

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Fenfluramin (Fintepla[®])

Zogenix GmbH

Modul 4 B

*Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit
dem Lennox-Gastaut-Syndrom als Zusatztherapie zu
anderen Antiepileptika bei Patienten ab 2 Jahren*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	17
4.2 Methodik	21
4.2.1 Fragestellung	21
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	22
4.2.3 Informationsbeschaffung	22
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	22
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	22
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	23
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	24
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	25
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	26
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	27
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	27
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	27
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	28
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	29
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	30
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	31
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	33
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	33
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	33
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	33
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	35
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	36
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	37
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	39
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	42
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	42
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	43
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	47

4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	50
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	50
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	50
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	50
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	51
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	51
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	51
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	54
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	54
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	54
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	55
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	55
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	56
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	56
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	58
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	58
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	58
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	58
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	59
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	59
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	59
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	60
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	60
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	61
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	61
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	61
4.4.2.1	Hintergrund und Fragestellung	62
4.4.2.2	Methodik.....	64
4.4.2.2.1	Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	64
4.4.2.2.2	Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	65
4.4.2.2.3	Statistische Methoden	65
4.4.2.3	Studienbasis für die Nutzenbewertung	68
4.4.2.4	Interventionen, Studienziele, Studiendesign und Studienpopulationen - RCT mit Fenfluramin.....	71
4.4.2.5	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	91
4.4.2.6	Studienendpunkte.....	92
4.4.2.6.1	Studienendpunkte und Ergebnisse in der Kategorie Mortalität	93
4.4.2.6.2	Studienendpunkte und Ergebnisse in der Kategorie Morbidität	94
4.4.2.6.2.1	Endpunkte zur „Änderung der Frequenz von Anfällen“	94
4.4.2.6.2.2	Häufigkeit von Status epilepticus	127

4.4.2.6.2.3	Endpunkt „Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) durch Eltern/Betreuende bis Studienende“	130
4.4.2.6.2.4	Endpunkt „Häufigkeit von epilepsiebedingten Hospitalisierungen“	134
4.4.2.6.2.5	Wirksamkeitsergebnisse der offenen Langzeit-Verlängerungsstudie Studie 5, Datenschnitt 19.10.2020.....	137
4.4.2.6.2.6	Zusammenfassende Aussagen zum Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität	138
4.4.2.6.3	Studienendpunkte und Ergebnisse in der Kategorie Lebensqualität.....	140
4.4.2.6.4	Studienendpunkte/-parameter und Ergebnisse in der Kategorie Verträglichkeit.....	151
4.4.2.6.4.1	Mortalität	151
4.4.2.6.4.2	Unerwünschte Ereignisse (UE), Schwerwiegende UE (SUE), Studienabbrüche wegen UE, Todesfälle und UE von besonderem Interesse (AESI)	151
4.4.2.7	Subgruppenanalysen	191
4.4.2.8	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	201
4.4.2.9	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	202
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	204
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	204
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	204
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	205
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	205
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	205
4.6	Referenzliste.....	206
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		212
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		214
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		216
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		217
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		218
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		247

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Relevante Studienergebnisse für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin für die Behandlung von Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom.....	18
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	34
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	34
Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	37
Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	40
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	42
Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	46
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4 -15 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	49
Tabelle 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	49
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	51
Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	52
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	52
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	53

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	53
Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	56
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	56
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	57
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	57
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	59
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	60
Tabelle 4-28: Liste der relevanten Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	69
Tabelle 4-29: Studienpool – Studien mit Fenfluramin.....	70
Tabelle 4-30: Charakterisierung der Interventionen – RCT Studie 4, Teil 1 mit Fenfluramin	72
Tabelle 4-31: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit Fenfluramin ...	75
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie 4, Teil 1 mit Fenfluramin (Sicherheitspopulation/mITT-Population)	79
Tabelle 4-33: Geographische Verteilung in Studie 4, Teil 1 (Sicherheitspopulation)	82
Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie 4, Teil 2 mit Fenfluramin (Sicherheitspopulation).....	86
Tabelle 4-35: Geographische Verteilung in Studie 4, Teil 2 (Sicherheitspopulation)	87
Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie 5 mit Fenfluramin (Sicherheitspopulation)	89
Tabelle 4-37: Geographische Verteilung in Studie 5 (Sicherheitspopulation)	90
Tabelle 4-38: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit Fenfluramin	91
Tabelle 4-39: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte in der pivotalen Studie 4, Teil 1	93
Tabelle 4-40: Operationalisierung der Endpunkte aus der Gruppe „Änderung der Frequenz von Anfällen“	94
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte aus der Gruppe „Änderung der Frequenz von Anfällen“ mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-42: Ergebnisse der primären Analysen des primären Wirksamkeitsendpunkts „Änderung (%) der Frequenz der Sturzanfälle pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E), durch ESC bestätigt“ für Studie 4, Teil 1	97
Tabelle 4-43: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt für Studie 4, Teil 1	99
Tabelle 4-44: Ergebnisse der Analyse des Endpunkts „Änderung der Frequenz aller zählbaren motorischen Anfälle (GTC, SGTC, TS, AS, TA, CS, FS, HS) pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)“ für Studie 4, Teil 1	102

