

# Amendment



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

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

**5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO**

**Wirkstoff: Fenfluramin**

Dossierbewertung vom 3. Mai 2021

Datum des Amendments: 9. Juli 2021

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	4
1 Hintergrund.....	5
2 Fragestellung.....	6
3 Liste der verwendeten Quellen.....	6
4 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene .....	6
5 Ergebnisse.....	8
5.1 Epileptische Anfälle .....	8
5.2 Klinischer Gesamteindruck mittels CGI-I .....	11
5.3 Lebensqualität mittels PedsQL.....	12
5.4 Unerwünschte Ereignisse.....	13
6 Zusammenfassung.....	14
Referenzen .....	17

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Verzerrungspotential der Studien 1 und 1504 .....	6
Tabelle 2:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studien 1 und 1504 .....	7
Tabelle 3:	Ergebnisse für die Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 25$ , $\geq 50$ und $\geq 75$ % in den Studien 1 und 1504; mITT-Population .....	9
Tabelle 4:	Ergebnisse für den Anstieg der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $> 0$ % in den Studien 1 und 1504; mITT-Population .....	10
Tabelle 5:	Ergebnisse zum Endpunkt „Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle“ in Studie 1; mITT-Population .....	10
Tabelle 6:	Ergebnisse für die Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels CGI-I in den Studien 1 und 1504; mITT-Population .....	11
Tabelle 7:	Ergebnisse für die Verschlechterung des klinischen Gesamteindrucks mittels CGI-I in den Studien 1 und 1504; mITT-Population .....	11
Tabelle 8:	Ergebnisse für Veränderung des PedsQL im Vergleich zu Baseline in den Studien 1 und 1504; mITT-Population .....	12
Tabelle 9:	Ergebnisse der UE in den Studien 1 und 1504; Sicherheitspopulation .....	13
Tabelle 10:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien 1 und 1504.....	14

## **Abkürzungsverzeichnis**

CGI-I	Clinical Global Impression scale – Improvement
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

## 1 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.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Personen 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.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 1. Februar 2021 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studien wurden die Studien 1501 und 1502, zusammengefasst als Studie 1, sowie Studie 1504 für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Ergänzend wurde die Extensionsstudie 1503 für die Darstellung der Sicherheitsergebnisse in der Nutzenbewertung herangezogen. Sie bildet die Extensionsstudie für die Studien 1501, 1502 und 1504 (Kohorte 1 und 2). Die im Amendment dargestellten Daten beziehen sich ausschließlich auf die 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) zur 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. Für die Nutzenbewertung sind ausschließlich der fachinformationskonform dosierte Studienarm mit Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag und der Studienarm mit Placebo relevant. 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.

Bei Studie 1504 (Kohorte 2) handelt es sich 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 0,4 mg/kg/Tag und Placebo zugeteilt wurden. Alle Studienteilnehmenden erhielten als Basistherapie Stiripentol. Die Therapie mit Fenfluramin erfolgte damit fachinformationskonform.

Die Nutzenbewertung wurde am 3. Mai 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 8. Juni 2021 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Der Unterausschuss Arzneimittel bat um eine zusammenfassende Darstellung und Bewertung folgender mit der Stellungnahme des pU nachgereichten Daten:

- Neubewertung des Verzerrungspotentials auf Basis von:
  - Sensitivitätsanalysen zur GCP (Good Clinical Practice)
  - Daten der Datenbankschlüsse
  - Angaben zur Modifikation der Basistherapie (Studie 1)

- Ergebnisse für die folgenden Endpunkte:
  - Meta-Analyse: Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle  $\geq 25\%$ ,  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$ , Anstieg der Häufigkeit konvulsiver Anfälle  $\geq 0\%$
  - Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle in Studie 1: Korrektur p-Wert
  - Meta-Analyse: Klinischer Gesamteindruck mittels CGI-I (Clinical Global Impression scale – Improvement) – Verbesserung und Verschlechterung
  - Meta-Analyse: Lebensqualität mittels PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory)
  - Meta-Analyse: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), UE von besonderem Interesse

## 2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die durch den pU am 25. Mai 2021 im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung von Fenfluramin eingegangenen Informationen und Daten zusammengefasst und bewertet.

## 3 Liste der verwendeten Quellen

Folgende Quellen wurden für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahmen des pU vom 25. Mai 2021 und 11. Juni 2021 [4,5]
- Dossier zur Nutzenbewertung von Fenfluramin [3]
- Nutzenbewertung von Fenfluramin [2]
- Studienbericht der Studie 1 [6]
- European Public Assessment Report (EPAR): Fenfluramin [1]

## 4 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Auf Basis der mit der Stellungnahme des pU eingereichten umfassenden Informationen wird das Verzerrungspotential für Studie 1 (1501 und 1502 zusammengefasst) und Studie 1504 angepasst und insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: 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	Ja <sup>1)2)</sup>	Ja <sup>3)</sup>	Ja	Ja	Nein	Ja <sup>4)5)</sup>	Niedrig
1504	Ja <sup>1)2)</sup>	Ja <sup>3)</sup>	Ja	Ja	Nein	Nein <sup>4)</sup>	Niedrig

<sup>1)</sup> Stratifizierte Randomisierung für Alter (< 6 vs.  $\geq 6$  Jahre).

