechenbar; n. v.: nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

Veränderung in der Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle

Der pU wählte für die Auswertung nicht-convulsiver Anfälle für Studie 1 und 1504 eine nicht-parametrische ANCOVA. Dies war laut SAP nur vorgesehen, wenn die Annahmen einer parametrischen ANCOVA nicht erfüllt waren. Konkretere Informationen finden sich im Studienbericht nicht. Die deutlichen Abweichungen zwischen Mittelwert und Median in den Baseline-Werten legen nahe, dass keine Normalverteilung der Daten gegeben war. Zu beachten sind zudem in beiden Studien die deutlichen Unterschiede zu Baseline zwischen Verum- und Kontrollarm. Auffällig ist zudem die enorme Spannweite mit extremen Maxima in den Werten zu Baseline und während der Titrations- und Erhaltungsphase.

Sowohl in Studie 1 als auch in Studie 1504 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Veränderungen während der Titrations- und Erhaltungsphase gegenüber Baseline zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 29). Die Differenz wurde nicht quantifiziert. Es wurden nur Personen ausgewertet, die nicht-convulsive Anfälle während der Baselinephase aufwiesen. In beiden Studien war dies nur für einen geringen Anteil der Studienpopulation (40–60 %) der Fall.

Der pU führte keine Post-hoc-Auswertungen zu diesem Endpunkt durch.

Tabelle 29: Ergebnisse zum Endpunkt „Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle“⁽¹⁾ in den Studien 1 und 1504; mITT-Population⁽²⁾

Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle ¹⁾	Fenfluramin	Placebo
Studie 1		
<i>Wert während der Baselinephase³⁾</i>	N = 24	N = 21
MW (SD)	330,73 (756,43)	67,41 (87,42)
Median (min; max)	46,92 (4,3; 3332,7)	37,33 (0,7; 320,0)
<i>Wert während der Titrations- und Erhaltungsphase³⁾</i>	N = 24	N = 21
MW (SD)	123,11 (292,72)	133,61 (463,30)
Median (min; max)	14,41 (0,0; 1267,8)	21,14 (0,0; 2146,8)
<i>Veränderung zu Baseline³⁾</i>	N = 24	N = 21
MW (SD)	-207,62 (499,90)	66,20 (419,59)
Median (min; max)	-20,06 (-2064,8; 9,4)	-9,38 (-198,8; 1886,1)
LS Mean (SE) ⁴⁾	n. v.	n. v.
LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	n. v. [n. v.]; 0,758	
Studie 1504		
<i>Wert während der Baselinephase³⁾</i>	N = 17	N = 22
MW (SD)	44,57 (74,80)	132,46 (485,24)
Median (min; max)	13,33 (0,7; 224,0)	4,33 (0,7; 2287,3)
<i>Wert während der Titrations- und Erhaltungsphase³⁾</i>	N = 17	N = 22
MW (SD)	78,09 (162,39)	103,28 (374,13)
Median (min; max)	8,88 (0,0; 560,7)	3,79 (0,0; 1757,3)
<i>Veränderung zu Baseline³⁾</i>	N = 17	N = 22
MW (SD)	33,52 (90,97)	-29,18 (113,94)
Median (min; max)	-0,13 (-22,7; 336,7)	-1,33 (-530,1; 35,3)
LS Mean (SE) ⁴⁾	n. v.	n. v.
LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	n. v. [n. v.]; 0,182	

¹⁾ Es liegt in den Studienunterlagen lediglich eine Definition convulsiver, nicht jedoch nicht-convulsiver Krampfanfälle vor. Nicht-convulsive Krampfanfälle waren laut Modul 4 [25]: „fokale Anfälle ohne klare motorische Komponente, Absencen oder atypische Absencen, myoklonische Anfälle sowie andere nicht klassifizierte Anfälle“. Zudem wurden folgende Anfallstypen

erhoben: Atonisch, infantile Spasmen (wenn unter 3 Jahre alt) und epileptische Krämpfe (wenn 3 Jahre und älter). Diese sind in keiner der beschriebenen Operationalisierungen enthalten.

- ²⁾ Alle randomisierten Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis Fenfluramin oder Placebo erhalten haben und für die Einträge im Anfall-Tagebuch über mindestens eine Woche vorliegen. Die Studienteilnehmenden werden entsprechend der Behandlungsgruppe analysiert, zu der sie randomisiert wurden.
- ³⁾ Normiert auf 28 Tage.
- ⁴⁾ Nicht-parametrische ANCOVA mit Stratifizierungsfaktor Alter und Behandlungsgruppe als unabhängige Variablen, Ränge der Anfallsrate zu Baseline als Kovariate und Ränge der Anfallsfrequenz während der Titrations- und Erhaltungsphase als abhängige Variable.

Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of Covariance; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; mITT: modified Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; n. v.: nicht verfügbar SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Veränderung in der Häufigkeit konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle (gesamt)

Auch für die Auswertung der Häufigkeit konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle wurde eine nicht-parametrische ANCOVA gewählt. Die vom pU für Modul 4 post hoc durchgeführten Analysen mit linearem Modell mit Messwiederholungen werden als parametrische Auswertung nicht berücksichtigt. Den mitgelieferten statistischen Outputs ist zu entnehmen, dass die Verteilung der Veränderungen nicht-normal war. Dies wird durch die Wahl einer nicht-parametrischen Analyse im Studienbericht gestützt, welche nur bei Verletzung der parametrischen Annahmen vorgesehen war.

Aufgrund der gewählten Operationalisierung konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle ist unklar, ob für die Auswertung konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle (gesamt) die folgenden Anfallstypen berücksichtigt wurden: Atonisch, infantile Spasmen (wenn unter 3 Jahre alt) und epileptische Krämpfe (wenn 3 Jahre und älter).

Die Ergebnisse sind in Tabelle 30 dargestellt. Auch hier zeigte sich in beiden Studien eine enorme Spannweite mit extremen Maxima in den Werten zu Baseline und während der Titrations- und Erhaltungsphase. In Studie 1 verringerte sich die Anfallshäufigkeit während der Titrations- und Erhaltungsphase (Behandlungszeitraum) im Vergleich zu Baseline im Verumarm im Median um -22,95 Anfälle pro 28 Tage, im Placeboarm im Median um -4,45 Anfälle pro 28 Tage. Der Unterschied zwischen den Studienarmen war statistisch signifikant mit $p < 0,001$. Die Differenz wurde nicht quantifiziert. Es ist unklar, ob der statistisch signifikante Unterschied allein durch ungleiche Verteilungen innerhalb der Studienarme zustande kommen könnte.

In Studie 1504 verringerte sich die Anfallshäufigkeit im Verumarm im Median um -3,35 Anfälle pro 28 Tage, im Placeboarm im Median um -0,79 Anfälle pro 28 Tage. Der Unterschied zwischen den Studienarmen war mit $p = 0,137$ statistisch nicht signifikant.

Im Studienbericht findet sich die Aussage, dass bei Durchführung dieser a priori geplanten Analyse ein hohes Maß an Heteroskedastizität in den Residuen festgestellt wurde. Es wurde vermutet, dass dies auf die hohe Variabilität in der Anzahl der erlebten nicht-konvulsiven Anfälle bei einigen Personen zurückzuführen sei. Die Analyse wurde als nicht-parametrische ANCOVA mit Rängen der prozentualen Veränderung gegenüber Baseline anstelle von Rängen der absoluten Veränderung durchgeführt. Hier wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen mit $p = 0,0027$ festgestellt. Die Analyse ist in den statistischen Outputs nicht enthalten.

Tabelle 30: Ergebnisse zum Endpunkt „Häufigkeit konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle“ in den Studien 1 und 1504; mITT-Population¹⁾

Häufigkeit konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle	Fenfluramin	Placebo
Studie 1		
Wert während der Baselinephase ²⁾	N = 40	N = 40
MW (SD)	229,79 (608,66)	79,60 (86,06)
Median (min; max)	45,00 (4,8; 3338,0)	53,18 (6,0; 323,3)
Wert während der Titrations- und Erhaltungsphase ²⁾	N = 40	N = 40
MW (SD)	92,14 (236,55)	109,98 (336,80)
Median (min; max)	12,64 (0,0; 1268,7)	43,61 (3,3; 2158,1)
Veränderung zu Baseline	N = 40	N = 40
MW (SD)	-137,65 (401,12)	30,38 (298,35)
Median (min; max)	-22,95 (-2069,3; 44,5)	-4,45 (-198,4; 1850,1)
LS Mean (SE) ³⁾	n. v.	n. v.
LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert ³⁾	n. v. [n. v.]; < 0,001	
Studie 1504		
Wert während der Baselinephase ²⁾	N = 43	N = 44
MW (SD)	45,52 (62,40)	87,85 (344,77)
Median (min; max)	22,67 (2,7; 270,7)	19,00 (4,0; 2293,3)
Wert während der Titrations- und Erhaltungsphase ²⁾	N = 43	N = 44
MW (SD)	55,91 (131,44)	72,97 (266,28)
Median (min; max)	7,49 (0,0; 631,3)	18,18 (2,4; 1765,7)
Veränderung zu Baseline	N = 43	N = 44
MW (SD)	10,39 (76,74)	-14,88 (80,73)
Median (min; max)	-3,35 (-100,6; 360,6)	-0,79 (-527,7; 22,5)
LS Mean (SE) ³⁾	n. v.	n. v.
LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert ³⁾	n. v. [n. v.]; 0,137	

¹⁾ Alle randomisierten Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis Fenfluramin oder Placebo erhalten haben und für die Einträge im Anfall-Tagebuch über mindestens eine Woche vorliegen. Die Studienteilnehmenden werden entsprechend der Behandlungsgruppe analysiert, zu der sie randomisiert wurden.

²⁾ Normiert auf 28 Tage.

³⁾ Nicht-parametrische ANCOVA mit Stratifizierungsfaktor Alter und Behandlungsgruppe als unabhängige Variablen, Ränge der Anfallsrate zu Baseline als Kovariate und Ränge der Anfallsfrequenz während der Titrations- und Erhaltungsphase als abhängige Variable.

Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of Covariance; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; mITT: modified Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; n. v.: nicht verfügbar SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Dauer von Anfällen inklusive Status epilepticus

Angaben zu der Dauer von epileptischen Anfällen in Studie 1 und 1504 sind in Tabelle 31 abgebildet. Numerisch zeigen sich in beiden Studien vorrangig vergleichbare Verteilungen zu Baseline und während des Behandlungszeitraums in den Kategorien < 2, 2–10 und > 10 Minuten. Ein statistischer Vergleich war nicht geplant und wurde nicht durchgeführt.

Ebenfalls hier dargestellt sind Ereignisse, die als Status epilepticus eingestuft wurden. Aufgrund von Überlappungen zwischen den Operationalisierungen der Endpunkte wird dieser Endpunkt jedoch lediglich ergänzend berücksichtigt (siehe Kapitel 2.3.2). Angaben zum Auftreten von Status epilepticus während der Baselinephase wurden nicht identifiziert. A priori vorgesehen war der exakte Test nach Fischer zur Feststellung von signifikanten Gruppenunterschieden, jedoch wurde im Studienbericht ein stratifizierter CMH-Test verwendet. Im Fließtext findet sich die Angabe, dass

diese Änderung nach Datenbankschluss beschlossen wurde. Eine Rationale wurde nicht identifiziert. In Studie 1 und 1504 wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede im Auftreten von Status epilepticus während der Titrations- und Erhaltungsphase festgestellt. Ein stratifizierter Effektschätzer wurde nicht berechnet.

Tabelle 31: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer von Anfällen“ in den Studien 1 und 1504; mITT-Population¹⁾

Dauer von Anfällen	Fenfluramin			Placebo			Fenfluramin vs. Placebo
	N ²⁾	Verteilung der Anfälle %		N ²⁾	Verteilung der Anfälle %		Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
		Baseline	Behandlungszeitraum ³⁾		Baseline	Behandlungszeitraum ³⁾	
Studie 1	40	N = 39		40	N = 39		k. A. ⁴⁾
< 2 Minuten		71,6	72,3		69,3	71,3	
2–10 Minuten		24,2	22,9		26,9	26,3	
> 10 Minuten	4,2	4,8	3,9	2,4			
Studie 1504	43	N = 42		44	N = 42		k. A. ⁴⁾
< 2 Minuten		83,5	81,2		76,6	78,1	
2–10 Minuten		15,9	17,1		22,1	20,6	
> 10 Minuten	0,6	1,8	1,3	1,3			
Status epilepticus (ergänzend) ⁵⁾	N	Personen mit Ereignis n (%)		N	Personen mit Ereignis n (%)		Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
Studie 1	40	k. A.	14 (35,0)	40	k. A.	11 (27,5)	n. v. [n. v.]; 0,461 ⁶⁾
Studie 1504	43	k. A.	14 (32,6)	44	k. A.	8 (18,2)	n. v. [n. v.]; 0,128 ⁶⁾

¹⁾ Alle randomisierten Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis Fenfluramin oder Placebo erhalten haben und für die Einträge im Anfall-Tagebuch über mindestens eine Woche vorliegen. Die Studienteilnehmenden werden entsprechend der Behandlungsgruppe analysiert, zu der sie randomisiert wurden.

²⁾ Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung.

³⁾ Titrations- und Erhaltungsphase.

⁴⁾ Eine statistische Auswertung wurde weder a priori geplant noch post hoc durchgeführt.

⁵⁾ Umfasst Personen mit Status-epilepticus-Ereignissen, die als UE erfasst wurden, sowie mit Anfällen > 10 Minuten aus dem Anfall-Tagebuch. Ein Anfall, der mehr als ein Kriterium erfüllte, wurde einmal gezählt.

⁶⁾ CMH-Test unter Berücksichtigung der Altersgruppe. A priori vorgesehen war der exakte Test nach Fischer.

Abkürzungen: CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; n. v.: nicht verfügbar; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Epilepsie-bedingte Hospitalisierungen

Aufgrund von Einschränkungen in der Operationalisierung und Validität werden Epilepsie-bedingte Hospitalisierungen ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt (siehe Kapitel 2.3.2). Die Ergebnisse sind in Tabelle 32 präsentiert. Angaben zu Hospitalisierungen während der Baselinephase wurden nicht identifiziert.

A priori vorgesehen war ein stratifizierter CMH-Test zur Feststellung von signifikanten Gruppenunterschieden, jedoch wurde im Studienbericht der exakte Test nach Fischer verwendet. Dies wird in Studie 1 mit der geringen Anzahl an Ereignissen begründet. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen in den Studien 1 und 1504.

Tabelle 32: Ergebnisse für den Endpunkt „Epilepsie-bedingte Hospitalisierungen“ in den Studien 1 und 1504; mITT-Population¹⁾ (ergänzend)

Epilepsie-bedingte Hospitalisierungen	Fenfluramin		Placebo		Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾
	Personen mit Ereignis n/N ²⁾ (%)		Personen mit Ereignis n/N ²⁾ (%)		
	Baseline	Behandlungszeitraum ³⁾	Baseline	Behandlungszeitraum ³⁾	
Studie 1	k. A.	6/40 (15,0)	k. A.	9/40 (22,5)	n. v. [n. v.]; 0,568
Studie 1504	k. A.	15/43 (34,9)	k. A.	13/44 (29,5)	n. v. [n. v.]; 0,651

¹⁾ Alle randomisierten Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis Fenfluramin oder Placebo erhalten haben und für die Einträge im Anfall-Tagebuch über mindestens eine Woche vorliegen. Die Studienteilnehmenden werden entsprechend der Behandlungsgruppe analysiert, zu der sie randomisiert wurden.

²⁾ Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung.

³⁾ Titrations- und Erhaltungsphase.