Tabelle 4-45: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen des Endpunkts „Änderung der Frequenz aller zählbaren motorischen Anfälle (GTC, SGTC, TS, AS, TA, CS, FS, HS) pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)“ für Studie 4, Teil 1	103
Tabelle 4-46: Ergebnisse der Analyse des Endpunkts „Änderung der Frequenz aller zählbaren nicht-motorischen Anfälle (Absencen, myoklonisch, fokal ohne beobachtbare motorische Zeichen, infantile Spasmen und epileptisch Spasmen) pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)“ für Studie 4, Teil 1	106
Tabelle 4-47: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen des Endpunkts „Änderung der Frequenz aller zählbaren nicht-motorischen Anfälle (Absencen, myoklonisch, fokal ohne beobachtbare motorische Zeichen, infantile Spasmen und epileptisch Spasmen) pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)“ für Studie 4, Teil 1	107
Tabelle 4-48: Ergebnisse der Analyse des Endpunkts „Änderung der Frequenz aller zählbaren Anfälle (motorisch und nicht-motorisch) pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)“ für Studie 4, Teil 1	110
Tabelle 4-49: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen des Endpunkts „Änderung der Frequenz aller zählbaren Anfälle (motorisch und nicht-motorisch) pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)“ für Studie 4, Teil 1	111
Tabelle 4-50: Operationalisierung der Endpunkte „Responder in Bezug auf die Verbesserung oder Verschlechterung der Frequenz verschiedener Anfallstypen pro 28 Tagen zu Baseline (kombinierte T+E)“	113
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte aus der Gruppe „Responder in Bezug auf die Reduktion (Verbesserung) oder Verschlechterung der Frequenz verschiedener Anfallstypen“ mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-52: Ergebnisse der Analysen für die Wirksamkeitsendpunkte „Anteil Patienten mit ≤ 0 % (Verschlechterung), > 0 %, ≥ 25 %, ≥ 50 %, ≥ 75 % oder 100 % Reduktion der Frequenz von Sturzanfällen pro 28 Tagen zu Baseline (kombinierte T+E)“ für Studie 4, Teil 1	116
Tabelle 4-53: Ergebnisse der Analysen für die Wirksamkeitsendpunkte „Anteil Patienten mit ≤ 0 % (Verschlechterung), > 0 %, ≥ 25 %, ≥ 50 %, ≥ 75 % oder 100 % Reduktion der Frequenz aller zählbaren motorischen Anfälle (GTC, SGTC, TS, AS, TA, CS, FS, HS) pro 28 Tagen zu Baseline (kombinierte T+E)“ für Studie 4, Teil 1	119
Tabelle 4-54: Ergebnisse der Analysen für die Wirksamkeitsendpunkte „Anteil Patienten mit ≤ 0 % (Verschlechterung), > 0 %, ≥ 25 %, ≥ 50 %, ≥ 75 % oder 100 % Reduktion der Frequenz aller zählbaren nicht-motorischen Anfälle (Absencen, myoklonisch, fokal ohne beobachtbare motorische Zeichen, infantile Spasmen und epileptisch Spasmen) pro 28 Tagen zu Baseline (kombinierte T+E)“ für Studie 4, Teil 1	122
Tabelle 4-55: Ergebnisse der Analysen für die Wirksamkeitsendpunkte „Anteil Patienten mit ≤ 0 % (Verschlechterung), > 0 %, ≥ 25 %, ≥ 50 %, ≥ 75 % oder 100 % Reduktion der Frequenz aller zählbaren Anfälle (motorisch und nicht-motorisch) pro 28 Tagen zu Baseline (kombinierte T+E)“ für Studie 4, Teil 1	125
Tabelle 4-56: Operationalisierung des Endpunkts „Häufigkeit von Status epilepticus“	127
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Häufigkeit von Status epilepticus“	127