<sup>2)</sup> Randomisierungssequenz computergeneriert (Stellungnahmen pU [4,5]).

<sup>3)</sup> Mittels Interactive Web Response System.

- 4) Es wurden zahlreiche länderspezifische Protokollamendments für die Studien 1502 und 1504 erstellt. Die länderspezifische Umsetzung erschwert die Nachvollziehbarkeit der Änderungen.
- 5) Die Zusammenlegung der Studien 1501 und 1502 war nicht a priori geplant und wurde aufgrund der langsamen Rekrutierung durchgeführt. Nach Angaben im EPAR [1] wurde eine Reihe von Verstößen bei der Studiendurchführung festgestellt. Es wurde daher eine GCP-Inspektion beantragt und mehrere, auch kritische, Abweichungen festgestellt und Sensitivitätsanalysen seitens der EMA gefordert. Der Einfluss der Verstöße gegen die Studiendurchführung auf die Ergebnisse wurde für die in der Nutzenbewertung dargestellten Studienarme als gering eingestuft. Für den Anteil der Personen mit Verstößen (n = 57) zeigten sich gegenüber Personen ohne Verstöße (n = 62) gleichermaßen statistisch signifikante Gruppenunterschiede in der mittleren prozentualen Reduktion konvulsiver Anfälle (mit Verstößen: 60,0 %, p < 0,001; ohne Verstöße: 64,0 %, p < 0,001) sowie im Anteil der Personen mit einer Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle  $\geq 50$  % (Fenfluramin mit Verstößen: 68,8 %, p < 0,004 gegenüber Placebo mit Verstößen 19,0 %; Fenfluramin ohne Verstöße: 67,5 %, p < 0,001 gegenüber Placebo ohne Verstöße: 5,3 %).

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

Auf Basis der mit der Stellungnahme des pU eingereichten umfassenden Informationen wird das Verzerrungspotential für folgende Endpunkte der Studien 1 und 1504 angepasst und als niedrig eingestuft: „Mortalität“, „Konvulsive Anfälle“, „Konvulsive und nicht-konvulsive Anfälle“, „Dauer von Anfällen“, „Epilepsie-bedingte Hospitalisierungen“, „Klinischer Gesamteindruck mittels CGI-I“ und „Unerwünschte Ereignisse“.

*Tabelle 2: 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
<b>Mortalität</b>	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
<b>Epileptische Anfälle<sup>1)</sup></b>					
Konvulsive Anfälle	Ja	Ja <sup>1)</sup>	Nein	Ja <sup>2)</sup>	Niedrig
Nicht-konvulsive Anfälle	Ja	Nein <sup>3)</sup>	Nein	Ja <sup>2)</sup>	Hoch
Konvulsive und nicht-konvulsive Anfälle	Ja	Ja <sup>1)4)</sup>	Nein	Ja <sup>2)5)</sup>	Niedrig
Dauer von Anfällen <sup>6)</sup>	Ja	Ja <sup>1)</sup>	Nein	Ja <sup>2)</sup>	Niedrig
<b>Epilepsie-bedingte Hospitalisierungen<sup>7)</sup></b>	Ja	Ja	Nein	Ja <sup>2)8)</sup>	Niedrig
<b>Klinischer Gesamteindruck mittels CGI-I</b>	Ja	Ja <sup>9)</sup>	Nein	Nein <sup>2)</sup>	Niedrig
<b>Exekutive Funktion mittels BRIEF / BRIEF-P</b>	Ja	Nein <sup>10)11)</sup>	Nein	Nein <sup>2)12)</sup>	Hoch
<b>Lebensqualität mittels PedsQL (generischer Kern)</b>	Ja	Nein <sup>13)</sup>	Nein	Nein <sup>2)</sup>	Hoch
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

<sup>1)</sup> Es finden sich keine Angaben, wie häufig die Regeln zum Umgang mit fehlenden Werten umgesetzt wurden.

<sup>2)</sup> Modifikationen der Begleittherapie waren lediglich bei 2 Personen im Interventionsarm der Studie 1 notwendig. Es wird daher nicht von einer relevanten Effektmodifikation auf Studienebene ausgegangen. (Stellungnahme pU [4,5]).