⁴⁾ Exakter Test nach Fischer. A priori vorgesehen war ein stratifizierter CMH-Test.

Abkürzungen: CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; n. v.: nicht verfügbar.

Klinischer Gesamteindruck mittels CGI-I

Ergebnisse der durch die Eltern beurteilten Veränderungen während Studie 1 und 1504 mittels CGI-I sind in Tabelle 33 dargestellt. Es liegen stratifiziert berechnete Odds Ratios (OR) vor. Das OR kann insbesondere bei Ereignisraten, wie sie in der Studie auftreten, nicht als Approximation des RR angesehen werden. Sie werden daher nicht berichtet. Auswertungen zum RR (Fenfluramin vs. Placebo) unter Berücksichtigung des Stratifizierungsfaktors Alter (≥ 6 vs. < 6 Jahre) liegen nicht vor.

In Studie 1 zeigte sich mit $p = 0,002$ ein statistisch signifikanter Unterschied in den Anteilen der Personen mit Verbesserungen gegenüber den Anteilen ohne Veränderungen / mit Verschlechterungen zwischen den Studienarmen zugunsten von Fenfluramin. Auch in Studie 1504 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen mit $p = 0,009$ zugunsten von Fenfluramin festgestellt.

Fehlende Werte wurden in diesen Auswertungen ignoriert. Auswertungen der Personen mit Verschlechterungen gegenüber Personen mit Verbesserungen / ohne Veränderungen wurden nicht geplant und durchgeführt.

Tabelle 33: Ergebnisse für Veränderungen laut CGI-I im Vergleich zu Baseline in den Studien 1 und 1504; mITT-Population¹⁾

Veränderungen laut CGI-I	Fenfluramin	Placebo	Fenfluramin vs. Placebo
	Anzahl zu Visite 12 <i>n (%)</i>	Anzahl zu Visite 12 <i>n (%)</i>	Effektschätzer ²⁾³⁾ [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾
Studie 1			
Sehr stark verbessert	11 (27,5)	1 (2,5)	n. v. [n. v.]; 0,002
Stark verbessert	11 (27,5)	3 (7,5)	
Gering verbessert	4 (10,0)	8 (20,0)	
Nicht verändert	6 (15,0)	14 (35,0)	
Gering verschlechtert	2 (5,0)	7 (17,5)	
Stark verschlechtert	2 (5,0)	3 (7,5)	
Sehr stark verschlechtert	1 (2,5)	0 (0,0)	
Fehlend	3 (7,5)	4 (10,0)	
Studie 1504			
Sehr stark verbessert	5 (11,6)	1 (2,3)	n. v. [n. v.]; 0,009
Stark verbessert	9 (20,9)	8 (18,2)	
Gering verbessert	12 (27,9)	7 (15,9)	
Nicht verändert	8 (18,6)	24 (54,5)	
Gering verschlechtert	0	3 (6,8)	
Stark verschlechtert	3 (7,0)	0	
Sehr stark verschlechtert	2 (4,7)	0	
Fehlend	4 (9,3)	1 (2,3)	

¹⁾ Alle randomisierten Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis Fenfluramin oder Placebo erhalten haben und für die Einträge im Anfall-Tagebuch über mindestens eine Woche vorliegen. Die Studienteilnehmenden werden entsprechend der Behandlungsgruppe analysiert, zu der sie randomisiert wurden.

²⁾ „Verbessert“ vs. „Nicht verändert“ und „Verschlechtert“. Keine Berücksichtigung fehlender Werte.

³⁾ Es liegen stratifiziert berechnete OR vor. Das OR kann insbesondere bei Ereignisraten, wie sie in der Studie auftreten, nicht als Approximation des RR angesehen werden. Sie werden daher nicht berichtet. Auswertungen zum RR (Fenfluramin vs. Placebo) unter Berücksichtigung des Stratifizierungsfaktors Alter (≥ 6 vs. < 6 Jahre) liegen nicht vor.

⁴⁾ Berechnung basiert auf stratifiziertem CMH-Test.

Abkürzungen: CGI-I: Clinical Global Impression scale – Improvement; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; n. v.: nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko.

Suizidales Verhalten und Absichten mittels C-SSRS Die C-SSRS wurde eingesetzt bei Kindern ab 7 Jahren, die nach Ansicht der klinischen Prüfperson zum Verstehen der Fragen in der Lage waren. Auf wie viele Kinder dies zutraf, ist nicht berichtet. Jeweils 29 Kinder waren in Studie 1 pro Studienarm ≥ 6 Jahre alt, in Studie 1504 waren 31 Kinder im Verumarm und 32 Kinder im Placeboarm ≥ 6 Jahre alt.

Zu Baseline lagen in Studie 1 für 14 Personen im Placeboarm und 20 Personen im Verumarm Ergebnisse in der C-SSRS vor. Während der Titrations- und Erhaltungsphase verringerte sich die Anzahl auf 13 Personen im Placeboarm und 17 Personen im Verumarm. Für Studie 1504 lagen zu Baseline Daten für 20 Personen aus dem Placeboarm und 15 Personen aus dem Verumarm vor. In der Behandlungsphase lagen Ergebnisse von 23 Personen aus dem Placeboarm und 20 Personen aus dem Verumarm vor.

Welchem Anteil der verfügbaren Studienpopulation dies jeweils entspricht, ist unklar. Sofern man als Basispopulation die Studienpopulation ≥ 6 Jahre heranzieht, liegen die Rücklaufquoten < 70 %.

Aufgrund der hohen Anteile fehlender Werte sowie der Unterschiede zwischen den Studienarmen in den Anteilen fehlender Werte können die Ergebnisse für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.

Exekutive Funktion mittels BRIEF / BRIEF-P

In Studie 1 wurde der BRIEF-P bei Kindern zwischen 2 und 4 Jahren, BRIEF bei Kindern und Jugendlichen zwischen 5 und 18 Jahren eingesetzt. Es ist unklar, ob hierbei das Alter zu Baseline entscheidend war oder die Instrumente im Laufe der Studie wechselten, sofern ein Kind seinen 5. Geburtstag hatte. In Studie 1504 war das Alter zu Baseline (< 5 Jahre für BRIEF-P und ≥ 5 Jahre für BRIEF) maßgeblich.

Dabei ist zu beachten, dass die Aufteilung in die Altersgruppe < 5 Jahre für BRIEF-P und ≥ 5 Jahre für BRIEF nicht den randomisierten Studienarmen mit dem Stratifizierungsfaktor < 6 vs. ≥ 6 Jahren entspricht. Es erfolgte keine Darstellung der Populationscharakteristika für die ITT-Population des BRIEF-P und BRIEF. Daher ist unklar, inwiefern es sich um vollumfänglich vergleichbare Populationen in den Studienarmen handelt.

Der pU stellt in Modul 4 die Rücklaufquoten für BRIEF und BRIEF-P dar. Entsprechende Angaben fehlen in den Studienunterlagen. Laut dieser Darstellung umfasste die mITT-Population in Studie 1 8 und 9 Kinder für BRIEF-P bzw. 32 und 31 Kinder und Jugendliche für BRIEF im Verum- und Placeboarm. In Studie 1504 entsprach dies jeweils 11 Kindern für BRIEF-P sowie 32 und 33 Kindern und Jugendlichen für BRIEF im Verum- und Placeboarm. Die Rücklaufquoten lagen in dieser Darstellung stets > 70 %, schwankten jedoch zwischen den Visiten und Studienarmen. Zusätzlich finden sich Angaben für die Analysepopulationen für Veränderungen gegenüber Baseline. Eine Darstellung findet sich zum Vergleich im Anhang (siehe Tabelle 44). Hier zeigten sich Rücklaufquoten < 70 %:

- Für BRIEF-P im Placeboarm der Studie 1504 zu Visite 8,
- für BRIEF im Verumarm der Studie 1504 zu Visite 8 und
- im Placeboarm der Studie 1 zu Visite 8 (hier nur im Gesamtwert).

Unterschiede zwischen 16 und 19 % im Anteil der Analysepopulationen zwischen den Studienarmen betreffen zusätzlich:

- BRIEF in der Studie 1 zu Visite 8 und
- BRIEF in der Studie 1 zu Visite 12 (hier nur Gesamtwert).

Angaben zu den Gründen für fehlende Werte wurden nicht identifiziert.

A priori plante der pU eine deskriptive Auswertung des BRIEF und BRIEF-P. In den Studienberichten finden sich hingegen Gruppenvergleiche der Veränderungen von Baseline mit Testung durch Wilcoxon-Rangsummentest ohne Bildung eines Effektschätzers. In Modul 4 stellt der pU zudem Auswertungen mit einem linearen Modell mit Messwiederholungen dar. Der pU macht keine Angaben zur Normalverteilung der Daten. Für die Nutzenbewertung wird die Analyse mittels eines linearen Modells mit Messwiederholungen ausgewählt, da beide Analysen als post hoc zu betrachten sind und keine Hinweise auf nicht-normalverteilte Daten vorliegen.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 34 dargestellt. Es zeigt sich im Gesamtwert des BRIEF-P in Studie 1 ein numerischer Unterschied von 6,25 (95%-KI: [-8,67; 21,17]) zwischen Fenfluramin und Placebo hinsichtlich der Veränderungen gegenüber Baseline, der mit $p = 0,3876$ jedoch nicht statistisch signifikant ist. Dies bestätigte sich in den zugrundeliegenden Indizes „Inhibitorische Selbstkontrolle“, „Flexibilität“ und „Metakognitive Entwicklung“, für die sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten. Im Gesamtwert des BRIEF-P zeigte sich in Studie 1504 mit einem Gruppenunterschied von 0,10 (95%-KI: [-13,15; 13,36]) bei $p = 0,9868$ nur ein geringer numerischer Unterschied zugunsten von Fenfluramin. Es wurden auch hier keine statistisch signifikanten

Unterschiede für die zugrundeliegenden Indizes festgestellt. Der pU führte die Ergebnisse der Studien 1 und 1504 zum BRIEF-P meta-analytisch nicht zusammen.

Hinsichtlich des BRIEF wurde nur in Studie 1 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Fenfluramin und Placebo in den Veränderungen gegenüber Baseline für den Gesamtwert und für die zugrundeliegenden Indizes festgestellt. Mit Hedges' g 0,76 (95%-KI: [0,21; 1,31]) lag jedoch lediglich die Veränderung im Index „Verhaltensregulation“ im mindestens geringen Ausmaß.

Da die beiden Studien keinen gleichgerichteten Effekt zeigen, wird auf die Darstellung der meta-analytischen Zusammenfassung der Studienergebnisse verzichtet.

Tabelle 34: Ergebnisse für BRIEF-P / BRIEF¹ in den Studien 1 und 1504; Sicherheitspopulation²

BRIEF-P / BRIEF	Fenfluramin			Placebo			Fenfluramin vs. Placebo
	N ³	Baseline MW (SD)	Veränderung zu Baseline MW (SD)	N ³	Baseline MW (SD)	Veränderung zu Baseline MW (SD)	LS-Mean-Differenz ⁴ [95%-KI]; p-Wert
BRIEF-P⁵ – Globaler Exekutiver Gesamtwert (GEC)⁶							
Studie 1	6	127,14 (13,87)	0,17 (22,13)	8	138,33 (22,57)	4,13 (7,72)	6,25 [-8,67; 21,17]; 0,3876
Studie 1504	10	129,10 (20,98)	-1,10 (14,75)	9	130,80 (18,68)	-0,56 (9,07)	0,10 [-13,15; 13,36]; 0,9868
BRIEF-P⁵ – Inhibitorische Selbstkontrolle-Index (ISCI)⁷							
Studie 1	6	55,43 (6,35)	-3,00 (8,69)	8	57,89 (8,01)	1,13 (4,49)	4,79 [-1,93 11,52]; 0,1500
Studie 1504	10	55,10 (11,23)	-2,50 (7,82)	9	54,40 (9,52)	0,33 (6,52)	2,02 [-4,69; 8,72]; 0,5297
BRIEF-P⁵ – Flexibilitäts-Index (FI)⁸							
Studie 1	6	35,71 (7,78)	0,00 (9,70)	8	40,00 (8,62)	0,00 (3,63)	2,35 [-3,83; 8,53]; 0,4322
Studie 1504	10	35,80 (9,58)	-0,40 (4,22)	9	34,30 (8,12)	0,11 (2,98)	-0,30 [-4,31; 3,71]; 0,8756
BRIEF-P⁵ – Metakognitive Entwicklungs-Index (EMI)⁹							
Studie 1	6	54,57 (10,97)	2,00 (9,34)	8	61,22 (13,01)	2,50 (2,93)	1,28 [-4,98; 7,53]; 0,6706
Studie 1504	10	57,40 (10,61)	0,30 (9,51)	9	59,70 (8,12)	0,11 (6,13)	0,11 [-7,70; 7,92]; 0,9762
BRIEF⁴ – Globaler Exekutiver Gesamtwert (GEC)¹⁰							
Studie 1	30	181,39 (40,87)	-11,03 (29,13)	25	177,38 (40,19)	8,92 24,87	18,48 [5,85; 31,11]; 0,0047 Hedges' g [95%-KI]: 0,72 [0,17; 1,27]
Studie 1504	23	183,33 (27,92)	5,17 (28,86)	26	189,42 (29,39)	-2,69 (30,72)	-6,30 [-21,61; 9,00]; 0,4101

BRIEF-P / BRIEF	Fenfluramin			Placebo			Fenfluramin vs. Placebo
	N ³⁾	Baseline MW (SD)	Veränderung zu Baseline MW (SD)	N ³⁾	Baseline MW (SD)	Veränderung zu Baseline MW (SD)	LS-Mean-Differenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert
BRIEF⁴⁾ – Verhaltensregulations-Index (BRI)¹¹⁾							
Studie 1	30	75,13 (18,27)	-4,43 (10,47)	25	73,66 (18,13)	3,04 (8,66)	6,99 [2,48; 11,51]; 0,0029 Hedges' g [95%-KI]: 0,76 [0,21; 1,31]
Studie 1504	23	74,75 (11,19)	0,43 (9,64)	26	76,50 (13,62)	-1,19 (9,64)	-1,29 [-6,87; 4,29]; 0,6420
BRIEF⁴⁾ – Metakognitions-Index (MI)¹²⁾							
Studie 1	30	106,26 (25,00)	-6,60 (20,68)	25	103,72 (25,12)	5,88 (19,14)	11,32 [2,13; 20,51]; 0,0165 Hedges' g [95%-KI]: 0,62 [0,07; 1,16]
Studie 1504	23	108,58 (20,96)	4,74 (22,06)	26	112,92 (18,46)	-1,50 (22,42)	-4,88 [-15,73; 5,97]; 0,3687

¹⁾ Angaben aus Modul 4.

²⁾ Alle randomisierten Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis Fenfluramin oder Placebo erhalten haben. Die Studienteilnehmenden werden entsprechend der Behandlungsgruppe analysiert, zu der sie randomisiert wurden.

³⁾ Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung.

⁴⁾ Lineares Modell mit wiederholten Messungen mit Veränderung zur Visite 12 als Funktion von Behandlung, Baseline-Wert und der Interaktion aus Behandlung x Visite.

⁵⁾ Ein höherer Wert indiziert schlechtere exekutive Funktionen.

⁶⁾ Summenwert gebildet aus den Skalen „Hemmung“, „Umstellfähigkeit“, „Emotionale Kontrolle“, „Arbeitsgedächtnis“ und „Planen/Organisieren“.

⁷⁾ Summenwert gebildet aus den Skalen „Hemmung“ und „emotionale Kontrolle“.

⁸⁾ Summenwert gebildet aus den Skalen „Umstellfähigkeit“ und „emotionale Kontrolle“.