Tabelle 4-58: Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse für den Endpunkt „Häufigkeit von Status epilepticus pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)“, Inzidenz (Tagebuchdaten ohne UE) in Studie 4, Teil 1	129
Tabelle 4-59: Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse für den Endpunkt „Häufigkeit von Status epilepticus pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)“, Patienten mit Ereignis (Tagebuchdaten einschließlich UE) in Studie 4, Teil 1	129
Tabelle 4-60: Operationalisierung des Endpunkts „Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) durch Eltern/Betreuende bis Studienende“	130
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I)“ aus Sicht der Eltern mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-62: Rücklaufquoten für den Endpunkt „Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I)“ aus Sicht der Eltern/Betreuenden bis Studienende für Studie 4, Teil 1	131
Tabelle 4-63: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt „Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I)“ aus Sicht der Eltern/Betreuenden bis Studienende für Studie 4, Teil 1	133
Tabelle 4-64: Operationalisierung des Endpunkts „Häufigkeit von epilepsiebedingten Hospitalisierungen“	134
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Häufigkeit von epilepsiebedingten Hospitalisierungen“	134
Tabelle 4-66: Ergebnisse der Analysen des Endpunkts „Häufigkeit von epilepsiebedingten Hospitalisierungen“ für Studie 4, Teil 1 und Teil 2	135
Tabelle 4-67: Ergebnisse der Analysen des Endpunkts „Häufigkeit von Status epilepticus“ für Studie 4, Teil 2, Tagebuchdaten	137
Tabelle 4-68: Ergebnisse der Analysen des Endpunkts „Häufigkeit von epilepsiebedingten Hospitalisierungen“, Studie 5	137
Tabelle 4-69: Relevante, endpunktbezogene Aussagen zum Zusatznutzen von 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Kategorie Morbidität	138
Tabelle 4-70: Operationalisierung des Endpunkts „Quality of Life in Childhood Epilepsy Scale (QOLCE)“	140
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität	141
Tabelle 4-72: Subskalen-spezifische Rücklaufquoten für den Endpunkt „Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Epilepsie im Kindesalter gegenüber dem Baselinewert mittels Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE)“ Studie 4, Teil 1	142
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Epilepsie im Kindesalter zu Baseline mittels Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE)“	145

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Responderanalyse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit mindestens 15 % Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Epilepsie im Kindesalter mittels Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE)“, Studie 4, Teil 1	148
Tabelle 4-75: Operationalisierung der Verträglichkeitsparameter „Unerwünschte Ereignisse (UE)“, „Schwerwiegende UE (SUE)“, „Therapieabbrüche wegen UE“, „Studienabbrüche wegen UE“, „Todesfälle“, „UE differenziert nach Schweregrad“ und „UE von besonderem Interesse (AESI)“	151
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zur Verträglichkeit, Studie 4, Teil 1	154
Tabelle 4-77: Gesamtraten für die Verträglichkeitsparameter, Studie 4, Teil 1	156
Tabelle 4-78: UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA), Studie 4, Teil 1	159
Tabelle 4-79: Gründe für Studienabbrüche auf SOC/PT-Ebene in Studie 4, Teil 1	162
Tabelle 4-80: UE von besonderem Interesse (AESI) nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA)	164
Tabelle 4-81: Operationalisierung des Endpunkts „Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF-P/BRIEF/Brief-A)“	165
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF-P/BRIEF/BRIEF-A)“	166
Tabelle 4-83: Index-spezifische Rücklaufquoten für den Endpunkt „Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF-P/BRIEF/BRIEF-A)“ in Studie 4, Teil 1	167
Tabelle 4-84: Ergebnisse der Analyse für den Endpunkt „Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF-P)“ für Patientinnen und Patienten von 2 - 5 Jahren, Studie 4, Teil 1	169
Tabelle 4-85: Ergebnisse der Analyse für den Endpunkt „Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF)“ für Patientinnen und Patienten von 6 bis 18 Jahren	171
Tabelle 4-86: Ergebnisse der Analyse für den Endpunkt „Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF-A)“ für Patientinnen und Patienten von 19 bis 35 Jahren	173
Tabelle 4-87: Operationalisierung des Endpunkts „Auftreten von Suizidalität/selbstverletzendem Verhalten mittels Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)“	176
Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Auftreten von Suizidalität/selbstverletzendem Verhalten mittels Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)“	177
Tabelle 4-89: Rücklaufquoten für den Fragebogen C-SSRS in Studie 4, Teil 1	177

Tabelle 4-90: Gesamtraten für die Verträglichkeitsparameter „Unerwünschte Ereignisse (UE)“, „Schwerwiegende UE (SUE)“, „Therapieabbruch wegen UE“, „Studienabbruch wegen UE“, „Todesfälle“ und „UE differenziert nach Schweregrad“, Studie 4, Teil 2	179
Tabelle 4-91: UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA), Studie 4, Teil 2.....	179
Tabelle 4-92: SUE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA), Studie 4, Teil 2.....	181
Tabelle 4-93: UE bei ≥ 10 Patienten und mit ≥ 1 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA), Studie 4, Teil 2	182
Tabelle 4-94: UE von besonderem Interesse (AESI) nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA), Studie 4, Teil 2	183
Tabelle 4-95: UE von besonderem Interesse (AESI) nach Schweregrad und nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA), Studie 4, Teil 2	184
Tabelle 4-96: Index-spezifische Rücklaufquoten für den Endpunkt „Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF-P/BRIEF/BRIEF-A)“ in Studie 4, Teil 2	186
Tabelle 4-97: Gesamtraten für die Verträglichkeitsparameter „Unerwünschte Ereignisse (UE)“, „Schwerwiegende UE (SUE)“, „Therapieabbruch wegen UE“, „Studienabbruch wegen UE“, „Todesfälle“ und „UE differenziert nach Schweregrad“, Studie 5.....	188
Tabelle 4-98: UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA), Studie 5	189
Tabelle 4-99: SUE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA), Studie 5.....	189
Tabelle 4-100: UE bei ≥ 10 Patienten und mit ≥ 1 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA), Studie 5.....	190
Tabelle 4-101: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin).....	194
Tabelle 4-102: Relevante Studienergebnisse für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin für die Behandlung von Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom.....	202
Tabelle 4-103: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	204