- <sup>3)</sup> Für die Analyse nicht-convulsiver Anfälle wurde nur ein Teil der ITT-Population berücksichtigt, d. h. diejenigen Personen, für die mindestens ein nicht-convulsiver Anfall berichtet wurde. Personen, die zu Baseline keinen nicht-convulsiven Anfall aufwiesen, während der Studie jedoch einen entsprechenden Anfall erlitten, wurden nicht berücksichtigt.
- <sup>4)</sup> Es wird davon ausgegangen, dass für Personen, die keine nicht-convulsiven Anfälle in der Baselinephase erlitten, diese Anfälle dennoch in der Behandlungsphase erhoben wurden und die Daten in dieser Auswertung berücksichtigt wurden.
- <sup>5)</sup> 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.
- <sup>6)</sup> Status epilepticus wird in diesem Endpunkt ergänzend zur Dauer der Anfälle berichtet.
- <sup>7)</sup> Ergänzend dargestellt.
- <sup>8)</sup> 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.
- <sup>9)</sup> 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.
- <sup>10)</sup> 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.
- <sup>11)</sup> 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.
- <sup>12)</sup> Post hoc ausgewertet.
- <sup>13)</sup> 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.

Abkürzungen: BRIEF(-P): Behavior Rating Inventory of Executive Function (– Preschool Version); CGI-I: Clinical Global Impression scale – Improvement; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-Treat; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Epileptische Anfälle

#### Veränderung in der Häufigkeit convulsiver Anfälle – Responderanalysen

Der pU legt mit seiner Stellungnahme stratifizierte relative Risiken (RR) für alle Responderanalysen des Endpunkts „Häufigkeit convulsiver Anfälle“ für Studie 1 und Studie 1504 vor (Tabelle 3).

Für die Analysen zur Reduktion convulsiver Anfälle um ≥ 25, ≥ 50 und ≥ 75 % zeigen sich sowohl auf Einzelstudien- als auch auf meta-analytischer Ebene konsistent statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Fenfluramin. Die Reduktion der Anfallshäufigkeit um ≥ 25 % war im Placeboarm 0,39-fach bzw. um 61 % geringer als im Fenfluramin-Arm, für die Anfallsreduktion um ≥ 50 % entsprechend 0,15-fach bzw. 75 % geringer und für die Anfallsreduktion um ≥ 75 % 0,06-fach bzw. 94 % geringer unter Placebo als unter Fenfluramin.

Da keine Person aus den Placeboarmen eine Reduktion der Häufigkeit convulsiver Anfälle um 100 % erreichte, wurde keine Berechnung durchgeführt.



Tabelle 3: Ergebnisse für die Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle  $\geq 25$ ,  $\geq 50$  und  $\geq 75$  % in den Studien 1 und 1504; mITT-Population<sup>1)</sup>

Reduktion Häufigkeit konvulsiver Anfälle <sup>2)</sup>	Placebo		Fenfluramin		Placebo vs. Fenfluramin RR <sup>4)</sup> [95%-KI]; p-Wert
	N <sup>3)</sup>	Personen mit Ereignis n (%)	N <sup>3)</sup>	Personen mit Ereignis n (%)	
<b>Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle <math>\geq 25</math> %</b>					
Studie 1	40	14 (35,0)	40	36 (90,0)	0,39 [0,25; 0,60]; < 0,0001
Studie 1504	44	12 (27,3)	43	30 (69,8)	0,39 [0,23; 0,66]; 0,0004
Meta-Analyse <sup>5)</sup>	0,39 [0,28; 0,54]; < 0,0001				
<b>Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle <math>\geq 50</math> %</b>					
Studie 1	40	5 (12,5)	40	27 (67,5)	0,19 [0,08; 0,44]; 0,0001
Studie 1504	44	2 (4,5)	43	23 (53,5)	0,08 [0,02; 0,34]; 0,0004
Meta-Analyse <sup>6)</sup>	0,15 [0,07; 0,31]; < 0,0001				
<b>Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle <math>\geq 75</math> %</b>					
Studie 1	40	1 (2,5)	40	20 (50,0)	0,05 [0,01; 0,36]; 0,0028
Studie 1504	44	1 (2,3)	43	15 (34,9)	0,06 [0,01; 0,47]; 0,0067
Meta-Analyse <sup>7)</sup>	0,06 [0,01; 0,23]; < 0,0001				
<b>Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle <math>\geq 100</math> %</b>					
Studie 1	40	3 (7,5)	40	0	n. b.
Studie 1504	43	1 (2,3)	44	0	n. b.
Meta-Analyse	n. b.				

<sup>1)</sup> 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.

<sup>2)</sup> 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.

<sup>3)</sup> Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung.

<sup>4)</sup> RR berechnet mittels Log-Binomial-Regression, adjustiert nach Altersgruppe.

<sup>5)</sup> Meta-Analyse wurde unter Annahme eines Modells mit festen Effekten mit der inversen Varianzmethode durchgeführt. Heterogenitätsstatistik:  $I^2 = 0$  %, p-Wert = 0,98 Cochran's Q-Test.

<sup>6)</sup> Meta-Analyse wurde unter Annahme eines Modells mit festen Effekten mit der inversen Varianzmethode durchgeführt. Heterogenitätsstatistik:  $I^2 = 0$  %, p-Wert = 0,33 Cochran's Q-Test.

<sup>7)</sup> Meta-Analyse wurde unter Annahme eines Modells mit festen Effekten mit der inversen Varianzmethode durchgeführt. Heterogenitätsstatistik:  $I^2 = 0$  %, p-Wert = 0,86 Cochran's Q-Test.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; n. b.: nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko.