⁹⁾ Summenwert gebildet aus den Skalen „Arbeitsgedächtnis“ und „Planen/Organisieren“.

¹⁰⁾ Summenwert gebildet aus den Indizes „Verhaltensregulation“ und „Metakognition“.

¹¹⁾ Summenwert gebildet aus den Skalen „Hemmung“, „Umstellfähigkeit“ und „emotionale Kontrolle“.

¹²⁾ Summenwert gebildet aus den Skalen „Initiative“, „Arbeitsgedächtnis“, „Planen/Organisieren“ und „Planen/Strukturieren“.

Abkürzungen: BRIEF(-P): Behavior Rating Inventory of Executive Function (– Preschool Version); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

3.4 Lebensqualität

Lebensqualität mittels PedsQL (generischer Kern)

A priori geplant wurde ein Gruppenvergleich des Gesamtwerts mittels Wilcoxon-Rangsummentest.

Der pU stellt in Modul 4 die Rücklaufquoten pro Subskala für die Studien 1 und 1504 dar. Entsprechende Angaben fehlen in den Studienunterlagen.

Für den Gesamtwert gingen in Studie 1 Werte von 35 Personen (87,5 %) im Verumarm und 32 Personen (80,0 %) im Placeboarm in die Analyse ein. Im a priori geplanten Vergleich für den Gesamtwert zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen in den Veränderungen von Baseline zu Woche 12 / Studienende. Der pU liefert in Modul 4 zusätzliche Post-hoc-Auswertungen mittels eines linearen Modells mit Messwiederholungen. Aussagen zur Normalverteilung fehlen. Auch hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied mit einer Mittelwertdifferenz von -7,58 (95%-KI: [-13,44; -1,72]) und p = 0,012, dessen klinische Relevanz auf Basis von Hedges' g -0,53 (95 %-KI: [-1,01; -0,04]) unklar bleibt.

Für Studie 1504 lagen hingegen laut Modul 4 nur von 27 Personen (62,7 %) aus dem Verumarm und 31 Personen (70,5 %) aus dem Placeboarm Werte für die Analyse des Gesamtwerts vor. In den ebenfalls mitgelieferten statistischen Outputs wird die Analysepopulation jedoch mit 30 Personen (69,8 %) im Verumarm und 36 Personen (81,8 %) im Placeboarm angegeben. Der Argumentation des pU zur Reduktion der Basispopulation wird nicht gefolgt, da die Annahme „Missing at Random“ nicht begründbar ist.

Die für Studie 1504 im linearen Modell mit Messwiederholungen ermittelte Mittelwertdifferenz in den Veränderungen betrug -1,17 (95%-KI: [-7,05; 4,70]) mit $p = 0,6907$. Hedges' g wird mit -0,03 (95%-KI: [-0,51; 0,46]) für diese Analyse angegeben. Dies entspricht auch den Angaben der mitgelieferten statistischen Outputs. In der Meta-Analyse findet sich jedoch eine diskrepante Angabe von -0,13 (95%-KI: [-0,65; 0,38]). Die Analyse kann daher nicht berücksichtigt werden.

Tabelle 35: Ergebnisse für Veränderung des PedsQL im Vergleich zu Baseline in den Studien 1 und 1504; mITT-Population¹⁾

Veränderung des PedsQL	Fenfluramin			Placebo			Fenfluramin vs. Placebo
	n/N ²⁾ (%)	Baseline MW (SD)	Differenz Woche 12 MW (SD)	n/N ²⁾ (%)	Baseline MW (SD)	Differenz Woche 12 MW (SD)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert ³⁾
PedsQL – Lebensqualität gesamt							
Studie 1	35/40 (87,5)	48,7 (18,1)	5,9 (15,1)	32/40 (80,0)	45,6 (17,1)	-1,6 (10,4)	n. v. [n. v.]; 0,020
Studie 1504	30/43 (69,8)	52,5 (12,1)	-0,9 (11,8)	36/44 (81,8)	50,2 (16,6)	-0,3 (12,4)	n. v. [n. v.]; 0,618

¹⁾ Alle randomisierten Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis Fenfluramin oder Placebo erhalten haben und für die Einträge im Anfall-Tagebuch über mindestens eine Woche vorliegen. Die Studienteilnehmenden werden entsprechend der Behandlungsgruppe analysiert, zu der sie randomisiert wurden.

²⁾ Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung.

³⁾ Wilcoxon-Rangsummentest.

Abkürzungen: k. A. keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; n. v.: nicht verfügbar; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung.

Lebensqualität bei kindlicher Epilepsie mittels QOLCE A priori geplant wurde ein Gruppenvergleich des Gesamtwerts mittels Wilcoxon-Rangsummentest.

Der pU stellt in Modul 4 die Rücklaufquoten pro Subskala für die Studien 1 und 1504 dar. Entsprechende Angaben fehlen in den Studienunterlagen. Mit Rücklaufquoten zwischen 51,2 und 77,5 % in den Subskalen lagen die Rücklaufquoten bereits zu Baseline im niedrigen Bereich. Für die Auswertung von Veränderungen im Gesamtwert konnten in Studie 1 Daten von 28 Personen (70,0 %) im Verumarm und 25 Personen (62,5 %) im Placeboarm berücksichtigt werden. In Studie 1504 gingen 21 Personen (48,8 %) aus dem Verumarm und 28 Personen (63,6 %) aus dem Placeboarm in die Analyse ein.

Angaben zu den Gründen fehlender Werte konnten nicht identifiziert werden. Aufgrund der hohen Anteile fehlender Werte werden die Ergebnisse für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

3.5 Sicherheit

Im folgenden Kapitel sind Ergebnisse der Sicherheitsauswertungen für die Studien 1, 1504 und ergänzend der Studie 1503 dargestellt. Es ist anzumerken, dass einige der im Folgenden dargestellten Systemorganklassen und Preferred Terms Symptome des Dravet-Syndroms umfassen und daher nicht auszuschließen ist, dass Symptome aus der Endpunktkategorie „Morbidity“ enthalten sind.

Unerwünschte Ereignisse wurden ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zur letzten Studienvsiste / Visite bei vorzeitigem Abbruch aufgezeichnet. Ausgewertet wurden UE, die bei oder nach der ersten Dosis des Prüfprodukts auftraten und nicht bereits vor der ersten Dosisgabe bestanden (siehe Kapitel 2.3.4). Die mediane Behandlungsdauer betrug jeweils 111 Tage in den Studienarmen der Studie 1 und 120 Tage in der Studie 1504 (siehe Tabelle 23). Die mediane Exposition in Studie 1503 (Extensionsstudie) betrug 256 Tage (siehe Tabelle 24).

Tabelle 36 stellt zusammenfassend die Ergebnisse der Sicherheitserhebungen der Studien 1 und 1504 dar. Es traten nur geringe numerische Unterschiede hinsichtlich schwerer und schwerwiegender UE sowie UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, auf. Dabei traten mit Ausnahme von SUE in Studie 1504 jeweils mehr Ereignisse im Verumarm auf. Stratifizierte Effektschätzer liegen nicht vor. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen werden nicht-stratifizierte RR jedoch im Anhang (siehe Tabelle 45) dargestellt.

Tabelle 36: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in den Studien 1 und 1504; Sicherheitspopulation¹⁾

Studien 1 und 1504 Personen mit mindestens einem Ereignis	Fenfluramin n/N²⁾ (%)	Placebo n/N²⁾ (%)	Effektschätzer³⁾ [95%-KI]; p-Wert
UE			
Studie 1	38/40 (95,0)	26/40 (65,0)	– ⁴⁾
Studie 1504	42/43 (97,7)	42/44 (95,5)	– ⁴⁾
Schwere UE			
Studie 1	3/40 (7,5)	2/40 (5,0)	k. A.
Studie 1504	2/43 (4,7)	0/44 (0)	k. A.
SUE			
Studie 1	5/40 (12,5)	4/40 (10,0)	k. A.
Studie 1504	6/43 (14,0)	7/44 (15,9)	k. A.
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte			
Studie 1	5/40 (12,5)	0/40 (0)	k. A.
Studie 1504	2/43 (4,7)	1/44 (2,3)	k. A.

¹⁾ Alle randomisierten Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis Fenfluramin oder Placebo erhalten haben. Die Studienteilnehmenden werden entsprechend der Behandlungsgruppe analysiert, zu der sie randomisiert wurden.

²⁾ Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung.

³⁾ Es liegen keine stratifiziert berechneten Effektschätzer vor. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen werden nicht-stratifizierte RR im Anhang (siehe Tabelle 45) dargestellt.

⁴⁾ Patientenrelevanz von Laborparametern unklar

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Die Sicherheitsereignisse der Studie 1503 sind ergänzend in Tabelle 37 dargestellt. Bis zum Datenschnitt (13.03.2018) erlitten 89,7 % der Sicherheitspopulation mindestens ein UE. Davon entfielen 6,0 % auf schwere UE und 15,1 % auf SUE. Bei 5 Personen (2,2 %) führte ein UE zum Abbruch der Studie. Eine Person verstarb zudem im Studienverlauf (siehe Kapitel 3.2).

Tabelle 37: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in der Studie 1503; Sicherheitspopulation¹⁾ (ergänzend, Interimsanalyse: 13.03.2018)

Studie 1503 Personen mit mindestens einem Ereignis	Fenfluramin n/N²⁾ (%)
UE	208/232 (89,7)
Schwere UE	14/232 (6,0)
SUE	35/232 (15,1)
UE, das zum Abbruch der Studie führte	5/232 (2,2)

¹⁾ Alle Testpersonen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation während der 24-monatigen Behandlungsphase erhalten haben.

²⁾ Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung.

Abkürzungen: (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

Häufige UE (≥ 10 % in einem Studienarm) in den Studien 1 und 1504 sind in Tabelle 38 dargestellt.

Am häufigsten traten in Studie 1 UE aus den Systemorganklassen „Untersuchungen“ und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ auf; in Studie 1504 in den Systemorganklassen „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und „Erkrankungen des Nervensystems“. Numerisch traten – mit Ausnahme der Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ – jeweils mehr Ereignisse im Verum- als im Placeboarm auf.

Unterschiede zwischen den Studienarmen von > 5 betroffenen Personen zeigten sich dabei auf Ebene der Systemorganklassen in Studie 1 in „Untersuchungen“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ sowie „Psychiatrische Erkrankungen“ mit numerisch mehr Ereignissen im Verumarm. In Studie 1504 wiesen eine Vielzahl von Systemorganklassen Unterschiede > 5 Personen auf, wobei in den folgenden Systemorganklassen numerisch mehr Ereignisse im Verumarm auftraten: „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Untersuchungen“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Erkrankungen des Nervensystems“ und „Psychiatrische Erkrankungen“. In den Systemorganklassen „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ traten hingegen numerisch mehr Ereignisse im Placeboarm auf.

Es ist unklar, inwiefern die Berechnung stratifizierter Effektschätzer möglich gewesen wäre.

Tabelle 38: UE mit Inzidenz ≥ 10 % innerhalb eines Studienarms in den Studien 1 und 1504; Sicherheitspopulation¹⁾

MedDRA ²⁾ -Systemorganklasse Preferred Term	Studie 1			Studie 1504		
	Fenfluramin N ³⁾ = 40	Placebo N ³⁾ = 40	RR ⁴⁾ [95%-KI] p-Wert	Fenfluramin N ³⁾ = 43	Placebo N ³⁾ = 44	RR ⁴⁾ [95%-KI] p-Wert
Untersuchungen	20 (50,0)	9 (22,5)	k. A.	17 (39,5)	10 (22,7)	k. A.
Echokardiogramm anomal	9 (22,5)	5 (12,5)	k. A.	– ⁵⁾	– ⁵⁾	–
Glukose im Blut erniedrigt	– ⁵⁾	– ⁵⁾	–	6 (14,0)	2 (4,5)	k. A.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	17 (42,5)	3 (7,5)	k. A.	21 (48,8)	9 (20,5)	k. A.
Appetit vermindert	15 (37,5)	2 (5,0)	k. A.	19 (44,2)	5 (11,4)	k. A.
Erkrankungen des Nervensystems	16 (40,0)	12 (30,0)	k. A.	24 (55,8)	16 (36,4)	k. A.
Lethargie	7 (17,5)	2 (5,0)	k. A.	6 (14,0)	2 (4,5)	k. A.
Somnolenz	4 (10,0)	3 (7,5)	k. A.	– ⁵⁾	– ⁵⁾	–
Krampfanfall ⁶⁾	3 (7,5)	5 (12,5)	k. A.	2 (4,7)	7 (15,9)	k. A.
Status epilepticus ⁶⁾⁷⁾	– ⁵⁾	– ⁵⁾	–	5 (11,6)	0	k. A.
Tremor	– ⁵⁾	– ⁵⁾	–	5 (11,6)	0	k. A.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15 (37,5)	7 (17,5)	k. A.	16 (37,2)	10 (22,7)	k. A.
Diarrhoe	7 (17,5)	3 (7,5)	k. A.	10 (23,3)	3 (6,8)	k. A.
Obstipation	4 (10,0)	0	k. A.	– ⁵⁾	– ⁵⁾	–
Erbrechen	3 (7,5)	4 (10,0)	k. A.	– ⁵⁾	– ⁵⁾	–
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 (32,5)	15 (37,5)	k. A.	25 (58,1)	32 (72,7)	k. A.
Nasopharyngitis	7 (17,5)	5 (12,5)	k. A.	7 (16,3)	15 (34,1)	k. A.
Bronchitis	– ⁵⁾	– ⁵⁾	–	5 (11,6)	2 (4,5)	k. A.
Grippe	0	4 (10,0)	k. A.	– ⁵⁾	– ⁵⁾	–
Infektion der oberen Atemwege	0	5 (12,5)	k. A.	– ⁵⁾	– ⁵⁾	–
Psychiatrische Erkrankungen	10 (25,0)	2 (5,0)	k. A.	15 (34,9)	4 (9,1)	k. A.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (20,0)	9 (22,5)	k. A.	24 (55,8)	10 (22,7)	k. A.
Fatigue	4 (10,0)	1 (2,5)	k. A.	11 (25,6)	2 (4,5)	k. A.
Fieber	2 (5,0)	8 (20,0)	k. A.	11 (25,6)	4 (9,1)	k. A.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (15,0)	2 (5,0)	k. A.	3 (7,0)	9 (20,5)	k. A.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	5 (12,5)	3 (7,5)	k. A.	6 (14,0)	5 (11,4)	k. A.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (2,5)	6 (15,0)	k. A.	7 (16,3)	6 (13,6)	k. A.

¹⁾ Alle randomisierten Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis Fenfluramin oder Placebo erhalten haben. Die Studienteilnehmenden werden entsprechend der Behandlungsgruppe analysiert, zu der sie randomisiert wurden.

²⁾ Version 18.1.

³⁾ Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung.

⁴⁾ Auswertungen zum RR (Fenfluramin vs. Placebo) unter Berücksichtigung des Stratifizierungsfaktors Alter (≥ 6 vs. < 6 Jahre) liegen nicht vor.

⁵⁾ Inzidenz $< 10\%$.

⁶⁾ Enthält möglicherweise Ereignisse aus der Endpunktkategorie „Morbidity“.

⁷⁾ Enthalten in der ergänzend dargestellten Auswertung zum Status epilepticus (siehe Tabelle 31).

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Häufige UE ($\geq 10\%$) jeglichen Schweregrads der Studie 1503 sind in Tabelle 39 aufbereitet. Am häufigsten wurden Ereignisse aus der Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ mit 139 betroffenen Personen berichtet, gefolgt von „Untersuchungen“ mit 79 Personen und „Erkrankungen des Nervensystems“ mit 73 Personen. Der am häufigsten berichtete Preferred Term betraf mit 50 Personen „Pyrexie“.