Tabelle 4-104 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 4 (ZX008-1601, Teil 1, Kohorte A, NCT03355209, 2017-002628-26) 219

Tabelle 4-105 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Studie 4, Teil 1 248

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	36
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	47

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
% Veränd. ggü. BL	Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline
AED	Antiepileptikum (antiepileptic drug)
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (adverse events of special interest)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AR	Absolutes Risiko
ARR	Absolute Risikoreduktion
AT	Atonischer Anfall (atonic seizure)
BL	Baseline
BMI	Body Mass Index
BRI	Verhaltensregulations-Index (Behavior Regulation Index)
BRIEF	Behavior Rating Inventory of Executive Function®
BRIEF-A	Behavior Rating Inventory of Executive Function® – Adult Version
BRIEF-P	Behavior Rating Inventory of Executive Function® – Preschool Version
CBD	Cannabidiol
CDSF	Differenz von Sturzanfällen gegenüber Baseline
CGI-I	Clinical Global Impression
CGI-S	Clinical Global Impression Severity
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CS	Klonischer Anfall (clonic seizure)
CSR	Clinical Study Report (Studienbericht)
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DSD	Anfall-Tagebuch (Daily Seizure Diary)
DSF	Häufigkeit von Sturzanfällen (drop seizure frequency)
E	Erhaltungsphase
ECHO	Echokardiografie
eCRF	Elektronischer Erhebungsbogen (electronic case report form)
EEG	Elektroenzephalografie

EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EMI	Index metakognitive Entwicklung (Emergent Metacognition Index)
EOS	Studienende (End of Study)
EOT	Behandlungsende (End of Treatment)
EPAR	European Public Assessment Report
ESC	Epilepsy Study Consortium
FDA	Food and Drug Administration
FI	Flexibilitäts-Index
FS	Fokaler Anfall (focal seizure)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEC	Globaler Exekutiver Gesamtwert (Global Executive Composite)
GTC	Generalisiert tonisch-klonisch (generalized tonic-clonic)
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
Halbs.	Halbsatz
HetT	Heterogenitätstest
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
Hodges-Lehm.	Hodges-Lehmann Schätzer
HS	Hemiklonischer Anfall (hemiclonic seizure)
Hz	Hertz
I ²	Statistik (Inkonsistenzmaß)
IDMSC	Independent Data and Safety Monitoring Committee
inkl.	inklusive
invRR	Inverses relatives Risiko
IRB	Institutionelle Prüfungskommission (Institutional Review Board)
ISCI	Inhibitorische Selbstkontrolle Index (Inhibitory Self-Control Index)
ITT	Intention to treat
IWR	Interactive Web Response
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LGS	Lennox-Gastaut-Syndrom

LS	Least Square
LS-MW	Mittelwert gemäß dem Schätzer der kleinsten Quadrate
m	Meter
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MI	Metakognitions-Index
min	Minute
mITT	Modified Intention-to-treat
ml	Milliliter
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
n	Anzahl Patientinnen und Patienten
N	Gesamtpopulation
NA	Nicht verfügbar (not available)
NB	Nicht berechnet
OR	Odds Ratio
PCDSF	Prozentuale Veränderung von Sturzanfällen gegenüber Baseline
PK	Pharmakokinetik
PopPK	Populations-PK
PRO	Patient Reported Outcome
PT	Preferred Terms nach MedDRA
QOLCE	Quality of Life in Childhood Epilepsy Scale
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SE	Standardfehler (standard error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGTC	Sekundär generalisierter tonisch-klonischer Anfall (secondarily generalized tonic-clonic seizure)
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz

SMQ	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SP	Sicherheitspopulation
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUDEP	Plötzlicher, unerwarteter Tod bei Epilepsie (Sudden unexpected death in epilepsy)
SUE	Schwerwiegendes UE
T	Titrationphase
T+E-Phase	Titration- und Erhaltungsphase (entspricht Behandlungsphase)
TA	Tonisch/atonisch
THC	Tetrahydrocannabinol
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TS	Tonischer Anfall (tonic seizure)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obere Grenze des Normalen (upper limit of normal)
VABS	Vineland Adaptive Behavior Scales
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fenfluramin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung der Europäischen Gemeinschaft (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (1–3). Gemäß § 35a Sozialgesetzbuch V (SGB V) gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (4).