Unter Fenfluramin erlitten deutlich weniger Personen einen Anstieg der Häufigkeit konvulsiver Anfälle  $\geq 0$  % als unter Placebo. Der Unterschied zwischen den Studienarmen ist sowohl auf Einzelstudien- als auch auf der Meta-Analyse statistisch signifikant zugunsten von Fenfluramin (Tabelle 4).

**Tabelle 4: Ergebnisse für den Anstieg der Häufigkeit konvulsiver Anfälle > 0 % in den Studien 1 und 1504; mITT-Population<sup>1)</sup>**

Anstieg der Häufigkeit konvulsiver Anfälle <sup>2)</sup>	Fenfluramin		Placebo		Fenfluramin vs. Placebo RR [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>
	N <sup>3)</sup>	Personen mit Ereignis n (%)	N <sup>3)</sup>	Personen mit Ereignis n (%)	
<b>Anstieg der Häufigkeit konvulsiver Anfälle &gt; 0 %</b>					
Studie 1	40	3 (7,5)	40	14 (35,0)	0,21 [0,07; 0,68]; 0,0088
Studie 1504	43	10 (23,3)	44	21 (47,7)	0,49 [0,26; 0,91]; 0,0236
Meta-Analyse <sup>5)</sup>					0,40 [0,23; 0,70]; 0,0012

<sup>1)</sup> 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.

<sup>2)</sup> 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.

<sup>3)</sup> Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung.

<sup>4)</sup> RR berechnet mittels Log-Binomial-Regression, adjustiert nach Altersgruppe.

<sup>5)</sup> Meta-Analyse wurde unter Annahme eines Modells mit festen Effekten mit der inversen Varianzmethode durchgeführt. Heterogenitätsstatistik: I<sup>2</sup> = 35 %, p-Wert = 0,22 Cochran's Q-Test.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; RR: Relatives Risiko.

### Veränderung in der Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle

Für die Auswertung von Studie 1 erfolgt eine Korrektur des p-Werts von 0,758 auf 0,046 (siehe Tabelle 5). Auf Basis des p-Werts zeigt sich für den Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, wobei die Differenz nicht quantifiziert wurde. Es wurden nur Personen ausgewertet, die zu Baseline nicht-konvulsive Anfälle aufwiesen. Der Anteil der berücksichtigten Studienpopulation lag in beiden Studien zwischen 53–60 %.

**Tabelle 5: Ergebnisse zum Endpunkt „Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle“ in Studie 1; mITT-Population<sup>1)</sup>**

Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle	Fenfluramin	Placebo
<b>Studie 1</b>		
<i>Wert während der Baselinephase<sup>2)</sup></i>	N = 24	N = 21
MW (SD)	330,73 (756,43)	67,41 (87,42)
Median (min; max)	46,92 (4,3; 3.332,7)	37,33 (0,7; 320,0)
<i>Wert während der Titrations- und Erhaltungsphase<sup>2)</sup></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 Baseline<sup>2)</sup></i>	N = 24	N = 21
MW (SD)	-207,62 (499,90)	66,20 (419,59)
Median (min; max)	-20,06 (-2.064,8; 9,4)	-9,38 (-198,8; 1.886,1)
LS Mean (SE) <sup>3)</sup>	n. v.	n. v.
LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert <sup>3)</sup>	n. v. [n. v.]; 0,046	

<sup>1)</sup> 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.

<sup>2)</sup> Normiert auf 28 Tage.

<sup>3)</sup> 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.

## 5.2 Klinischer Gesamteindruck mittels CGI-I

Die Responderanalysen für Personen mit Verbesserung und Verschlechterung des klinischen Gesamteindrucks mittels CGI-I sind in den Tabelle 6 und Tabelle 7 abgebildet.

Unter Fenfluramin erreichten deutlich mehr Personen eine Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels CGI-I als unter Placebo. Der Unterschied ist sowohl auf Einzelstudien- als auch für die gepoolten Ergebnisse statistisch signifikant (Tabelle 6).

Die Auswertung zur Verschlechterung des klinischen Gesamteindrucks mittels CGI-I zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen Fenfluramin und Placebo (Tabelle 7). Da die beiden Studien keinen gleichgerichteten Effekt zeigen, wird der meta-analytischen Zusammenfassung der Studienergebnisse keine Aussagekraft zugemessen.

*Tabelle 6: Ergebnisse für die Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels CGI-I in den Studien 1 und 1504; mITT-Population<sup>1)</sup>*

CGI-I – Verbesserung <sup>2)</sup>	Placebo		Fenfluramin		Placebo vs. Fenfluramin  RR [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>
	N <sup>3)</sup>	Personen mit Ereignis n (%)	N <sup>3)</sup>	Personen mit Ereignis n (%)	
Studie 1	40	12 (30,0)	40	26 (65,0)	0,47 [0,28; 0,80]; 0,0049
Studie 1504	44	16 (36,4)	43	26 (60,5)	0,57 [0,36; 0,90]; 0,0156
Meta-Analyse <sup>5)</sup>					0,53 [0,37; 0,74]; 0,0002

<sup>1)</sup> 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.