Tabelle 39: UE mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in der Studie 1503; Sicherheitspopulation¹⁾ (ergänzend)

Studie 1503 MedDRA²⁾-Systemorganklasse Preferred Term	Fenfluramin N = 232
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	139 (59,9)
Nasopharyngitis	45 (19,4)
Influenza	27 (11,6)
Infektionen der oberen Atemwege	24 (10,3)
Untersuchungen	79 (34,1)
Echokardiogramm anomal	33 (14,2)
Erkrankungen des Nervensystems	73 (31,5)
Krampfanfall ³⁾	26 (11,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	69 (29,7)
Pyrexie	50 (21,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	52 (22,4)
Diarrhoe	25 (10,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	46 (19,8)
Verminderter Appetit	37 (15,9)
Psychiatrische Erkrankungen	43 (18,5)
Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	33 (14,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	33 (14,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	32 (13,8)

¹⁾ Alle Testpersonen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation während der 24-monatigen Behandlungsphase erhalten haben.

²⁾ Version 19.0.

³⁾ Enthält möglicherweise Ereignisse aus der Endpunktkategorie „Morbidity“.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse

3 Personen (7,5 %) im Verumarm und 2 Personen (5,0 %) im Placeboarm erlitten in Studie 1 ein schweres UE. Dabei trat lediglich mit 2 betroffenen Personen (5,0 %) im Placeboarm in der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ eine Inzidenz ≥ 5 % auf. In dieser Systemorganklasse erlitt auch eine Person (2,5 %) aus dem Verumarm ein Ereignis.

In Studie 1504 waren insgesamt 2 Personen (4,7 %) aus dem Verumarm und keine Person aus dem Placeboarm von schweren UE betroffen.

In Studie 1503 traten bei 14 Personen (6,0 %) schwere UE auf, darunter keine auf Ebene der Systemorganklassen / Preferred Terms mit einer Inzidenz von mindestens 5 %.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

5 Personen (12,5 %) im Verumarm und 4 Personen (10,0 %) im Placeboarm erlitten in Studie 1 ein SUE. In Studie 1504 waren 6 Personen (14,0 %) im Verumarm und 7 Personen (15,9 %) im Placeboarm von SUE betroffen (siehe Tabelle 40).

SUE traten in Studie 1503 bei 15,1 % der Sicherheitspopulation auf. Dabei wurde lediglich im der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ mit 17 betroffenen Personen (7,3 %) eine Inzidenz von ≥ 5 % erreicht.

Tabelle 40: SUE mit Inzidenz ≥ 5 % innerhalb eines Studienarms in den Studien 1 und 1504; Sicherheitspopulation¹⁾

MedDRA ²⁾ -Systemorganklasse Preferred Term	Studie 1		Studie 1504	
	Fenfluramin N ³⁾ = 40	Placebo N ³⁾ = 40	Fenfluramin N ³⁾ = 43	Placebo N ³⁾ = 44
Erkrankungen des Nervensystems	4 (10,0)	3 (7,5)	5(11,6)	4 (9,1)
Krampfanfall ⁴⁾	- ⁵⁾	- ⁵⁾	1 (2,3)	4 (9,1)
Status epilepticus ⁵⁾⁶⁾	2 (5,0)	2 (5,0)	3 (7,0)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	- ⁵⁾	- ⁵⁾	0	3 (6,8)

¹⁾ Alle randomisierten Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis Fenfluramin oder Placebo erhalten haben. Die Studienteilnehmenden werden entsprechend der Behandlungsgruppe analysiert, zu der sie randomisiert wurden.

²⁾ Version 18.1.

³⁾ Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung.

⁴⁾ Enthält möglicherweise Ereignisse aus der Endpunktkategorie „Morbidity“.

⁵⁾ Inzidenz < 5 %.

⁶⁾ Enthalten in der ergänzend dargestellten Auswertung zum Status epilepticus (siehe Tabelle 31).

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten

Bei 5 Personen im Verumarm und keiner Person im Placeboarm führte in Studie 1 ein UE zum Abbruch der Studienmedikation. Davon entfielen 3 Ereignisse in die Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ mit 2 Ereignissen im Preferred Term „Somnolenz“. Die übrigen Ereignisse betrafen jeweils nur einen Preferred Term (< 5 %).

In Studie 1504 traten bei 2 Personen (4,7 %) im Verumarm und 1 Person (2,3 %) im Placeboarm UE auf, die zum Abbruch der Studienmedikation führten. Damit waren < 5 % der Studienpopulation betroffen.

In Studie 1503 führte ein UE bei 5 Personen (2,2 %) zu einem Studienabbruch. Darunter traten auf Ebene der Systemorganklassen / Preferred Terms keine UE mit einer Inzidenz von mindestens 5 % auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Eine Übersicht der UE von besonderem Interesse, die bei ≥ 5 % der Personen in jeder Behandlungsgruppe nach Systemorganklasse und Preferred Term auftraten, ist in Tabelle 41 dargestellt. Ein Abgleich mit den in Kapitel 2.3.4 beschriebenen, a priori definierten UE von besonderem Interesse zeigt, dass nur für einen geringen Anteil der dort beschriebenen Ereignisse Ergebnisse berichtet werden.

In Studie 1 waren 8 Personen mehr im Verumarm als im Placeboarm von UE von besonderem Interesse betroffen. Der größte Unterschied zeigte sich mit 4 mehr betroffenen Personen im Verumarm im Preferred Term „Echokardiogramm anomal“. In Studie 1504 erlitten jeweils 10 Personen aus dem Placebo- und Verumarm ein UE von besonderem Interesse. Mit 4 mehr betroffenen Personen im Verumarm wurde der größte Unterschied im Preferred Term „Glukose im Blut erniedrigt“ festgestellt.

Tabelle 41: UE von besonderem Interesse mit Inzidenz ≥ 5 % innerhalb eines Studienarms in den Studien 1 und 1504; Sicherheitspopulation¹⁾

MedDRA ²⁾ -Systemorganklasse Preferred Term	Studie 1		Studie 1504	
	Fenfluramin N ³⁾ = 40	Placebo N ³⁾ = 40	Fenfluramin N ³⁾ = 43	Placebo N ³⁾ = 44
Jegliches UE von besonderem Interesse	18 (45,0)	10 (25,0)	10 (23,3)	10 (22,7)
Untersuchungen	16 (40,0)	8 (20,0)	10 (23,3)	8 (18,2)
Echokardiogramm anomal	9 (22,5)	5 (12,5)	k. A.	k. A.
Blutdruck diastolisch erhöht	3 (7,5)	1 (2,5)	0	3 (6,8)
Prolaktin im Blut erhöht	3 (7,5)	0	k. A.	k. A.
Blutdruck erhöht	2 (5,0)	0	0	3 (6,8)
Glukose im Blut erniedrigt	k. A.	k. A.	6 (14,0)	2 (4,5)
Herzfrequenz erhöht	k. A.	k. A.	1 (2,3)	1 (2,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	k. A.	k. A.	0	2 (4,5)
Hypoglykämie	k. A.	k. A.	0	2 (4,5)

¹⁾ Alle randomisierten Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis Fenfluramin oder Placebo erhalten haben. Die Studienteilnehmenden werden entsprechend der Behandlungsgruppe analysiert, zu der sie randomisiert wurden.

²⁾ Version 18.1.

³⁾ Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

In Studie 1503 (siehe Tabelle 42) traten unter der Studienmedikation bei 26,7 % der Kinder und Jugendlichen UE von besonderem Interesse auf, die vorrangig der Systemorganklasse „Untersuchungen“ (24,6 %) zuzuordnen sind.

Tabelle 42: UE von besonderem Interesse mit einer Inzidenz ≥ 5 % in der Studie 1503; Sicherheitspopulation¹⁾ (ergänzend, Interimsanalyse: 13.03.2018)

Studie 1503 MedDRA²⁾-Systemorganklasse Preferred Term	Fenfluramin N³⁾ = 232
Jegliches UE von besonderem Interesse	62 (26,7)
Untersuchungen	57 (24,6)
Echokardiogramm anomal	33 (14,2)
Glukose im Blut erniedrigt	14 (6,0)

¹⁾ Alle Testpersonen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation während der 24-monatigen Behandlungsphase erhalten haben.

²⁾ Version 19.0.

³⁾ Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Fenfluramin

Gemäß Fachinformation ist Fenfluramin (Fintepla®) indiziert bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Jahren zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika. Für Patientinnen und Patienten, die kein Stiripentol einnehmen, beträgt die Anfangsdosis 0,2 mg/kg/Tag, die zunächst auf 0,4 mg/kg/Tag und später auf die empfohlene Erhaltungsdosis 0,7 mg/kg/Tag erhöht wird. Für Patientinnen und Patienten, die Stiripentol einnehmen, beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis hingegen 0,4 mg/kg/Tag. Fenfluramin wird gemäß dem Programm für den kontrollierten Zugang verordnet und abgegeben [10].

Die vorliegenden kontrollierten Studien 1 und 1504 rekrutierten Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Dravet-Syndrom mit mindestens 4 konvulsiven Anfällen in den 4 Wochen vor Studienbeginn.

Die Eingrenzung auf Personen mit mindestens 4 konvulsiven Anfällen in 4 Wochen findet sich nicht im Anwendungsgebiet von Fenfluramin wieder. Der pU liefert keine Angaben dazu, bei welchem Anteil der am Dravet-Syndrom Erkrankten eine solche Symptomatik trotz Einnahme antiepileptischer Therapien vorliegt. Daher ist unklar, inwiefern es sich bei der Studienpopulation um stärker betroffene Patientinnen und Patienten gegenüber der Zulassungspopulation handelt.

Die Zulassung von Fenfluramin erfasst auch erwachsene Personen mit Dravet-Syndrom. Diese waren jedoch von der Teilnahme an den Studien 1 und 1504 ausgeschlossen. Auch in der ergänzend für die Sicherheitsendpunkte dargestellten Extensionsstudie 1503 waren zu Studienbeginn lediglich Personen im Alter von 2 bis 18 Jahren zur Studienteilnahme zugelassen. Dieses Einschlusskriterium wurde mit länderspezifischen Protokollamendments zwischen dem 02.02.2018 und dem 10.04.2018 auf ≤ 35 -Jährige erweitert, die Zeitpunkte liegen jedoch um den Datenschnitt vom 13.03.2018. Ergebnisse eines späteren Datenschnitts vom 14.10.2019 wurden lediglich als Schriftverkehr zwischen pU und Zulassungsbehörden eingereicht und konnten daher nicht berücksichtigt werden. Wie viele Personen über 18 Jahre zu diesem Zeitpunkt in Studie 1503 eingeschlossen waren, ist unbekannt. Für die erwachsene Zulassungspopulation liegen damit keine Informationen zu Wirksamkeit und Sicherheit von Fenfluramin vor.

In den berücksichtigten Studien nahmen u. a. Personen aus Deutschland teil. Die Ergebnisse erscheinen daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.2 Design und Methodik der Studien 1, 1504 und 1503

Berücksichtigt wurden in der Nutzenbewertung die randomisiert, kontrollierten Studien 1 und 1504. Ergänzend wurde die Extensionsstudie 1503 zur Sicherheit herangezogen.

Studien 1 und 1504

Bei Studie 1 (Studie 1501 und 1502 zusammengefasst) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign (1:1:1). In dieser Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag und Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag gegenüber Placebo bei Kindern und Jugendlichen mit Dravet-Syndrom untersucht. Für die Nutzenbewertung sind ausschließlich der fachinformationskonform dosierte

Studienarm mit Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag und der Studienarm mit Placebo relevant. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert für Alter (< 6 vs. ≥ 6 Jahre). Die Studienmedikation erfolgte als Zusatztherapie zur bestehenden antiepileptischen Therapie, wobei der Einsatz von Stiripentol in Studie 1501 ausgeschlossen und in Studie 1502 möglich war. Für Personen mit Stiripentol als Basistherapie war die Fenfluramin-Dosis auf 0,4 mg/kg/Tag festgesetzt. Die Therapie erfolgte damit fachinformationskonform. Primäres Zielkriterium der Studie war die Veränderung in der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle von Baseline zur Titrations- und Erhaltungsphase.

Studie 1504 wies einen ähnlichen Aufbau auf: In dieser Studie wurden die Patientinnen und Patienten 1:1 auf 0,4 mg/kg/Tag Fenfluramin und Placebo randomisiert. Alle Studienteilnehmenden erhielten als Basistherapie Stiripentol. Die Therapie mit Fenfluramin erfolgte damit fachinformationskonform.

Die Studien gliederten sich in eine 6-wöchige Baselinephase, eine kontrollierte Titrationsphase (Studie 1: 2 Wochen, Studie 1504: 3 Wochen) und eine kontrollierte 12-wöchige Erhaltungsphase. Im Folgenden werden Ergebnisse aus Titrations- und Erhaltungsphase zusammen als Behandlungsphase ausgewertet. Studienteilnehmende konnten im Anschluss an der einarmigen Extensionsstudie 1503 teilnehmen. In dem Fall folgte auf die Erhaltungsphase eine 2-wöchige Transitionsphase, in der die Therapie auf 0,2 mg/kg/Tag Fenfluramin umgestellt wurde. Sofern die Studienteilnehmenden nicht in die Extensionsstudie 1503 übergingen, durchliefen die Patientinnen und Patienten stattdessen eine 2-wöchige Auswaschphase. Für diese Studienteilnehmenden folgte zudem eine bis zu 6-monatige Nachbeobachtungsphase.

Studie 1 besteht aus den separat geplanten Studien 1501 und 1502, welche aufgrund einer langsamen Rekrutierung als Studie 1 zusammengelegt wurden. Studie 1 selbst besitzt damit kein Studienprotokoll, sondern lediglich einen SAP. Laut EPAR [9] wurde eine Reihe von Verstößen bei der Studiendurchführung festgestellt. Es wurde daher eine Good-Clinical-Practice-Inspektion beantragt und mehrere, auch kritische, Abweichungen festgestellt. Die European Medicines Agency (EMA) forderte Sensitivitätsanalysen, welche jedoch nicht mit dem Dossier eingereicht wurden. Der Einfluss der Verstöße gegen die Studiendurchführung auf die Ergebnisse wurde für die in der Nutzenbewertung dargestellten Studienarme als gering eingestuft. Da die Sensitivitätsanalysen jedoch nicht vorgelegt wurden, kann eine abschließende Einstufung zu den Auswirkungen der festgestellten Verstöße in der Nutzenbewertung nicht getroffen werden.

Die Nachvollziehbarkeit der Studienplanung ist zudem dadurch eingeschränkt, dass für Studie 1502 zahlreiche länderspezifische Amendments des Studienprotokolls stattfanden. Mit Protokollamendment 3.4 für Japan änderte sich die Hauptversionsnummer von 2 auf 3. Der Stellenwert dieses Protokolls für Studienzentren aus anderen Ländern ist nicht nachvollziehbar. Unter anderem wurde mit diesem Amendment die Einnahme von Stiripentol als antiepileptische Basistherapie ermöglicht, die zuvor nicht möglich war. Der Aspekt der Protokollamendments betrifft auch Studie 1504: 12 länderspezifische Amendments erschienen nach Einschluss der ersten Testperson. Die Inhalte der Amendments scheinen im Wesentlichen gleiche Änderungen zu umfassen. Durch die Umsetzung ist jedoch nicht nachvollziehbar, inwiefern diese Änderungen zeitgleich in den beteiligten Ländern umgesetzt wurden.