Fenfluramin (Fintepla® 2,2 mg/ml Lösung zum Einnehmen) ist der erste Serotoninrezeptoragonist, der zur Behandlung von Anfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika (AED) für Patientinnen und Patienten ab zwei Jahren zugelassen ist (5). Das Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) ist eine im Kindesalter beginnende und lebenslang andauernde, schwere entwicklungsbedingte und epileptische Enzephalopathie. Das erstmalige Auftreten der verschiedenen therapierefraktären Anfälle liegt vor der Vollendung des 18. Lebensjahres. In der Regel liegt der Erkrankungsbeginn zwischen einem Alter von 18 Monaten bis 8 Jahren. Ein Beginn in der zweiten Dekade ist eher selten. In der Literatur wird für das Lennox-Gastaut-Syndrom eine Trias von drei wesentlichen Merkmalen beschrieben (6–9):

- Multiple therapieresistente Anfallstypen: Tonische Anfälle (häufig aus dem Schlaf heraus), atonische Anfälle, atypische Absencen, myoklonische Anfälle, fokale Anfälle, generalisiert tonisch-klonische Anfälle, non-convulsiver Status epilepticus. Die tonischen Anfälle sind obligat für das Stellen der Diagnose.
- Charakteristische EEG-Veränderungen: Interiktales Muster diffuser langsamer Spike-Wave Komplexe (< 3 Hz) im Wachzustand und paroxysmale schnelle Rhythmen (10 – 20 Hz) während des Schlafs
- Mentale Retardierung und Verhaltensauffälligkeiten.

Fragestellung

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

Datenquellen

Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zur Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ist der Nachweis ausschließlich über die die Zulassung begründenden Studien zu erbringen (10). Als relevante Studie wurde der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier die Zulassungsstudie ZX008-1601, Teil 1, Kohorte A (im Folgenden Studie 4, Teil 1; Anmerkung: Studien 1-3 wurden für die Indikation Dravet-Syndrom

durchgeführt) übermittelt. Die Erstellung des vorliegenden Nutzendossiers erfolgte maßgeblich auf Grundlage dieser abgeschlossenen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Zulassungsstudie der Phase 3. Supportiv wurden die Langzeitverlängerungsstudien ZX008-1601, Teil 2, Kohorte A (im Folgenden Studie 4, Teil 2) und ZX008-1900 (im Folgenden Studie 5) dargestellt. Der Teil der Zulassungsstudie ZX008-1601, Teil 1 mit Kohorte B ist für das vorliegende Dossier nicht relevant, da für diesen in Japan durchgeführten Studienteil noch keine Ergebnisse vorliegen.

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Entfällt

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

Entfällt

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens basiert auf einer abgeschlossenen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase 3 Studie. Die Studie zeigte konsistent statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von Fenfluramin im Vergleich zu Placebo in der Nutzenkategorie Morbidität. Diesen vorteilhaften Effekten standen keine relevanten nachteiligen Effekte in den Kategorien Mortalität, Lebensqualität oder Verträglichkeit entgegen.

Tabelle 4-1 zeigt eine Zusammenstellung aller für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Fenfluramin relevanten Ergebnisse der Analysen der pivotalen Studie. Diese Zusammenstellung verdichtet die ausführlichen Betrachtungen der Kategorien Mortalität (4.4.2.6.1), Morbidität (4.4.2.6.2), Lebensqualität (4.4.2.6.3) und Verträglichkeit (4.4.2.6.4).

Tabelle 4-1: Relevante Studienergebnisse für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin für die Behandlung von Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom

Kategorie Endpunkt*	Relatives Risiko [95 %-KI] Inverses relatives Risiko ^A p-Wert ^B	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
Mortalität			↔
Morbidität			↑↑
Anteil Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der Frequenz von Sturzanfällen pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)			