<sup>2)</sup> Zusammenfassung der Responder mit geringer, starker und sehr starker Verbesserung.

<sup>3)</sup> Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung.

<sup>4)</sup> RR berechnet mittels Log-Binomial-Regression, adjustiert nach Altersgruppe.

<sup>5)</sup> Meta-Analyse wurde unter Annahme eines Modells mit festen Effekten mit der inversen Varianzmethode durchgeführt. Heterogenitätsstatistik:  $I^2 = 0\%$ , p-Wert = 0,58 Cochran's Q-Test.

Abkürzungen: CGI-I: Clinical Global Impression scale – Improvement; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; RR: Relatives Risiko.

*Tabelle 7: Ergebnisse für die Verschlechterung des klinischen Gesamteindrucks mittels CGI-I in den Studien 1 und 1504; mITT-Population<sup>1)2)</sup>*

CGI-I – Verschlechterung <sup>3)</sup>	Fenfluramin		Placebo		Fenfluramin vs. Placebo  RR [95%-KI]; p-Wert <sup>5)</sup>
	N <sup>4)</sup>	Personen mit Ereignis n (%)	N <sup>4)</sup>	Personen mit Ereignis n (%)	
Studie 1	40	5 (12,5)	40	10 (25,0)	0,49 [0,18; 1,29]; 0,1478
Studie 1504	43	5 (11,6)	44	3 (6,8)	1,80 [0,46; 7,09]; 0,3982
Meta-Analyse <sup>6)</sup>					0,76 [0,34; 1,68]; 0,4931

<sup>1)</sup> 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.

<sup>2)</sup> Post-hoc-Auswertung

<sup>3)</sup> Zusammenfassung der Responder mit geringer, starker und sehr starker Verschlechterung.

<sup>4)</sup> Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung.

<sup>5)</sup> Relatives Risiko, berechnet mittels Log-Binomial-Regression, adjustiert nach Altersgruppe.

<sup>6)</sup> Meta-Analyse wurde unter Annahme eines Modells mit festen Effekten mit der inversen Varianzmethode durchgeführt. Heterogenitätsstatistik:  $I^2 = 57\%$ , p-Wert = 0,13 Cochran's Q-Test.

Abkürzungen: CGI-I: Clinical Global Impression scale – Improvement; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; RR: Relatives Risiko.

### 5.3 Lebensqualität mittels PedsQL

Die korrigierten Angaben zum Gesamtwert des PedsQL in Studie 1504 finden sich in Tabelle 8. In Studie 1 zeigt sich für den Gesamtscore des PedsQL 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.

Sowohl für Studie 1504 als auch für die gepoolte Analyse zeigt sich kein Unterschied zwischen den Studienarmen.

Tabelle 8: Ergebnisse für Veränderung des PedsQL im Vergleich zu Baseline in den Studien 1 und 1504; mITT-Population<sup>1)</sup>

Veränderung des PedsQL	Placebo			Fenfluramin			Placebo vs. Fenfluramin
	n/N <sup>2)</sup> (%)	Baseline MW (SD)	Differenz Woche 12 MW (SD)	n/N <sup>2)</sup> (%)	Baseline MW (SD)	Differenz Woche 12 MW (SD)	LS-MWD [95%-KI]; p-Wert <sup>3)</sup> Hedges' $g$ [95%-KI]
<b>PedsQL – Lebensqualität gesamt</b>							
Studie 1	32/40 (80,0)	45,6 (17,1)	-2,0 (10,4)	35/40 (87,5)	48,7 (18,1)	4,7 (14,4)	-7,58 [-13,44; -1,72]; 0,012 -0,53 [-1,01; -0,04]
Studie 1504	36/44 (81,8)	50,2 (16,6)	-0,3 (12,4)	30/43 (69,8)	52,5 (12,1)	0,01(11,6)	-1,17 [-7,05; 4,70] 0,691 -0,03 [-0,51; 0,46]
Gepooltes Hedges' $g$ <sup>4)</sup>	-0,27 [-0,62; 0,07]; 0,12						

<sup>1)</sup> 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.

<sup>2)</sup> Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung.

<sup>3)</sup> Lineares Modell mit wiederholten Messungen mit Veränderung zur Visite 12 als Funktion von Behandlung, Baselinewert und der Interaktion aus Behandlung x Visite.

<sup>4)</sup> Eigene Berechnung mittels Rev.Man. 5.2. Meta-Analyse wurde unter Annahme eines Modells mit festen Effekten mit der inversen Varianzmethode durchgeführt. Heterogenitätsstatistik:  $I^2 = 51$  %,  $p$ -Wert = 0,15 Cochran's Q-Test.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; mITT: modified Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung.

## 5.4 Unerwünschte Ereignisse

Der pU legt mit seiner Stellungnahme stratifizierte RR auf Einzelstudien- sowie für die entsprechenden Meta-Analysen vor. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen für die gepoolten Ergebnisse der SUE und UE von besonderem Interesse.