Mit Protokollamendment 3 vom 31. Oktober 2016 in Studie 1501 bzw. Protokollamendment 2 vom 31. Oktober 2016 in Studie 1502 wurden für Studie 1 zudem länderübergreifend Änderungen an den Einschlusskriterien durchgeführt: In der Aufzählung der erforderlichen Anzahl von Krampfanfällen in den 12 Wochen vor dem Screening wurden atonische Krampfanfälle durch tonisch-atonische Krampfanfälle ersetzt. Ein Rationale für diese Änderung wurde nicht identifiziert. Diese

Änderung scheint nicht kongruent mit dem Einschlusskriterium zum Auftreten mehrerer Anfallstypen der Studie 1. Hier werden lediglich atonische, nicht jedoch tonisch-atonische Anfälle aufgezählt. Es ist unklar, inwiefern in der klinischen Ausprägung des Dravet-Syndroms tatsächlich atonische Anfälle ohne tonische Komponente auftreten und inwiefern dies unterschiedlich stark am Dravet-Syndrom erkrankte Personen widerspiegeln würde. In Studie 1504 fand diese Änderung zudem nicht statt: Hier wurden Personen mit atonischen, nicht tonisch-atonischen Anfällen eingeschlossen. Dies ist kongruent mit der Aufzählung der erforderlichen Anzahl an Anfällen in den 12 Wochen vor Screening. Konsequenzen der beobachteten Diskrepanz in den Einschlusskriterien der Studie 1 für die Patientenrekrutierung dieser Studie und auch im Hinblick auf die Ähnlichkeit der Studienpopulationen der Studien 1 und 1504 können abschließend nicht abgeschätzt werden.

Neben den Ein- und Ausschlusskriterien sind für die Studien 1 und 1504 separat weitere Kriterien aufgeführt, die für die Randomisierung zusätzlich erfüllt sein mussten. Es ist unklar, warum diese Kriterien gesondert zu den Ein- und Ausschlusskriterien aufgeführt sind. Es ist nicht dargelegt, was mit Personen geschah, die zwar die Ein- und Ausschlusskriterien, nicht aber die Kriterien für die Randomisierung erfüllten. Denkbar ist beispielsweise, dass die Personen nach Verstreichen einer gewissen Zeitspanne erneut gescreent wurden. Angaben hierzu fehlen jedoch.

Es liegen keine detaillierten Informationen zur Erstellung der Randomisierungssequenz der Studien 1 und 1504 vor. Es zeigen sich gleiche Verteilungen zu Baseline in den Stratifizierungsgruppen < 6 vs. ≥ 6 Jahre. Jeweils 19 Personen waren in Studie 1 pro Studienarm weiblichen Geschlechts, in Studie 1504 waren 20 Personen im Verumarm und 17 im Placeboarm weiblich. Auch hinsichtlich der genetischen Abstammung und Region des teilnehmenden Studienzentrums zeigten sich im Wesentlichen gleiche Verteilungen in den Studienarmen. Keine Informationen waren jedoch verfügbar zu den Anfallstypen vor Studienbeginn, der Anzahl der begleitenden antiepileptischen Therapien zu Studienbeginn und der Krankheitsdauer. Imbalancen traten hinsichtlich epileptischer Anfälle in der Baselinephase auf. Im Mittelwert traten in Studie 1 12,8 Anfälle pro 28 Tage, im Median 6,6 Anfälle pro 28 Tage mehr im Placeboarm auf. In Studie 1504 betrug der Unterschied im Mittelwert 6,3 Anfälle und im Median 3,3 Anfälle mit jeweils mehr Ereignissen im Verumarm. Hinsichtlich nicht-convulsiver Anfälle zeigten sich ebenfalls Unterschiede zwischen den Studienarmen: Im Median erlitten Personen aus dem Verumarm der Studie 1 9,6 Anfälle pro 28 Tage mehr als Personen im Placeboarm, im Mittelwert hingegen 263,3 Anfälle mehr. In Studie 1504 lag der Unterschied im Median bei 9 Anfällen mehr im Verumarm, im Mittelwert jedoch bei 87,9 Anfällen mehr im Placeboarm. Die starken Abweichungen zwischen Mittelwert und Median weisen hier zudem auf nicht-normalverteilte Daten hin. Die Erhebung ist jedoch dadurch eingeschränkt, dass in Studie 1 lediglich 24 der 40 Personen aus dem Verumarm und 21 der 40 Personen aus dem Placeboarm nicht-convulsive Anfälle in der Baselinephase erlebten. In Studie 1504 lagen die Anteile mit 17 der 43 Personen aus dem Verumarm und 22 der 44 Personen aus dem Placeboarm noch niedriger. Dies erschwert zusätzlich die Einschätzung der Vergleichbarkeit der Studienarme in der Krankheitsausprägung.

Die bestehende antiepileptische Basistherapie wurde während der Studien fortgeführt. Hierzu zählten auch eine ketogene Diät oder eine Vagusnervstimulation. Diese Therapien mussten jedoch über einen Zeitraum von 4 Wochen vor dem Screening stabil sein und sollten unverändert während der Studien aufrechterhalten werden. Inwiefern dennoch Therapieoptimierungen im Studienverlauf notwendig waren, ist nicht angegeben. Eine ursprünglich in den Studienprotokollen geplante Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt in Studie 1 unter Berücksichtigung von Änderungen der

verordneten Dosis oder des Typs der antiepileptischen Basistherapie wurde mit Erstellung des SAP der Studie 1 gestrichen. Mögliche Einflüsse können daher nicht beurteilt werden.

Hinsichtlich der Anzahl der im Studienverlauf eingenommenen Antiepileptika zeigten sich im Wesentlichen gleiche Verteilungen innerhalb der Studien. Größere Unterschiede zwischen den Studienarmen (Differenz von ≥ 25 Prozentpunkten) in der Einnahme jeglicher Begleitmedikation betreffen die Einnahme von Diazepam und Levetiracetam mit höheren Anteilen im Placeboarm in Studie 1, die Einnahme von Ibuprofen mit höheren Anteilen im Placeboarm in Studie 1, die Einnahme von Paracetamol mit höheren Anteilen im Verumarm in Studie 1504 und die Einnahme von Psycholeptika mit höheren Anteilen im Verumarm in Studie 1504. Durch die heterogene Verteilung lassen sich jedoch keine Konsequenzen aus diesen Ungleichverteilungen ableiten.

Die statistische Analyse wurde in den SAP geplant. Für die Studien 1 und 1504 ist jeweils nicht der Zeitpunkt des Datenbankschlusses berichtet. Daher ist unklar, ob die jeweilige SAP-Endversion (Studie 1: 19.09.2017; Studie 1504: 25.06.2018) nach diesem Zeitpunkt finalisiert wurden. Abweichungen zwischen den a priori geplanten Analysen und den im Studienbericht durchgeführten Analysen werden in Kapitel 4.4 für die betreffenden Endpunkte beschrieben. In Modul 4 des Dossiers stellt der pU zusätzlich für dichotome Auswertungen nicht-stratifizierte RR dar, wobei für die betreffenden Wirksamkeitsendpunkte a priori jeweils stratifizierte Auswertungen vorgesehen waren. Der pU legt keine Rationale für dieses Vorgehen dar. In der Nutzenbewertung wurden für die betroffenen Auswertungen daher keine Effektschätzer dargestellt. Die stratifizierten OR konnten aufgrund der nicht-seltenen Ereignisse nicht als Approximation der RR betrachtet werden; die nicht-stratifizierten RR weichen von der a priori geplanten Auswertungsstrategie ab. Ausnahme bildet lediglich die zusammenfassende Auswertung der Sicherheitsereignisse, für die aufgrund der geringen Ereigniszahlen nicht-stratifizierte RR im Anhang dargestellt werden.

Für die Studien 1 und 1504 war für ausgewählte Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte das Subgruppenmerkmal Alter (< 6 vs. ≥ 6 Jahre) bestimmt. In Modul 4 liefert der pU Ergebnisse von Interaktionstests, jedoch ausschließlich für den Endpunkt „Mortalität“. Da jedoch keine Todesfälle in den Studien 1 und 1504 auftraten, ist unklar, auf welchen Endpunkt sich die Ergebnisse tatsächlich beziehen. Auch die Bezeichnung „Effektmodifikator-a“ bis „Effektmodifikator-d“ ist nicht nachvollziehbar. Die Ergebnisse wurden daher für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

In Modul 4 führt der pU die Ergebnisse der Studien 1 und 1504 in einer Meta-Analyse post hoc zusammen. Aufgrund der Ähnlichkeit der Studien wurde ein Modell mit festen Effekten gewählt. Die Ausführungen des pU zur Durchführung der Meta-Analyse und zum Umgang mit Heterogenität sind im Wesentlichen nachvollziehbar.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für die Studien 1 und 1504 insgesamt mit unklar bewertet. Maßgeblich hierfür sind die fehlenden Informationen zur Erzeugung der Randomisierungssequenz verbunden mit den beschriebenen Imbalancen in den epileptischen Anfällen während der Baselinephase. Für Studie 1 ist zudem die Zusammenlegung der Studien 1501 und 1502 mit den im EPAR dargelegten Verstößen bei der Studiendurchführung relevant, für welche keine Sensitivitätsanalysen vorgelegt wurden.

Studie 1503

Die einarmige Extensionsstudie 1503 wird in der Nutzenbewertung ergänzend zur Darstellung der Sicherheit herangezogen. Die Extensionsstudie liefert für die Nutzenbewertung damit Erkenntnisse über den vergleichenden Zeitraum von 14 bzw. 15 Wochen der randomisiert kontrollierten Studien hinaus. Die ergänzende Berücksichtigung der Sicherheitsergebnisse findet vor dem Hintergrund des im EPAR [9] beauftragten Studienregisters zur Langzeitsicherheit von Fenfluramin statt. Gleichzeitig ist eine Berücksichtigung der Extensionsstudie zur Bewertung der Wirksamkeit aufgrund der niedrigen Aussagekraft unkontrollierter Daten nicht erforderlich.

Bei Studie 1503 handelt es sich um eine einarmige, multizentrische, noch laufende, offene Phase-III-Extensionsstudie, in die Kinder und Jugendliche zwischen 2 und 18 Jahren nach Abschluss der Studien 1501, 1502 und 1504 (Kohorte 1 und 2) eingeschlossen werden können. Eine vor Studienbeginn bestehende stabile Begleitmedikation mit mindestens einem Antiepileptikum wird fortgeführt. Primäres Ziel der Studie ist die Untersuchung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Fenfluramin als Zusatztherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Dravet-Syndrom. Es liegen Ergebnisse einer Interimsanalyse (Datenschnitt: 13.03.2018) vor.

Die Studie gliedert sich in eine 24-monatige Behandlungsphase (beginnend mit 0,2 mg/kg/Tag Fenfluramin im ersten Monat) und eine bis zu 2-wöchige Auswaschphase mit einer Abschlussvisite zwei Wochen nach vorzeitigem Studienabbruch oder nach Studienende. Daran schließt sich eine bis zu 6-monatige Nachbeobachtungsphase an.

Nur für Personen, die zuvor an Studie 1504 teilgenommen haben, ist als Einschlusskriterium eine stabile Begleitbehandlung mit Clobazam, Valproinsäure und Stiripentol für mindestens 4 Wochen vor dem Screening mit Fortführung der Gabe in einer stabilen Dosierung während der Studienlaufzeit formuliert. Es wurde keine Rationale identifiziert, warum ein analoges Einschlusskriterium nicht für Patientinnen und Patienten der Studien 1501 und 1502 vorgesehen wurde.

Die Therapie mit Fenfluramin fand in Studie 1503 auch in nicht-zulassungskonformen Dosierungen statt:

Die Therapie begann für alle Personen mit 0,2 mg/kg/Tag im ersten Monat – unabhängig davon, ob in den Vorgängerstudien im Verumarm bereits höhere Dosierungen Fenfluramin verabreicht wurden. Nach Monat 1 schloss sich eine Titration auf maximal 0,7 mg/kg/Tag bei Patientinnen und Patienten ohne Stiripentol bzw. auf 0,4 mg/kg/Tag bei Patientinnen und Patienten mit Stiripentol an. Es wurde keine Rationale dafür identifiziert, warum Studienteilnehmende aus den Verumarmen die Teilnahme an der Extensionsstudie nicht mit ihrer bestehenden Fenfluramin-Dosierung aus den Vorgängerstudien beginnen konnten.

Hinsichtlich der bis zum Datenschnitt verabreichten Dosierungen zeigt sich, dass 33 % der insgesamt 232 Studienteilnehmenden zwischen 0,4 bis 0,6 mg/kg/Tag Fenfluramin erhielten. Welcher Anteil zusätzlich Stiripentol einnahm, sodass die Dosis im Bereich der Fachinformation läge, ist nicht bekannt. 26 % der Studienteilnehmenden nahmen > 0,6–0,8 mg/kg/Tag durchschnittlich ein. Die restlichen Studienteilnehmenden erhielten Dosen < 0,4 mg/kg/Tag. Neben dem unkontrollierten Studiendesign mit hohem Verzerrungspotential ergibt sich damit zusätzlich eine niedrige Aussagekraft der Ergebnisse der Studie 1503.

4.3 Mortalität

Todesfälle wurde in den Studien 1 und 1504 im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst; es traten keine Todesfälle in den Studienverläufen auf. Ein Todesfall wurde in Studie 1503 verzeichnet. Dieser wurde als „Sudden Unexpected Death in Epilepsy“ (SUDEP) registriert. Laut Fließtext des Studienberichts trat der Todesfall nach Datum des Datenschnitts für den Interim-Studienbericht auf.

Zusammenfassende Einschätzung zur Mortalität

Eine abschließende Bewertung zur Mortalität scheint aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer verbunden mit kleinen Stichproben in den vorgelegten Studien nicht möglich.

4.4 Morbidität

In der Kategorie Morbidität werden epileptische Anfälle herangezogen, die als „Konvulsive Anfälle“, „Nicht-konvulsive Anfälle“, „Anfälle gesamt“ und „Dauer von Anfällen“ operationalisiert wurden. Ergänzend zu „Dauer von Anfällen“ wird der Endpunkt „Status epilepticus“ (siehe Kapitel 2.3.2) dargestellt. Ebenfalls ergänzend berücksichtigt werden „Epilepsie-bedingte Hospitalisierungen“ (siehe Kapitel 2.3.2). Weitere Endpunkte der Morbidität umfassen „Klinischer Gesamteindruck mittels CGI-I“, „Suizidales Verhalten und Absichten mittels C-SSRS“ sowie „Exekutive Funktion mittels BRIEF / BRIEF-P“.

Epileptische Anfälle

In den Studien 1 und 1504 wurde die Veränderung des Auftretens konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle untersucht. Die Erhebung epileptischer Anfälle wurde mit einem Patiententagebuch durchgeführt, zu welchem jedoch keine weiteren Informationen identifiziert wurden. Ebenso fehlten Angaben, inwiefern Eltern/Betreuungspersonen für die Erfassung von Anfallstypen geschult wurden und welche Rolle ein ausschließlich in Modul 4 beschriebenes Epilepsy Study Consortium in der Klassifikation der Anfälle nach Anfallstypen hatte. Zudem wurden mehrere Unklarheiten zur Endpunktoptimalisierung festgestellt, die einerseits aus den Beschreibungen der Anfallstypen und andererseits aus der Definition der konvulsiven und nicht-konvulsiven Anfälle rühren.