Kategorie Endpunkt*	Relatives Risiko [95 %-KI] Inverses relatives Risiko ^A p-Wert ^B	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
Studie 4, Teil 1	RR: 2,34 [1,14; 4,78] invRR: 0,43 [0,21; 0,88] p = 0,0202	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	↑↑
Anteil Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der Frequenz aller zählbaren motorischen Anfälle (GTC, SGTC, TS, AS, TA, CS, FS, HS) pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)			
Studie 4, Teil 1	RR: 2,63 [1,23; 5,61] invRR: 0,38 [0,18; 0,81] p = 0,0123	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	↑↑
Anteil Patienten mit ≥ 25 % Reduktion der Frequenz von Sturzanfällen pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)			
Studie 4, Teil 1	RR: 1,67 [1,15; 2,42] invRR: 0,60 [0,41; 0,87] p = 0,0067	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	↑↑
Anteil Patienten mit ≥ 25 % Reduktion der Frequenz aller zählbaren motorischen Anfälle (GTC, SGTC, TS, AS, TA, CS, FS, HS) pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)			
Studie 4, Teil 1	RR: 1,49 [1,04; 2,13] invRR: 0,67 [0,47; 0,96] p = 0,0317	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	↑↑
Anteil Patienten mit Verbesserung (starke oder sehr starke Verbesserung) des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) aus Sicht der Eltern/Betreuenden bis Studienende			
Studie 4, Teil 1	RR: 6,96 [2,56; 18,98] invRR: 0,14 [0,05; 0,39] p = 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	↑↑
Anteil Patienten mit Verbesserung (leichte, starke oder sehr starke Verbesserung) des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) aus Sicht der Eltern/Betreuenden bis Studienende			
Studie 4, Teil 1	RR: 1,65 [1,18; 2,31] invRR: 0,61 [0,43; 0,85] p = 0,0032	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	↑↑

Kategorie Endpunkt*	Relatives Risiko [95 %-KI] Inverses relatives Risiko ^A p-Wert ^B	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
Lebensqualität			↔
Verträglichkeit			↔
<p>* Bei der Benennung von Endpunkten und in Tabellen wurde wegen der besseren Lesbarkeit nicht gegendert. Alle Angaben gelten für alle Geschlechter. A: Inverse relative Risiken (Kehrwerte) zum Vergleich mit vom IQWiG publizierten, inferenzstatistischen Schwellenwerten B: p-Werte ermittelt durch logistische Regression adjustiert für den Stratifizierungsfaktor Gewicht (< 37,5 kg, ≥ 37,5 kg) 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 (↔) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die pivotale Studie Studie 4, Teil 1 zeigte konsistent statistisch signifikante und klinisch relevante, sehr starke Effekte auf schwere und schwerwiegende Symptome des Lennox-Gastaut-Syndroms. Das sind insbesondere die Endpunkte zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit ≥ 50 %. Reduktion der Frequenz von Sturzanfällen und zählbaren motorischen Anfällen sowie eine starke oder sehr starke Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks, ohne einen das Ausmaß des Zusatznutzens mindernden Schaden gezeigt haben (Tabelle 4-1).

Mit Fenfluramin wird eine „bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 erreicht [...], insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“ (11).

In der Gesamtschau ergibt sich für Fenfluramin als Zusatztherapie von Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Fenfluramin hat als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 2017 den Status eines Orphan Drug erhalten (1, 2). Dieser ist mit der Zulassung durch die European Medicines Agency (EMA) verlängert worden (3). Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo des G-BA besagt, dass der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien bestimmt (10, 11). In Modul 4 seien nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 der Dossievorlage auszufüllen.