Tabelle 9: Ergebnisse der UE in den Studien 1 und 1504; Sicherheitspopulation<sup>1)</sup>

Unerwünschte Ereignisse	Fenfluramin n/N <sup>2)</sup> (%)	Placebo n/N <sup>2)</sup> (%)	Fenfluramin vs. Placebo RR <sup>3)</sup> [95%-KI]; p-Wert
<b>UE</b>			
Studie 1	38/40 (95,0)	26/40 (65,0)	– <sup>4)</sup>
Studie 1504	42/43 (97,7)	42/44 (95,5)	– <sup>4)</sup>
Meta-Analyse			– <sup>4)</sup>
<b>Schwere UE</b>			
Studie 1	3/40 (7,5)	2/40 (5,0)	k. A.
Studie 1504	2/43 (4,7)	0/44 (0)	n. b.
Meta-Analyse			n. b.
<b>SUE</b>			
Studie 1	5/40 (12,5)	4/40 (10,0)	1,17 [0,35, 3,92]; 0,7948
Studie 1504	6/43 (14,0)	7/44 (15,9)	0,87 [0,32, 2,38]; 0,7849
Meta-Analyse <sup>5)</sup>			0,98 [0,45, 2,13]; 0,9659
<b>Therapieabbruch aufgrund von UE</b>			
Studie 1	5/40 (12,5)	0/40 (0)	n. b.
Studie 1504	2/43 (4,7)	1/44 (2,3)	k. A.
Meta-Analyse			n. b.
<b>UE von besonderem Interesse</b>			
Studie 1	18/40 (45,0)	10/40 (25,0)	1,84 [0,99, 3,42]; 0,0526
Studie 1504	10/43 (23,3)	10/44 (22,7)	1,03 [0,48, 2,22]; 0,9434
Meta-Analyse <sup>6)</sup>			1,47 [0,91, 2,37]; 0,1201

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

<sup>2)</sup> Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung.

<sup>3)</sup> RR berechnet mittels Log-Binomial-Regression, adjustiert nach Altersgruppe.

<sup>4)</sup> Patientenrelevanz von Laborparametern unklar

<sup>5)</sup> Meta-Analyse wurde unter Annahme eines Modells mit festen Effekten mit der inversen Varianzmethode durchgeführt. Heterogenitätsstatistik:  $I^2 = 0\%$ , p-Wert = 0,71 Cochran's Q-Test.

<sup>6)</sup> Meta-Analyse wurde unter Annahme eines Modells mit festen Effekten mit der inversen Varianzmethode durchgeführt. Heterogenitätsstatistik:  $I^2 = 26\%$ , p-Wert = 0,25 Cochran's Q-Test.

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

## 6 Zusammenfassung

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung von Fenfluramin findet sich in Tabelle 10. Die dargestellten Ergebnisse wurden auf Basis der vom pU eingereichten Stellungnahmen aktualisiert.

Tabelle 10: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien 1 und 1504

Endpunkt	Ergebnis		Effekt
	Studie 1: Fenfluramin (N = 40) vs. Placebo (N = 40)	Studie 1504: Fenfluramin (N = 43) vs. Placebo (N = 44)	
<b>Mortalität</b>			
Mortalität	Keine Ereignisse aufgetreten.		n. b.
<b>Morbidität</b>			
<i>Konvulsive Anfälle</i> Prozentualer Unterschied [95%-KI]; p-Wert <sup>1)2)</sup>	Studie 1: -62,29 [-72,80; -47,72]; < 0,001 Studie 1504: -54,04 [-67,23; -35,55]; < 0,001		↑ <sup>3)</sup> ↑ <sup>4)</sup>
<i>Konvulsive Anfälle (Responderanalyse)</i> Relatives Risiko <sup>5)</sup> [95%-KI]; p-Wert	<u>Reduktion ≥ 25 %:</u> Studie 1: 0,39 [0,25; 0,60]; < 0,0001 Studie 1504: 0,39 [0,23; 0,66]; 0,0004 Meta-Analyse <sup>6)</sup> : 0,39 [0,28; 0,54]; < 0,0001 <u>Reduktion ≥ 50 %:</u> Studie 1: 0,19 [0,08; 0,44]; 0,0001 Studie 1504: 0,08 [0,02; 0,34]; 0,0004 Meta-Analyse <sup>6)</sup> : 0,15 [0,07; 0,31]; < 0,0001 <u>Reduktion ≥ 75 %:</u> Studie 1: 0,05 [0,01; 0,36]; 0,0028 Studie 1504: 0,06 [0,01; 0,47]; 0,0067 Meta-Analyse <sup>6)</sup> : 0,06 [0,01; 0,23]; < 0,0001 <u>Reduktion 100 %:</u> Studie 1: n. b. Studie 1504: n. b.		↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ n. b. n. b.
Relatives Risiko <sup>7)</sup> [95%-KI]; p-Wert	<u>Anstieg &gt; 0 %</u> Studie 1: 0,21 [0,07; 0,68]; 0,0088 Studie 1504: 0,49 [0,26; 0,91]; 0,0236 Meta-Analyse <sup>8)</sup> : 0,40 [0,23; 0,70]; 0,0012		↑ ↑ ↑
<i>Nicht-konvulsive Anfälle</i> LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert <sup>9)</sup>	Studie 1: n. v. [n. v.]; 0,046 Studie 1504: n. v. [n. v.]; 0,182		↑ ↔
<i>Konvulsive und nicht-konvulsive Anfälle (gesamt)</i> LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert <sup>9)</sup>	Studie 1: n. v. [n. v.]; <0,001 Studie 1504: n. v. [n. v.]; 0,137		↑ ↔
<i>CGI-I – Verbesserung<sup>10)</sup></i> Relatives Risiko <sup>5)</sup> [95%-KI]; p-Wert	Studie 1: 0,47 [0,28; 0,80]; 0,0049 Studie 1504: 0,57 [0,36; 0,90]; 0,0156 Meta-Analyse <sup>11)</sup> : 0,53 [0,37; 0,74]; 0,0002		↑ ↑ ↑
<i>CGI-I – Verschlechterung<sup>12)13)</sup></i> Relatives Risiko <sup>7)</sup> [95%-KI]; p-Wert	Studie 1: 0,49 [0,18; 1,29]; 0,1478 Studie 1504: 1,80 [0,46; 7,09]; 0,3982		↔ ↔