Weitere Einschränkungen resultieren aus den Beschreibungen des statistischen Reviews der FDA (U. S. Food and Drug Administration). Hier wird eine retrospektive Datenerhebung für den Wirksamkeitsendpunkt kritisiert. In den Studienunterlagen wurde lediglich eine retrospektive Erhebung von Tagebuchdaten (bis zu 6 Monate) zu Baseline identifiziert. Darauf basierend sollte eine explorative Auswertung der Dauer der Baseline-Datenerfassung auf die Interpretation des Behandlungseffekts durchgeführt werden. Entsprechende Ergebnisse dieser Erhebung zu Baseline oder der explorativen Auswertung wurden jedoch nicht berichtet. Laut statistischem Review betrifft die retrospektive Datenerhebung jedoch die Wirksamkeitsauswertungen, sodass hieraus Unsicherheiten für die dargestellten Auswertungen in der Nutzenbewertung resultieren. Darüber hinaus fehlen Angaben, wie häufig die präspezifizierten Regeln zum Umgang mit fehlenden Werten umgesetzt wurden.

Das Verzerrungspotential wurde insgesamt mit unklar bewertet. Ausnahme bildet die Erhebung der nicht-konvulsiven Anfälle (siehe unten).

Konvulsive Anfälle

Der primäre Endpunkt wurde mithilfe eines ANCOVA-Modells analysiert, da laut Studienbericht die Annahmen der parametrischen Analyse erfüllt waren. In der primären Analyse wurde der Logarithmus der Häufigkeit von Krampfanfällen verwendet. Es wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fenfluramin festgestellt. Ein Hedges' g zur Einschätzung der Effektgröße (für die logarithmierten Häufigkeiten) liegt nicht vor. Zur besseren Interpretation gibt der pU das Ergebnis auch als prozentualen Unterschied in den Veränderungen der Anfallsfrequenz an. Dieser betrug -62,29 % (95%-KI: [-72,80; -47,72]), was gemäß dem vom pU vorgelegten Hedges' g mindestens einem moderaten Effekt entspricht.

Die ungleiche Ausgangssituation in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle zwischen Verum- und Placeboarm ist, trotz Berücksichtigung dieser Variable als Kovariate im Modell, zu beachten. Es ist unklar, inwiefern der inhaltliche Unterschied der Ausgangssituationen zwischen den Studienarmen durch diese Adjustierung ausgeglichen werden kann.

In Studie 1504 zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Fenfluramin, basierend auf der logarithmierten Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle zwischen der 6-wöchigen Baseline-Periode und der 15-wöchigen Titrations- und Erhaltungsphase. Die Auswertung erfolgte analog zu Studie 1 mit einem ANCOVA-Modell. Ein Hedges' g liegt für die logarithmierten Häufigkeiten nicht vor. Der prozentuale Gruppenunterschied lag mit -54,04 % (95%-KI: [-67,23; -35,55]) in einem ähnlichen Bereich zu Studie 1. Gemäß dem vom pU vorgelegten Hedges' g handelt es sich um einen mindestens geringen Effekt.

Auch in Studie 1504 wurden Unterschiede zu Baseline zwischen den Studienarmen beobachtet, die jedoch weniger stark im Vergleich zu Studie 1 ausgeprägt waren.

Im Modul 4 fasst der pU die Ergebnisse der Studien 1 und 1504 meta-analytisch in Form von Hedges' g zusammen. Es zeigte sich bei unbedeutender Heterogenität ein statistisch signifikanter und mindestens moderater Effekt zugunsten von Fenfluramin (Hedges' g: -0,94 [-1,26; -0,62], $p < 0,001$).

Responderanalysen

Es zeigten sich unabhängig vom gewählten Schwellenwert (25, 50 oder 75 %) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Fenfluramin. Stratifizierte Effektschätzer liegen nicht vor. Da keine Person aus den Placeboarmen eine Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100 % erreichte, konnte hier keine valide Berechnung durchgeführt werden.

Im EPAR wird auf Sensitivitätsanalysen verwiesen, in denen die Effektschätzer stark variierten. In den Studienunterlagen wurden entsprechende Sensitivitätsanalysen nicht identifiziert. Es wird davon ausgegangen, dass es sich hierbei um die von der EMA geforderten Sensitivitätsanalysen aufgrund der festgestellten Verstöße bei der Studiendurchführung handelt. Die Aussagekraft der Responderanalysen wird daher als eingeschränkt bewertet.

Nicht-konvulsive Anfälle

Es wurden für diesen Endpunkt nur Personen ausgewertet, die nicht-konvulsive Anfälle während der Baselinephase aufwiesen. In Studie 1 und 1504 war dies nur für einen geringen Anteil der Studienpopulation (40–60 %) der Fall. Jedoch besteht die Möglichkeit, dass auch Personen, die zu Baseline ohne nicht-konvulsive Anfälle waren, während des Studienzeitraums entsprechende

Ereignisse erlitten. Das Verzerrungspotential wird für diesen Endpunkt insgesamt mit hoch bewertet.

Der pU wählte für die Auswertung nicht-convulsiver Anfälle in beiden Studien eine nicht-parametrische ANCOVA. Dies war nur vorgesehen, wenn die Annahmen einer parametrischen ANCOVA nicht erfüllt waren. Konkretere Informationen finden sich im Studienbericht nicht. Die deutlichen Abweichungen zwischen Mittelwert und Median in den Baseline-Werten weisen darauf hin, dass keine Normalverteilung der Daten gegeben war. Zu beachten sind zudem in beiden Studien die deutlichen Unterschiede zu Baseline zwischen Verum- und Kontrollarm. Auffällig ist zudem die enorme Spannweite mit extremen Maxima in den Werten zu Baseline und während der Titrations- und Erhaltungsphase.

Sowohl in Studie 1 als auch in Studie 1504 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Veränderungen während der Titrations- und Erhaltungsphase gegenüber Baseline zwischen den Studienarmen. Die Differenz wurde nicht quantifiziert.

Konvulsive und nicht-convulsive Anfälle (Anfälle gesamt)

Auch für die Auswertung der Häufigkeit convulsiver und nicht-convulsiver Anfälle wurde eine nicht-parametrische ANCOVA gewählt. Als gemeinsame Auswertung der convulsiven und nicht-convulsiven Anfälle bestehen die oben dargestellten Kritikpunkte analog, insbesondere zu den Unterschieden zu Baseline zwischen den Studienarmen sowie die enorme Spannweite der Werte mit extremen Maxima. Es wird davon ausgegangen, dass Personen, bei denen keine nicht-convulsiven Anfälle in der Baselinephase, jedoch in der Behandlungsphase auftraten, in dieser Auswertung berücksichtigt wurden.

In Studie 1 verringerte sich die Anfallshäufigkeit während des Behandlungszeitraums (Titrations- und Erhaltungsphase) im Vergleich zu Baseline statistisch signifikant stärker im Verumarm. Die Differenz wurde nicht quantifiziert. Es ist unklar, ob der statistisch signifikante Unterschied allein durch ungleiche Verteilungen innerhalb der Studienarme zustande kommen könnte.

In Studie 1504 wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen in den Veränderungen der Anfallshäufigkeit in der a priori spezifizierten Analyse festgestellt. Im Studienbericht findet sich jedoch die Aussage, dass bei Durchführung der a priori geplanten Analyse ein hohes Maß an Heteroskedastizität in den Residuen festgestellt wurde. Die Analyse wurde daher zusätzlich als nicht-parametrische ANCOVA mit Rängen der prozentualen Veränderung gegenüber Baseline anstelle von Rängen der absoluten Veränderung durchgeführt. Hier wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt. Die Analyse ist in den statistischen Outputs nicht enthalten und kann daher nicht herangezogen werden. Gleichzeitig erhöht dies die Unsicherheit bei der Interpretation der primären Analyse.

Dauer von Anfällen

Numerisch zeigen sich in beiden Studien vorrangig gleichbleibende Verteilungen in der Dauer von Anfällen zu Baseline und dem Behandlungszeitraum. Ein statistischer Vergleich war nicht geplant und wurde nicht durchgeführt.

Klinischer Gesamteindruck mittels CGI-I

In Studie 1 zeigte sich mit $p = 0,002$ ein statistisch signifikanter Unterschied in den Anteilen der Personen mit Verbesserungen im klinischen Gesamteindruck gegenüber den Anteilen ohne Veränderungen / mit Verschlechterungen zwischen den Studienarmen zugunsten von Fenfluramin. Auch in Studie 1504 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen mit $p = 0,009$ zugunsten von Fenfluramin festgestellt.

Fehlende Werte wurden in diesen Auswertungen ignoriert, Gründe für die fehlenden Werte wurden nicht angegeben. Aufgrund des Anteils fehlender Werte im Bereich von 2,3–10,0 % wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass eine Berücksichtigung fehlender Werte zu einer Änderung der Ergebnisse geführt hätte. Auswertungen der Personen mit Verschlechterungen gegenüber Personen mit Verbesserungen / ohne Veränderungen wurden nicht geplant und nicht durchgeführt. Es ist nicht begründet, warum lediglich ein Gruppenvergleich für den Anteil der Studienteilnehmenden mit Verbesserungen, nicht aber für Personen mit Verschlechterungen geplant war. Die vom pU zusammengelegten Kategorien „nicht verändert oder verschlechtert“ unterscheiden sich zudem in ihrer Bedeutung für die Erkrankten, sodass diese Ergebnisse mit Einschränkungen einhergehen. Das Verzerrungspotential wurde insgesamt mit unklar bewertet.

Suizidales Verhalten und Absichten mittels C-SSRS

Aufgrund der niedrigen Rücklaufquoten zu Baseline und im Studienverlauf können die Ergebnisse dieser Erhebung nicht berücksichtigt werden.

Exekutive Funktion mittels BRIEF / BRIEF-P

Die Auswertung des BRIEF / BRIEF-P war a priori deskriptiv geplant. In den Studienberichten finden sich jedoch Gruppenvergleiche der Veränderungen zu Baseline mit Testung durch Wilcoxon-Rangsummentest. In Modul 4 stellt der pU zudem Auswertungen mit einem linearen Modell mit Messwiederholungen dar. Der pU macht keine Angaben zur Normalverteilung der Daten. Für die Nutzenbewertung wird die Analyse mittels linearem Modell mit Messwiederholungen ausgewählt, da beide Analysen als post hoc zu betrachten sind und keine Hinweise auf nicht-normalverteilte Daten vorliegen.

BRIEF-P kam bei Kindern zwischen 2 und 4 Jahren, BRIEF bei Kindern und Jugendlichen zwischen 5 und 18 Jahren zum Einsatz. Dabei ist zu beachten, dass die Aufteilung in die Altersgruppe < 5 Jahre für BRIEF-P und ≥ 5 Jahre für BRIEF nicht den randomisierten Studienarmen mit dem Stratifizierungsfaktor < 6 vs. ≥ 6 Jahren entspricht. Es ist unklar, inwiefern es sich um vollumfänglich vergleichbare Populationen in den Studienarmen handelt.

Es wurden kritische Rücklaufquoten sowohl für BRIEF-P als auch für BRIEF identifiziert. Angaben zu den Gründen für fehlende Werte wurden nicht identifiziert. Da die Rücklaufquoten zur letzten Visite im ausreichenden Bereich lagen und die Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen im grenzwertigen aber akzeptablen Bereich lagen, wurde sich für eine Darstellung der Ergebnisse entschieden. Gleichwohl begründet sich aus diesen Aspekten ein hohes Verzerrungspotential für die Auswertung.

Im Gesamtwert des BRIEF-P zeigte sich weder in Studie 1 noch in Studie 1504 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen in den Veränderungen zu Baseline. Dies bestätigte sich in den zugrundeliegenden Indizes „Inhibitorische Selbstkontrolle“, „Flexibilität“ und

„Metakognitive Entwicklung“. Der pU führte die Ergebnisse der Studien 1 und 1504 zum BRIEF-P meta-analytisch nicht zusammen.

Hinsichtlich des BRIEF wurde nur in Studie 1 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Fenfluramin und Placebo in den Veränderungen zu Baseline im Gesamtwert sowie in den zugrundeliegenden Indizes festgestellt. Mit Hedges' g 0,76 (95%-KI: [0,21; 1,31]) lag jedoch lediglich die Veränderung im Index „Verhaltensregulation“ im mindestens geringen Ausmaß. Da die beiden Studien keinen gleichgerichteten Effekt zeigen, wird auf die Darstellung der meta-analytischen Zusammenfassung der Studienergebnisse verzichtet.

Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität

Es zeigten sich bei unklarem Verzerrungspotential homogene statistisch signifikante Vorteile für Fenfluramin gegenüber der Kontrollgruppe in der Anzahl konvulsiver Anfälle, ausgewertet in einer kontinuierlichen Auswertung und Responderanalyse, sowie im klinischen Gesamteindruck mittels CGI-C.

Bei hohem Verzerrungspotential zeigen sich homogen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Fenfluramin und der Kontrollgruppe in der Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle sowie in der exekutiven Funktion mittels BRIEF-P.

Bei unklarem Verzerrungspotential zeigen sich heterogene Ergebnisse in den Unterschieden zwischen Fenfluramin und der Kontrollgruppe in der Anzahl konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle (Anfälle gesamt) sowie in der exekutiven Funktion mittels BRIEF.

Inwiefern sich mögliche Verzerrungen in der Gesamtschau zugunsten oder zuungunsten von Fenfluramin auswirken, kann nicht abgeschätzt werden. Die Ergebnissicherheit ist aufgrund der geringen Studiengrößen und kurzen kontrollierten Studienphasen grundsätzlich limitiert.

4.5 Lebensqualität

In der Kategorie Lebensqualität werden die Erhebungen mittels PedsQL und QOLCE berücksichtigt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels PedsQL

Im Gesamtwert des PedsQL zeigte sich mittels a priori geplantem Wilcoxon-Rangsummentest ein statistisch signifikanter Unterschied in den Veränderungen zu Baseline zugunsten von Fenfluramin in Studie 1 und kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen in Studie 1504. Der Unterschied wurde jeweils nicht quantifiziert.

Gleiche Ergebnisse zeigten sich in der post hoc durchgeführten Analyse mit linearem Modell mit Messwiederholungen, welche der pU in Modul 4 darstellt. Die klinische Relevanz des statistisch signifikanten Unterschieds in Studie 1 bleibt auf Basis von Hedges' g unklar. In Modul 4 findet sich eine Diskrepanz zwischen statistischen Outputs und dem für die Meta-Analyse verwendeten Hedges' g der Studie 1504. Daher konnte die Meta-Analyse zum Gesamtwert des PedsQL nicht berücksichtigt werden.

Einschränkend bei diesen Auswertungen sind die niedrigen Rücklaufquoten zu beachten. Es wurden keine Angaben zu den Gründen für fehlende Werte identifiziert. Es gingen in Studie 1 im Verumarm 87,5 % der Studienpopulation, im Placeboarm 80,0 % in die Auswertung ein. In Studie 1504 lagen die Anteile bei 69,8 % im Verumarm und 81,8 % im Placeboarm. Aufgrund des

grenzwertigen Rücklaufs im Verumarm sowie des Unterschieds zwischen den Studienarmen wurde das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt mit hoch bewertet.

Krankheitsspezifische Lebensqualität mittels QOLCE

In die Auswertungen zum Gruppenunterschied in den Veränderungen zu Baseline zwischen den Studienarmen konnten in den Studien 1 und 1504 mit 48,8–70,0 % nur geringe Anteile der Studienpopulation berücksichtigt werden. Angaben zu den Gründen fehlender Werte wurden nicht identifiziert. Die Auswertungen konnten daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Bei hohem Verzerrungspotential zeigten sich heterogene Ergebnisse in den Unterschieden zwischen Fenfluramin und der Kontrollgruppe in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels PedsQL.

Inwiefern sich mögliche Verzerrungen in der Gesamtschau zugunsten oder zuungunsten von Fenfluramin auswirken, kann nicht abgeschätzt werden. Die Ergebnissicherheit ist aufgrund der geringen Studiengrößen und kurzen kontrollierten Studienphasen grundsätzlich limitiert.