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten

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

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

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

(Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten

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

linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

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

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach

Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden

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

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

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

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

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

Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

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

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

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

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

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

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

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

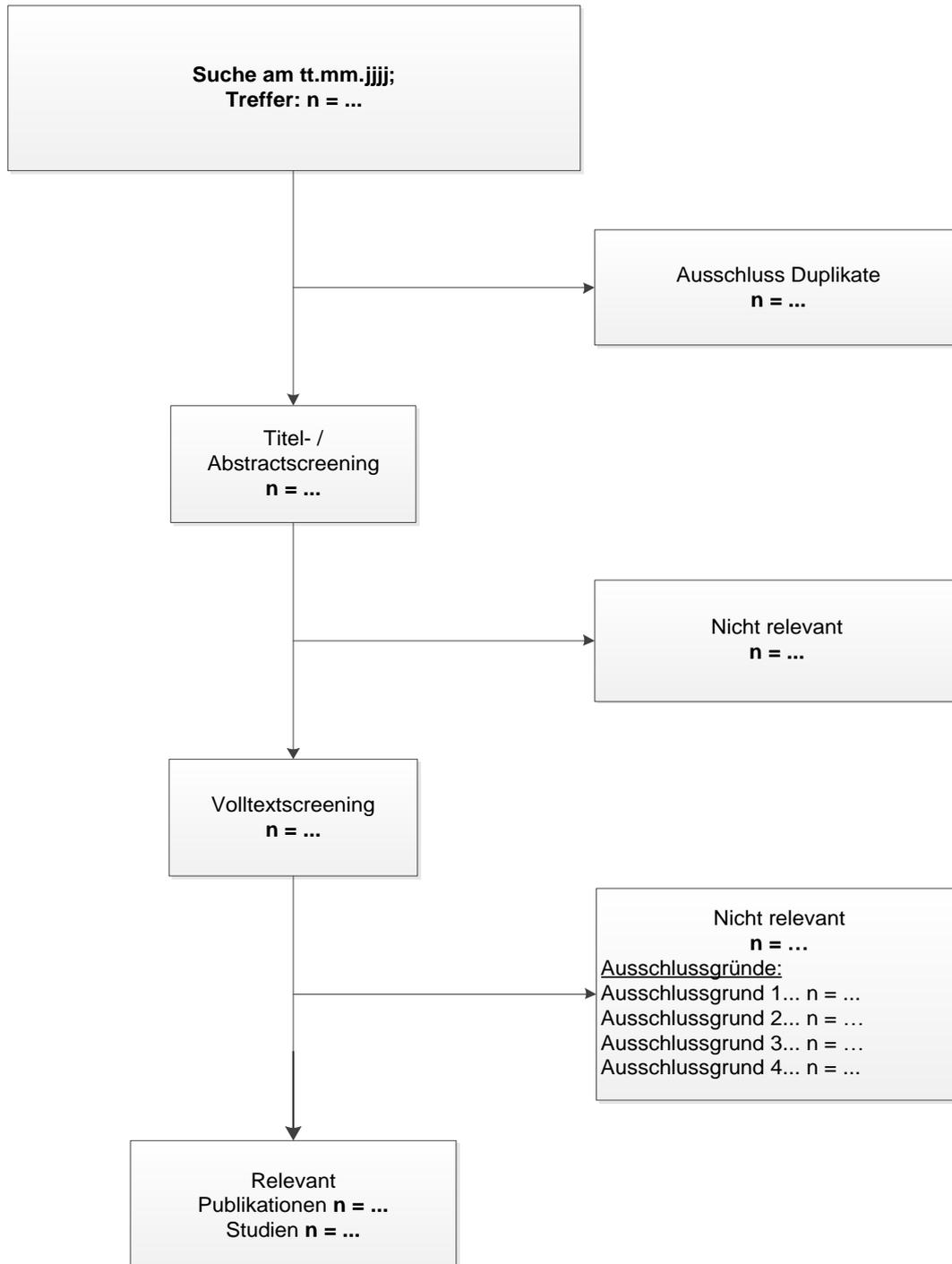


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)

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

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

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

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

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

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

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

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)

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

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

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

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

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>

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

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

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

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [155]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

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

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

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

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

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

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

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

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

¹⁶ unbesetzt

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4 -15 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

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

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

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

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Endpunkt 2>						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

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

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

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

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

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

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

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

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

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

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

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

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung

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

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

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

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*

- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

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

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

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

Studie	Operationalisierung

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

4.4.2.1 Hintergrund und Fragestellung

Fenfluramin hat als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (1) 2017 den Status eines Orphan Drug erhalten (2). Dieser ist durch die European Medicines Agency (EMA) verlängert worden (3). Für Orphan Drugs gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt (4). Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung ist daher lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patientinnen und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (11).

Die Zulassung für die Indikationserweiterung zur Verwendung von Fenfluramin in der Indikation Lennox-Gastaut-Syndrom wurde am 24.01.2023 erteilt (5, 12). Damit ist im Sinne des § 35a Abs.1 SGB V i.V.m. 5. Kap. § 2 Absatz 2 Nummer 1 VerFO für ein neues Indikationsgebiet ein Dossier einzureichen (11).

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in der folgenden Indikation eingeschlossen:

„Patienten ab einem Alter von 2 Jahren zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika“ (5).

Das vorliegende Nutzendossier befasst sich vor dem Hintergrund, dass das Lennox-Gastaut-Syndrom eine im Kindesalter beginnende und lebenslang andauernde, schwere entwicklungsbedingte und epileptische Enzephalopathie ist (6, 9), mit der Fragestellung, welchen Zusatznutzen Fenfluramin gegenüber Placebo hat.

Zur Ermittlung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Fenfluramin im Vergleich zu Placebo soll die bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen werden. Es werden ausschließlich RCT (mindestens Evidenzstufe 1b) eingeschlossen. Dazu wurde eine pivotale Phase 3 Studie durchgeführt, die Patientinnen und Patienten nach Gabe von 0,2 mg/kg/Tag Fenfluramin oder 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin im Vergleich zu Placebo untersucht hat.

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

- Mortalität (Verträglichkeitsendpunkt)

Bewertung: Todesfälle sind nach Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) patientenrelevant (13)

- Morbidität: Änderung der Frequenz von Anfällen

- Änderung (%) der Frequenz der Sturzanfälle pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E) unter Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag gegenüber Placebo
- Änderung (%) der Frequenz aller zählbaren motorischen Anfälle (GTC, SGTC, TS, AS, TA, CS, FS, HS) pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)
- Änderung (%) der Frequenz aller zählbaren nicht-motorischen Anfälle (Absencen, myoklonisch, fokal ohne beobachtbare motorische Zeichen, infantile Spasmen und epileptisch Spasmen) pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)
- Änderung (%) der Frequenz aller zählbaren Anfälle (motorisch und nicht-motorisch) pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)

Bewertung: Die Änderung der Frequenz von Anfällen ist für den G-BA in der vorliegenden Indikation patientenrelevant (14).