Endpunkt	Ergebnis		Effekt
	Studie 1: Fenfluramin (N = 40) vs. Placebo (N = 40)	Studie 1504: Fenfluramin (N = 43) vs. Placebo (N = 44)	
CSSR-S		- <sup>14)</sup>	n. b.
<i>BRIEF: Globaler Exekutiver Gesamtwert<sup>15)</sup></i> LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert <sup>16)</sup>	Studie 1: 18,48 [5,85; 31,11]; 0,0047	Studie 1504: -6,30 [21,61; 9,00]; 0,4101	↑ <sup>17)</sup> ↔
<i>BRIEF-P: Globaler Exekutiver Gesamtwert<sup>15)</sup></i> LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert <sup>16)</sup>	Studie 1: 6,25 [-8,67; 21,17]; 0,3876	Studie 1504: 0,10 [-13,15; 13,36]; 0,9868	↔ ↔
<b>Lebensqualität</b>			
<i>PedsQL</i> LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert <sup>16)18)</sup>	Studie 1: -7,58 [-13,44; -1,72]; 0,012	Studie 1504: -1,17 [-7,05; 4,70]; 0,691	↑ <sup>19)</sup> ↔
QOLCE		- <sup>20)</sup>	n. b.
<b>Sicherheit</b>			
<i>Schwere UE<sup>21)</sup></i> Relatives Risiko <sup>7)</sup> [95%-KI]; p-Wert	Studie 1: Studie 1504:	k. A. n. b.	n. b. n. b.
<i>SUE</i> Relatives Risiko <sup>7)</sup> [95%-KI]; p-Wert	Studie 1: 1,17 [0,35, 3,92]; 0,7948 Studie 1504: 0,87 [0,32, 2,38]; 0,7849 Meta-Analyse <sup>22)</sup> : 0,98 [0,45, 2,13]; 0,9659		↔ ↔ ↔
<i>Therapieabbruch aufgrund von UE<sup>21)</sup></i> Relatives Risiko <sup>7)</sup> [95%-KI]; p-Wert	Studie 1: Studie 1504:	n. b. k. A.	n. b. n. b.
<i>UE von besonderem Interesse</i> Relatives Risiko <sup>7)</sup> [95%-KI]; p-Wert	Studie 1: 1,84 [0,99, 3,42]; 0,0526 Studie 1504: 1,03 [0,48, 2,22]; 0,9434 Meta-Analyse <sup>23)</sup> : 1,47 [0,91, 2,37]; 0,1201		↔ ↔ ↔

<sup>1)</sup> 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:  $100 \times [1 - \exp(\text{LS Mean}_{\text{Fenfluramin}} - \text{LS Mean}_{\text{Placebo}})]$ .

<sup>2)</sup> Gepooltes Hedges' g: -0,94 (95%-KI: [-1,26; -0,62];  $p < 0,001$ ). Meta-Analyse wurde unter Annahme eines Modells mit festen Effekten mit der inversen Varianzmethode durchgeführt. Heterogenitätsstatistik  $I^2 = 33\%$ ;  $p = 0,22$  Cochran's Q-Test.

<sup>3)</sup> Hedges' g: -1,16 (95%-KI: [-1,63; -0,68]). Angabe aus Modul 4; unteres und oberes KI im Vergleich zu Modul 4 umgedreht.

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

<sup>5)</sup> Stratifiziertes RR für Placebo vs. Fenfluramin, berechnet mittels Log-Binomial-Regression, adjustiert nach Altersgruppe.