4.6 Sicherheit

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse wurde ab Unterzeichnung der Einverständniserklärung erhoben. Ausgewertet wurden hingegen erst Ereignisse nach Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation. Es gibt jedoch keine Hinweise darauf, dass die Zeiträume zwischen Unterzeichnung der Einverständniserklärung und Gabe der ersten Dosis unterschiedlich lang in beiden Studienarmen waren. Der Endpunkt wird daher als valide bewertet. Konkrete Angaben zu den Zeiträumen fehlen jedoch.

In den Sicherheitserhebungen werden UE der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ mit den Preferred Terms „Krampfanfall“ und „Status epilepticus“ berichtet. Ereignisse dieser Kategorien sind jedoch auch typische Symptome der hier betrachteten Grunderkrankung, welche der Endpunktkategorie „Morbidity“ zuzuordnen wären. Es ist allerdings nicht möglich, nachträglich einzelne Symptome als Ereignis der Morbidity oder Sicherheit zu bestimmen.

Im EPAR beschriebene Bedenken zur Sicherheit umfassen die folgenden Aspekte:

- Warnhinweis zu einer möglichen erhöhten Anfallshäufigkeit bei paralleler Stiripentol-Gabe und Aufnahme eines Unterkapitels zu Status epilepticus in der Fachinformation.
- Auswertungen zu UE bei den am häufigsten verwendeten Kombinationen von Antiepileptika: Fenfluramin/Clobazam/Valproat, Fenfluramin/Clobazam/Stiripentol und Fenfluramin/Valproat/Stiripentol. Bei Anwendung der Antiepileptika-Kombinationen wurde eine höhere Inzidenz von Somnolenz, Gewichtsabnahme und vermindertem Appetit berichtet als bei Nichtanwendung. Ein Warnhinweis bezüglich der höheren Inzidenz von vermindertem Appetit und Gewichtsverlust bei der Kombination von Fenfluramin mit anderen Antiepileptika, z. B. Stiripentol, wird daher in der Fachinformation hinzugefügt.
- Kardiovaskuläre Sicherheit: Fenfluramin kann bei Personen mit Adipositas Krankheiten der Herzklappen und pulmonale Hypertonie verursachen. Vor dem Hintergrund der langen Behandlungsdauer beim Dravet-Syndrom wurden vor allem für diesen Aspekt die kurzen kontrollierten Studienphasen als Problem gesehen.

Die beschriebenen Auswertungen in Abhängigkeit der Antiepileptika-Kombinationen liegen nicht vor. Die jeweiligen Ergebnisse der Studien 1 und 1504 sowie ergänzend auch der Studie 1503 (Interimsanalyse) werden im Folgenden diskutiert.

Studien 1 und 1504

In Studie 1 trat mit 95 % bei nahezu allen Personen im Verumarm mindestens ein UE auf. Mit 65 % waren die Patientinnen und Patienten im Placeboarm weniger stark betroffen. In Studie 1504 trat mindestens ein UE bei 97,7 % der Studienteilnehmenden im Verumarm und bei 95,5 % im Placeboarm auf. Als Konsequenz des Verzerrungspotentials auf Studienebene wurde das Verzerrungspotential der Sicherheitsergebnisse mit unklar bewertet.

Hinsichtlich UE jedweden Schweregrades zeigten sich Unterschiede zwischen den Studienarmen von > 5 betroffenen Personen sowohl in Studie 1 als auch in Studie 1504 in den Systemorganklassen „Untersuchungen“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ sowie „Psychiatrische Erkrankungen“. Hier wurden jeweils mehr Ereignisse im Verumarm beobachtet. Auf Ebene der Preferred Terms traten die häufigsten Ereignisse in beiden Studien im Preferred Term „Appetit vermindert“ auf. Davon waren in Studie 1 15 Personen im Verum- und 2 im Placeboarm, in Studie 1504 19 Personen im Verum- und 5 im Placeboarm betroffen.

In Studie 1 trat ein UE mit schwerem Schweregrad mehr unter Fenfluramin als unter Placebo auf, in Studie 1504 wurden zwei schwere UE mehr unter Fenfluramin aufgezeichnet. Dabei trat mit 2 betroffenen Personen (5,0 %) im Placeboarm der Studie 1 lediglich eine Häufung in der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ auf.

Hinsichtlich SUE zeigte sich in Studie 1 ein Ereignis mehr im Verumarm als im Placeboarm. In Studie 1504 trat hingegen ein Ereignis mehr im Placeboarm auf. Häufungen traten sowohl im Preferred Term „Krampfanfall“ in Studie 1504 mit 3 Ereignissen mehr im Placeboarm auf als auch im Preferred Term „Status epilepticus“ mit jeweils 2 Ereignissen pro Studienarm der Studie 1 und 3 Ereignissen im Verumarm und keinem Ereignis im Placeboarm der Studie 1504. Dabei ist zu beachten, dass diese Ereignisse aus dem Preferred Term „Status epilepticus“ auch in die Auswertungen des Endpunkts „Status epilepticus“ der Kategorie Morbidität einfließen.

In Studie 1 traten im Verumarm bei 5 Personen UE auf, die zum Abbruch der Studienmedikation führten. Im Placeboarm trat kein entsprechendes Ereignis auf. In Studie 1504 waren zwei Personen im Verumarm und eine Person im Placeboarm von UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, betroffen.

In Studie 1 waren 8 Personen mehr im Verumarm als im Placeboarm von UE von besonderem Interesse betroffen. Der größte Unterschied zeigte sich mit 4 mehr betroffenen Personen im Verumarm im Preferred Term „Echokardiogramm anomal“. In Studie 1504 erlitten jeweils 10 Personen aus dem Placebo- und Verumarm ein UE von besonderem Interesse. Mit 4 mehr betroffenen Personen im Verumarm wurde der größte Unterschied im Preferred Term „Glukose im Blut erniedrigt“ festgestellt. Auffällig hierbei ist, dass nur für einen geringen Anteil der a priori definierten UE von besonderem Interesse Ergebnisse berichtet wurden. Es ist unklar, woher diese Abweichungen zur präspezifizierten Darstellung rühren. Grundsätzlich können auch die unterschiedlichen Festlegungen von UE von besonderem Interesse in den Studien 1 und 1504 nicht nachvollzogen werden. Die unterschiedliche Auswahl wurde vom pU nicht begründet.

Studie 1503

Bis zum Datenschnitt (13.03.2018) erlitten in Studie 1503 89,7 % der Sicherheitspopulation mindestens ein UE. Davon entfielen 6,0 % auf schwere UE und 15,1 % auf SUE. Bei 5 Personen (2,2 %) führte ein UE zum Abbruch der Studie. Die mediane Exposition mit Fenfluramin lag zu diesem Zeitpunkt bei 256,0 Tagen.

Am häufigsten wurden Ereignisse jedweden Schweregrads aus der Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ mit 139 betroffenen Personen (59,9 %) berichtet, gefolgt von „Untersuchungen“ mit 79 Personen (34,1 %) und „Erkrankungen des Nervensystems“ mit 73 Personen (31,5 %). Der am häufigsten berichtete Preferred Term betraf mit 50 Personen (21,6 %) „Pyrexie“.

Hinsichtlich schwerer UE und UE, die zum Studienabbruch führten, traten keine Ereignisse auf Ebene der Systemorganklassen / Preferred Terms mit einer Inzidenz von mindestens 5 % auf.

Von SUE waren 35 der 232 Studienteilnehmenden (15,1 %) betroffen. Die meisten Ereignisse entfielen auf die Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ (12,5 %). Alle weiteren Ereignisse erreichten auf Ebene der Systemorganklassen / Preferred Terms keine Inzidenz von mindestens 5 %.

Es traten bei 26,7 % der Kinder und Jugendlichen UE von besonderem Interesse auf, die vorrangig der Systemorganklasse „Untersuchungen“ (24,6 %) zuzuordnen sind. Auch für diese Studie werden jedoch nur für einen geringen Anteil der präspezifizierten UE von besonderem Interesse Ergebnisse berichtet.

Aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns wurde das Verzerrungspotential als hoch bewertet.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Das Verzerrungspotential wurde in der Gesamtschau mit unklar eingestuft.

Insgesamt traten in Studie 1 mehr UE im Verum- als im Placeboarm auf. In Studie 1504 zeigten sich hingegen auf dieser Ebene nur geringe prozentuale Unterschiede. In beiden Studien traten Unterschiede für den Preferred Term „Appetit vermindert“ zuungunsten von Fenfluramin hervor. Es traten in den Studien 1 und 1504 nur wenige schwere UE auf, die sich numerisch häufiger im Verumarm zeigten.

Hinsichtlich SUE wurden nur geringe Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten und zuungunsten von Fenfluramin beobachtet.

Keine Beurteilung erscheint hinsichtlich der UE von besonderem Interesse möglich, da hier nur für einen geringen Anteil der präspezifizierten Ereignisse Ergebnisse berichtet wurden.

Inwiefern sich mögliche Verzerrungen in der Gesamtschau zugunsten oder zuungunsten von Fenfluramin auswirken, kann nicht abgeschätzt werden. Die Ergebnissicherheit ist aufgrund der geringen Studiengrößen und kurzen kontrollierten Studienphasen besonders in Hinblick auf schwere und schwerwiegende UE grundsätzlich limitiert.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Behandlung mit Fenfluramin soll nur von ärztlichem Personal eingeleitet und überwacht werden, das Erfahrung in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Epilepsie hat.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Fenfluramin (Fintepla®) ist zugelassen für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Jahren zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika. Die Nutzenbewertung von Fenfluramin basiert auf den zulassungsbegründenden Studien Studie 1 und ZX008-1504. Es handelt sich bei beiden Studien um multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Studien der Phase-III im Parallelgruppendesign, in der Kinder und Jugendliche zwischen 2 und 18 Jahren 1:1 auf die Studienarme Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag, bzw. 0,4 mg/kg/Tag für Studienteilnehmende mit begleitendem Stiripentol, und Placebo zugeteilt wurden. Ergänzend wurde die Extensionsstudie 1503 zur Sicherheit herangezogen.

Die Ergebnisse der Studien 1 und 1504 werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Fenfluramin ein 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 (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 43: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien 1 und 1504

Endpunkt	Ergebnis Studie 1: Fenfluramin (N = 40) vs. Placebo (N = 40) Studie 1504: Fenfluramin (N = 43) vs. Placebo (N = 44)	Effekt
Mortalität		
Mortalität	Keine Ereignisse aufgetreten.	n. b.
Morbidität		
<i>Konvulsive Anfälle</i> Prozentualer Unterschied [95%-KI]; p-Wert ¹⁾	Studie 1: -62,29 [-72,80; -47,72]; < 0,001 Studie 1504: -54,04 [-67,23; -35,55]; < 0,001	↑ ²⁾ ↑ ³⁾
Gepooltes Hedges' g [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	-0,94 [-1,26; -0,62]; < 0,001 ⁵⁾	↑
<i>Konvulsive Anfälle (Responderanalyse)</i> Effektschätzer ⁶⁾ [95%-KI]; p-Wert ⁷⁾	<u>Reduktion ≥ 25 %:</u> Studie 1: n. v. [n. v.]; < 0,001 Studie 1504: n. v. [n. v.]; < 0,001	↑ ↑
	<u>Reduktion ≥ 50 %:</u> Studie 1: n. v. [n. v.]; < 0,001 Studie 1504: n. v. [n. v.]; < 0,001	↑ ↑
	<u>Reduktion ≥ 75 %:</u> Studie 1: n. v. [n. v.]; < 0,001 Studie 1504: n. v. [n. v.]; 0,003	↑ ↑
Fenfluramin vs. Placebo, n/N (%)	<u>Reduktion 100 %:</u> Studie 1: 3/40 (7,5) vs. 0/40 (0) Studie 1504: 1/43 (2,3) vs. 0/44 (0)	n. b. n. b.
<i>Nicht-konvulsive Anfälle</i> LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert ⁸⁾	Studie 1: n. v. [n. v.]; 0,758 Studie 1504: n. v. [n. v.]; 0,182	↔ ↔
<i>Konvulsive und nicht-konvulsive Anfälle (gesamt)</i> LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert ⁸⁾	Studie 1: n. v. [n. v.]; < 0,001 Studie 1504: n. v. [n. v.]; 0,137	↑ ↔
<i>Klinischer Gesamteindruck mittels CGI-I</i> Effektschätzer ⁹⁾ [95%-KI]; p-Wert ¹⁰⁾	Studie 1: n. v. [n. v.]; 0,002 Studie 1504: n. v. [n. v.]; 0,009	↑ ↑
<i>Suizidales Verhalten und Absichten mittels C-SSRS</i>		- ¹¹⁾ n. b.

Endpunkt	Ergebnis		Effekt
	Studie 1: Fenfluramin (N = 40) vs. Placebo (N = 40)		
	Studie 1504: Fenfluramin (N = 43) vs. Placebo (N = 44)		
<i>Exekutive Funktion mittels BRIEF – Globaler Exekutiver Gesamtwert¹²⁾</i> LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert ¹³⁾	Studie 1: 18,48 [5,85; 31,11]; 0,0047	Studie 1504: -6,30 [21,61; 9,00]; 0,4101	↑ ¹⁴⁾ ↔
<i>Exekutive Funktion mittels BRIEF-P – Globaler Exekutiver Gesamtwert¹²⁾</i> LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert ¹³⁾	Studie 1: 6,25 [-8,67; 21,17]; 0,3876	Studie 1504: 0,10 [-13,15; 13,36]; 0,9868	↔ ↔
Lebensqualität			
<i>Lebensqualität mittels PedsQL (generischer Kern)</i> LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert ¹⁵⁾	Studie 1: n. v. [n. v.]; 0,020	Studie 1504: n. v. [n. v.]; 0,618	↑ ↔
<i>Lebensqualität bei kindlicher Epilepsie mittels QOLCE</i>		- ¹¹⁾	n. b.
Sicherheit			
<i>Schwere UE</i> Fenfluramin vs. Placebo, n/N (%)	Studie 1: 3/40 (7,5) vs. 2/40 (5,0)	Studie 1504: 2/43 (4,7) vs. 0/44 (0)	n. b. n. b.
<i>SUE</i> Fenfluramin vs. Placebo, n/N (%)	Studie 1: 5/40 (12,5) vs. 4/40 (10,0)	Studie 1504: 6/43 (14,0) vs. 7/44 (15,9)	n. b. n. b.
<i>UE, das zum Abbruch der Studie/Studienmedikation führte</i> Fenfluramin vs. Placebo, n/N (%)	Studie 1: 5/40 (12,5) vs. 0/40 (0)	Studie 1504: 2/43 (4,7) vs. 1/44 (2,3)	n. b. n. b.
<i>UE von besonderem Interesse</i> Fenfluramin vs. Placebo, n/N (%)	Studie 1: 18/40 (45,0) vs. 10/40 (25,0)	Studie 1504: 10/43 (23,3) vs. 10/44 (22,7)	n. b. n. b.

¹⁾ Basierend auf einer ANCOVA mit Stratifizierungsfaktor Alter und Behandlungsgruppe als unabhängige Variablen, logarithmisch transformierte Anfallsfrequenz zu Baseline als Kovariate und logarithmisch transformierter Anfallsfrequenz während Titrations- und Erhaltungsphase (mit Addition + 1 zur Vermeidung des Logarithmus von Null) als abhängige Variable. Prozentualer Unterschied berechnet aus LS Means auf der logarithmischen Skala: $100 \times [1 - \exp(\text{LS Mean}_{\text{Fenfluramin}} - \text{LS Mean}_{\text{Placebo}})]$.

²⁾ Hedges' g: -1,16 (95%-KI: [-1,63; -0,68]). Angabe aus Modul 4; unteres und oberes KI im Vergleich zu Modul 4 umgedreht.