<sup>6)</sup> Meta-Analyse Placebo vs. Fenfluramin wurde unter Annahme eines Modells mit festen Effekten mit der inversen Varianzmethode durchgeführt. Heterogenitätsstatistik:  $I^2 = 0\%$ ; Reduktion  $\geq 25\%$ : p-Wert = 0,98 Cochran's Q-Test; Reduktion  $\geq 50\%$ : p-Wert = 0,33 Cochran's Q-Test; Reduktion  $\geq 75\%$ : p-Wert = 0,86 Cochran's Q-Test.

<sup>7)</sup> Stratifiziertes RR für Fenfluramin vs. Placebo, berechnet mittels Log-Binomial-Regression, adjustiert nach Altersgruppe.

<sup>8)</sup> Meta-Analyse Fenfluramin vs. Placebo wurde unter Annahme eines Modells mit festen Effekten mit der inversen Varianzmethode durchgeführt. Heterogenitätsstatistik:  $I^2 = 35\%$ , p-Wert = 0,22 Cochran's Q-Test.

<sup>9)</sup> 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.

<sup>10)</sup> Zusammenfassung der Responder mit geringer, starker und sehr starker Verbesserung.

<sup>11)</sup> Meta-Analyse Placebo vs. Fenfluramin wurde unter Annahme eines Modells mit festen Effekten mit der inversen Varianzmethode durchgeführt. Heterogenitätsstatistik:  $I^2 = 0\%$ ; p-Wert = 0,58 Cochran's Q-Test.

<sup>12)</sup> Zusammenfassung der Responder mit geringer, starker und sehr starker Verschlechterung.

<sup>13)</sup> Ergebnis der Meta-Analyse Fenfluramin vs. Placebo wird aufgrund inkonsistenter Effekte zwischen den Studien und Hinweis auf substantielle Heterogenität nicht berichtet.



- <sup>14)</sup> Aufgrund niedriger Rücklaufquoten konnten die Auswertungen nicht berücksichtigt werden.
- <sup>15)</sup> Ein höherer Wert indiziert schlechtere exekutive Funktionen.
- <sup>16)</sup> Lineares Modell mit wiederholten Messungen mit Veränderung zu Visite 12 als Funktion von Behandlung, Baselinewert und der Interaktion aus Behandlung x Visite.
- <sup>17)</sup> Hedges' g: 0,72 (95%-KI: [0,17; 1,27]).
- <sup>18)</sup> Gepooltes Hedges' g: -0,27 (95%-KI: [-0,62; 0,07]; p = 0,12). Eigene Berechnung mittels Rev.Man. 5.2. Meta-Analyse wurde unter Annahme eines Modells mit festen Effekten mit der inversen Varianzmethode durchgeführt. Heterogenitätsstatistik:  $I^2 = 51\%$ , p-Wert = 0,15 Cochran's Q-Test. Auf Basis von Hedges' g lässt sich nicht ableiten, dass ein klinisch relevanter Effekt vorliegt.
- <sup>19)</sup> Hedges' g: -0,53 (95%-KI: [-1,01; -0,04]).
- <sup>20)</sup> Aufgrund niedriger Rücklaufquoten konnten die Auswertungen nicht berücksichtigt werden.
- <sup>21)</sup> Eine Meta-Analyse wurde nicht berechnet.
- <sup>22)</sup> Meta-Analyse wurde unter Annahme eines Modells mit festen Effekten mit der inversen Varianzmethode durchgeführt. Heterogenitätsstatistik:  $I^2 = 0\%$ ; p-Wert = 0,71 Cochran's Q-Test.
- <sup>23)</sup> Meta-Analyse wurde unter Annahme eines Modells mit festen Effekten mit der inversen Varianzmethode durchgeführt. Heterogenitätsstatistik:  $I^2 = 26\%$ , p-Wert = 0,25 Cochran's Q-Test.

Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of Covariance; BRIEF(-P): Behavior Rating Inventory of Executive Function (– Preschool Version); CGI-I: Clinical Global Impression scale – Improvement; CSSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; n. b.: nicht berechenbar; n. v.: nicht verfügbar; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; QOLCE: Quality of Life in Childhood Epilepsy Scale; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.



## Referenzen

1. **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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/fintepla-epar-public-assessment-report_en.pdf).
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO: Wirkstoff: Fenfluramin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 17.06.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4423/2021-02-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Fenfluramin\\_D-642.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4423/2021-02-01_Nutzenbewertung-G-BA_Fenfluramin_D-642.pdf).
3. **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 [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 01.02.2021. [Zugriff: 17.06.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4422/2021-02-01\\_Modul4A\\_Fenfluramin.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4422/2021-02-01_Modul4A_Fenfluramin.pdf).
4. **Zogenix**. Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Fenfluramin (Fintepla) [unveröffentlicht]. 25.05.2021.
5. **Zogenix**. Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Fenfluramin (Fintepla) - Nachreichung [unveröffentlicht]. 11.06.2021.
6. **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.