³⁾ Hedges' g: -0,76 (95%-KI: [-1,19; -0,32]). Angabe aus Modul 4; unteres und oberes KI im Vergleich zu Modul 4 umgedreht.

⁴⁾ Meta-Analyse wurde unter Annahme eines Modells mit festen Effekten mit der inversen Varianzmethode durchgeführt.

⁵⁾ $I^2 = 33\%$; $p = 0,22$.

⁶⁾ Es liegen stratifiziert berechnete OR vor. Das OR kann insbesondere bei Ereignisraten, wie sie in der Studie auftreten, nicht als Approximation des RR angesehen werden. Sie werden daher nicht berichtet. Auswertungen zum RR (Fenfluramin vs. Placebo) unter Berücksichtigung des Stratifizierungsfaktors Alter (≥ 6 vs. < 6 Jahre) liegen nicht vor.

⁷⁾ Logistisches Regressionsmodell mit kategorialer Response-Variablen (erreichte xx-Prozentpunkt-Reduktion: ja oder nein) als Funktion der Behandlungsgruppe (Aktiv oder Placebo), Altersgruppe (< 6 vs. ≥ 6 Jahre) und Anfallshäufigkeit zu Baseline.

⁸⁾ Nicht-parametrische ANCOVA mit Stratifizierungsfaktor Alter und Behandlungsgruppe als unabhängige Variablen, Ränge der Anfallsrate zu Baseline als Kovariate und Ränge der Anfallsfrequenz während Titrations- und Erhaltungsphase als abhängige Variable.

⁹⁾ „Verbessert“ vs. „Nicht verändert“ und „Verschlechtert“. Keine Berücksichtigung fehlender Werte.

¹⁰⁾ Stratifizierter CMH-Test.

¹¹⁾ Aufgrund niedriger Rücklaufquoten konnten die Auswertungen nicht berücksichtigt werden.

¹²⁾ Ein höherer Wert indiziert schlechtere exekutive Funktionen.

¹³⁾ Lineares Modell mit wiederholten Messungen mit Veränderung zu Visite 12 als Funktion von Behandlung, Baseline-Wert und der Interaktion aus Behandlung x Visite.

¹⁴⁾ Hedges' g: 0,72 (95%-KI: [0,17; 1,27]). Angabe aus Modul 4.

¹⁵⁾ Wilcoxon-Rangsummentest.

Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of Covariance; BRIEF(-P): Behavior Rating Inventory of Executive Function (– Preschool Version); CGI-I: Clinical Global Impression scale – Improvement; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; n. b.: nicht bestimmbar; n. v.: nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; QOLCE: Quality of Life in Childhood Epilepsy Scale; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **Anderson VA, Anderson P, Northam E, Jacobs R, Mikiewicz O.** Relationships between cognitive and behavioral measures of executive function in children with brain disease. *Child Neuropsychol* 2002;8(4):231-240.
2. **Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy.** Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Epilepsia* 1989;30(4):389-399.
3. **Connelly M, Rapoff MA.** Assessing health-related quality of life in children with recurrent headache: reliability and validity of the PedsQLTM 4.0 in a pediatric headache sample. *J Pediatr Psychol* 2006;31(7):698-702.
4. **Connolly AM, Sabaz M, Lawson JA, Bye AM, Cairns DR.** Quality of life in childhood epilepsy: validating the QOLCE. *J Paediatr Child Health* 2005;41(3):157-158.
5. **Daseking M, Petermann F.** Verhaltensinventar zur Beurteilung exekutiver Funktionen für das Kindergartenalter. Deutschsprachige Adaptation des Behavior Rating Inventory of Executive Function - Preschool Version (BRIEF-P) von Gerard A. Gioia, Kimberly Andrews Espy und Peter K. Isquith [online]. Göttingen: Huber, Hogrefe; 2013. [Zugriff: 25.02.2021]. URL: <https://www.testzentrale.de/shop/testkit-inkl-50-nutzungen-und-manual-76031.html>.
6. **Deeks JJ, Higgins PT, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration.** Chapter 10. S1 Supplementary material: Statistical algorithms in Review Manager 5 [online]. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2010. [Zugriff: 04.03.2021]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/statistical-methods-revman5>.
7. **Donner EJ, Camfield P, Brooks L, Buchhalter J, Camfield C, Loddenkemper T, et al.** Understanding Death in Children With Epilepsy. *Pediatr Neurol* 2017;70:7-15.
8. **Drechsler R, Steinhausen HC.** Verhaltensinventar zur Beurteilung exekutiver Funktionen. Deutschsprachige Adaptation des Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) von G. A. Gioia, P. K. Isquith, S. C. Guy und L. Kenworthy und der Self-Report Version (BRIEF-SR) von S. C. Guy, P. K. Isquith und G. A. Gioia [online]. Göttingen: Huber, Hogrefe; 2013. [Zugriff: 25.02.2021]. URL: <https://www.testzentrale.de/shop/verhaltensinventar-zur-beurteilung-exekutiver-funktionen.html>.
9. **European Medicines Agency (EMA).** Fintepla (Fenfluramine): European public assessment report EMEA/H/C/003933/0000 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 15.10.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/fintepla-epar-public-assessment-report_en.pdf.
10. **European Medicines Agency (EMA).** Fintepla (Fenfluramine): Produktinformation EMEA/H/C/003933/0000 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fintepla-epar-product-information_de.pdf.

11. **European Medicines Agency (EMA).** Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders (CHMP/EWP/566/98 Rev.2/Corr) [online]. Amsterdam (NED): EMA; 2010. [Zugriff: 24.02.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-2_en.pdf.
12. **Gioia GA, Isquith PK, Guy SC, Kenworthy L.** BRIEF: Behavior Rating Inventory of Executive Function [Presentation] [online]. Lutz (USA): PAR Inc.; 2009. [Zugriff: 25.02.2021]. URL: <https://www.parinc.com/WebUploads/samplerpts/BRIEF.ppt>.
13. **Gioia GA, Isquith PK, Retzlaff PD, Espy KA.** Confirmatory factor analysis of the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) in a clinical sample. *Child Neuropsychol* 2002;8(4):249-257.
14. **Isquith PK, Crawford JS, Espy KA, Gioia GA.** Assessment of executive function in preschool-aged children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2005;11(3):209-215.
15. **Sabaz M, Cairns DR, Bleasel AF, Lawson JA, Grinton B, Scheffer IE, et al.** The health-related quality of life of childhood epilepsy syndromes. *J Paediatr Child Health* 2003;39(9):690-696.
16. **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):765-774.
17. **Sabaz M, Lawson JA, Cairns DR, Duchowny MS, Resnick TJ, Dean PM, et al.** The impact of epilepsy surgery on quality of life in children. *Neurology* 2006;66(4):557-561.
18. **U.S. Food and Drug Administration (FDA).** Fintepla (Fenfluramine): Statistical review and evaluation 212102Orig1s000 [online]. Silver Spring (USA): FDA; 2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/212102Orig1s000StatR.pdf.
19. **U.S. Food and Drug Administration (FDA).** Naming of drug products containing salt drug substances: guidance for industry [online]. Silver Spring (USA): FDA; 2015. [Zugriff: 24.02.2021]. URL: <https://www.fda.gov/media/87247/download>.
20. **Varni JW, Seid M, Knight TS, Uzark K, Szer IS.** The PedsQL 4.0 Generic Core Scales: sensitivity, responsiveness, and impact on clinical decision-making. *J Behav Med* 2002;25(2):175-193.
21. **Varni JW, Seid M, Rode CA.** The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care* 1999;37(2):126-139.
22. **Varni JW, Seid M, Smith Knight T, Burwinkle T, Brown J, Szer IS.** The PedsQL in pediatric rheumatology: reliability, validity, and responsiveness of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales and Rheumatology Module. *Arthritis Rheum* 2002;46(3):714-725.
23. **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. *Pediatr Neurol* 2017;68:18-34.e13.
24. **Wolff M, Cassé-Perrot C, Dravet C.** Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet syndrome): natural history and neuropsychological findings. *Epilepsia* 2006;47 Suppl 2:45-48.

25. **Zogenix.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Fenfluramin (Fintepla) (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 [unveröffentlicht]. 01.02.2021.
26. **Zogenix International.** A multicenter, 2-cohort trial to first assess the pharmacokinetic and safety profile of a single dose of ZX008 (Fenfluramine hydrochloride) oral solution when added to standard of care (cohort 1), followed by a randomized, double-blind, placebo-controlled parallel group evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of ZX008 as adjunctive antiepileptic therapy to Stiripentol treatment in children and young adults with Dravet Syndrome (cohort 2)(ZX008-1504): statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2018.
27. **Zogenix International.** A multicenter, 2-cohort trial to first assess the pharmacokinetic and safety profile of a single dose of ZX008 (Fenfluramine hydrochloride) oral solution when added to standard of care (cohort 1), followed by a randomized, double-blind, placebo-controlled parallel group evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of ZX008 as adjunctive antiepileptic therapy to Stiripentol treatment in children and young adults with Dravet Syndrome (cohort 2)(ZX008-1504): study protocol [unveröffentlicht]. 2016.
28. **Zogenix International.** 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 (Study 1: ZX008-1501/ZX008-1502): clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.
29. **Zogenix International.** 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 (Study 1: ZX008-1501/ZX008-1502): statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2017.
30. **Zogenix International.** 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 (ZX008-1501): study protocol [unveröffentlicht]. 2015.
31. **Zogenix International.** 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 (ZX008-1502): study protocol [unveröffentlicht]. 2015.
32. **Zogenix International.** 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 (cohort 2)(ZX008-1504): clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.
33. **Zogenix International.** 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): clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.

34. **Zogenix International.** 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): statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2017.
35. **Zogenix International.** 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): study protocol [unveröffentlicht]. 2016.

Anhang

Tabelle 44: Rücklaufquoten des BRIEF-P und BRIEF

Rücklaufquoten des BRIEF-P und BRIEF	Visite	Studie	Personen mit Rücklauf laut Modul 4		Rücklaufquote laut Modul 4		Personen in Analyse der Veränderungen ggü. Baseline laut Output		Rücklaufquote laut Output	
			Fenfluramin <i>n</i>	Placebo <i>n</i>	Fenfluramin	Placebo	Fenfluramin <i>n</i>	Placebo <i>n</i>	Fenfluramin	Placebo
BRIEF-P										
Index Inhibitorische Selbstkontrolle (ISCI)	3	1504	10	10	91 %	91 %	-	-	-	-
		1	7	9	88 %	100 %	-	-	-	-
	8	1504	10	8	91 %	73 %	9	7	82 %	64 %
		1	7	8	88 %	89 %	6	8	75 %	89 %
	12	1504	11	10	100 %	91 %	10	9	91 %	82 %
		1	7	8	88 %	89 %	6	8	75 %	89 %
Index Flexibilität (FI)	3	1504	10	10	91 %	91 %	-	-	-	-
		1	7	9	88 %	100 %	-	-	-	-
	8	1504	10	8	91 %	73 %	9	7	82 %	64 %
		1	7	8	88 %	89 %	6	8	75 %	89 %
	12	1504	11	10	100 %	91 %	10	9	91 %	82 %
		1	7	8	88 %	89 %	6	8	75 %	89 %

Rücklaufquoten des BRIEF-P und BRIEF	Visite	Studie	Personen mit Rücklauf laut Modul 4		Rücklaufquote laut Modul 4		Personen in Analyse der Veränderungen ggü. Baseline laut Output		Rücklaufquote laut Output	
			Fenfluramin <i>n</i>	Placebo <i>n</i>	Fenfluramin	Placebo	Fenfluramin <i>n</i>	Placebo <i>n</i>	Fenfluramin	Placebo
Index Metakognitive Entwicklung (EMI)	3	1504	10	10	91 %	91 %	-	-	-	-
		1	7	9	88 %	100 %	-	-	-	-
	8	1504	10	8	91 %	73 %	9	7	82 %	64 %
		1	7	8	88 %	89 %	6	8	75 %	89 %
	12	1504	11	10	100 %	91 %	10	9	91 %	82 %
		1	7	8	88 %	89 %	6	8	75 %	89 %
Global Executive Composite (GEC)	3	1504	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	-	-	-	-
		1	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	-	-	-	-
	8	1504	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	9	7	82 %	64 %
		1	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	6	8	75 %	89 %
	12	1504	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	10	9	91 %	82 %
		1	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	6	8	75 %	89 %
BRIEF										
Index Verhaltensregulation (BRI)	3	1504	24	26	75 %	79 %	-	-	-	-
		1	31	29	97 %	94 %	-	-	-	-
	8	1504	25	29	78 %	88 %	20	23	63 %	70 %
		1	28	22	88 %	71 %	28	22	88 %	71 %
	12	1504	28	33	88 %	100 %	23	26	72 %	79 %
		1	30	26	94 %	84 %	30	25	94 %	81 %

Rücklaufquoten des BRIEF-P und BRIEF	Visite	Studie	Personen mit Rücklauf laut Modul 4		Rücklaufquote laut Modul 4		Personen in Analyse der Veränderungen ggü. Baseline laut Output		Rücklaufquote laut Output	
			Fenfluramin <i>n</i>	Placebo <i>n</i>	Fenfluramin	Placebo	Fenfluramin <i>n</i>	Placebo <i>n</i>	Fenfluramin	Placebo
Index Metakognition (MI)	3	1504	24	26	75 %	79 %	-	-	-	-
		1	31	29	97 %	94 %	-	-	-	-
	8	1504	25	29	78 %	88 %	20	23	63 %	70 %
		1	28	22	88 %	71 %	28	22	88 %	71 %
	12	1504	28	33	88 %	100 %	23	26	72 %	79 %
		1	30	26	94 %	84 %	30	25	94 %	81 %
Global Executive Composite (GEC)	3	1504	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	-	-	-	-
		1	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	-	-	-	-
	8	1504	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	20	23	63 %	72 %
		1	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	28	22	88 %	69 %
	12	1504	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	23	26	72 %	81 %
		1	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	30	25	94 %	78 %

Abkürzungen: BRIEF(-P): Behavior Rating Inventory of Executive Function (– Preschool Version); k. A.: keine Angabe.

Tabelle 45: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in den Studien 1 und 1504; Sicherheitspopulation¹⁾

Studien 1 und 1504 Personen mit mindestens einem Ereignis	Fenfluramin n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ²⁾
UE			
Studie 1	38/40 (95,0)	26/40 (65,0)	... ³⁾
Studie 1504	42/43 (97,7)	42/44 (95,5)	... ³⁾
Schwere UE			
Studie 1	3/40 (7,5)	2/40 (5,0)	1,50 [0,26; 8,50]; 0,65
Studie 1504	2/43 (4,7)	0/44 (0)	5,11 [0,25; 103,51]; 0,29
SUE			
Studie 1	5/40 (12,5)	4/40 (10,0)	1,25 [0,36; 4,32]; 0,72
Studie 1504	6/43 (14,0)	7/44 (15,9)	0,88 [0,32; 2,40]; 0,80
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte			
Studie 1	5/40 (12,5)	0	11,00 [0,63; 192,56]; 0,10
Studie 1504	2 (4,7)	1 (2,3)	2,05 [0,19; 21,75]; 0,55

¹⁾ Alle randomisierten Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis Fenfluramin oder Placebo erhalten haben. Die Studienteilnehmenden werden entsprechend der Behandlungsgruppe analysiert, zu der sie randomisiert wurden.

²⁾ Angaben aus Modul 4. p-Wert des RR berechnet mit RevMan Version 5.4

³⁾ Patientenrelevanz von Laborparametern unklar.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; RevMan: Review Manager; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.