- Morbidität: Responder in Bezug auf die Reduktion der Anfallsfrequenz
 - Anteil Patienten mit $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oder 100% Reduktion der Frequenz von Sturzanfällen pro 28 Tagen zu Baseline (kombinierte T+E)
 - Anteil Patienten mit Verschlechterung der Frequenz von Sturzanfällen ($\leq 0\%$ Reduktion; ESC-bestätigt), aller Anfälle, die typischerweise zu Stürzen führten, aller zählbaren motorischen und nicht-motorischen Anfälle und aller zählbaren Anfälle pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E und E)

Bewertung: Der Endpunkt Responder in Bezug auf die Reduktion der Anfallsfrequenz ist für den G-BA in der vorliegenden Indikation patientenrelevant (14).

- Morbidität: Schwere von Anfällen
 - Häufigkeit von Status epilepticus

Bewertung: Der Endpunkt Häufigkeit von Status epilepticus ist für den G-BA in der vorliegenden Indikation patientenrelevant (14).

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

Bewertung: Die Endpunkte CGI-I aus Sicht der Eltern/Betreuenden und epilepsiebedingte Hospitalisierungen sind für den G-BA in der vorliegenden Indikation patientenrelevant (14).

- Lebensqualität
 - Änderung der Lebensqualität mittels Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE) bis Studienende zu Baseline

Bewertung: Der Endpunkt Änderung der Lebensqualität mittels Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE) bis Studienende zu Baseline ist für den G-BA in der vorliegenden Indikation patientenrelevant (14).

- **Verträglichkeit**
 - Unerwünschte Ereignisse (UE) (Gesamt)
 - UE differenziert nach Schweregrad (mild, moderat, schwer)
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - UE, die zum Therapieabbruch führten
 - UE, die zum Studienabbruch führten
 - UE differenziert nach Schweregrad (mild, moderat, schwer)
 - UE, die zum Tod führten
 - UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm
 - UE bei ≥ 10 Patienten und mit ≥ 1 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm
 - SUE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm
 - Schwere UE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm
 - UE von besonderem Interesse (AESI)
 - Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF-P/BRIEF/BRIEF-A)
 - Auftreten von Suizidalität/selbstverletzendem Verhalten mittels Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS).

Bewertung: Unerwünschte Ereignisse sind für den Betroffenen direkt erfahrbar und sind nach AM-NutzenV patientenrelevant (13).

Eine detaillierte Begründung zur Auswahl, Validität und Patientenrelevanz der betrachteten Endpunkte befindet sich in Abschnitt 4.4.2.6.

4.4.2.2 Methodik

4.4.2.2.1 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Die Kriterien zur Bewertung der Aussagekraft folgen den Vorgaben der Verfahrensordnung (11). Die Bewertung der eingeschlossenen Studie erfolgte auf Basis der zur Verfügung stehenden Studienprotokolle, der statistischen Analysepläne und der Studienberichte, ergänzt durch für die Nutzenbewertung relevante Zusatzanalysen. Dazu wurden die

bewertungsrelevanten Studiencharakteristika extrahiert und darauf basierend die studienbezogenen und endpunktspezifischen Verzerrungspotenziale bewertet.

- I. Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene
 - Erzeugung der Randomisierungssequenz
 - Verdeckung der Gruppenzuteilung
 - Verblindung der Patientin/des Patienten sowie des Behandelnden
 - Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
 - Sonstige Aspekte auf Studienebene
- II. Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene
 - Verblindung des Endpunkterhebers
 - Umsetzung des ITT-Prinzips
 - Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
 - Sonstige Aspekte

Das Verzerrungspotenzial wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte auf Ebene der Studie und der Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft.

Auf Endpunktebene kann von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial ausgegangen werden, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung liegt vor, wenn sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wird in der Bewertung berücksichtigt. Die Klassifizierung dient der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

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

4.4.2.2 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen, pivotalen Studie erfolgt anhand der Standards des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statements (15). Die Angaben im Studienprotokoll, dem Statistischem Analyseplan (SAP), Studienbericht inklusive Addenda und zusätzlicher Analysen werden extrahiert und in den dafür vorgesehenen Tabellen und Modulen des Dossiers dokumentiert. Die vorgegebenen Tabellen zu Design und Durchführung der Studie werden nach den Vorgaben von CONSORT ausgefüllt (Anhang 4-E).

4.4.2.3 Statistische Methoden

Die *a priori* geplanten statistischen Analysen wurden, sofern nicht anders angegeben, wie in den SAP der Zulassungsstudien beschrieben, durchgeführt (16).

Wenn nicht ausdrücklich anders vermerkt, wurden die statistischen Tests zweiseitig auf einem alpha-Niveau von 0,05 durchgeführt.

Für alle deskriptiven statistischen Analysen wurde, wenn nicht anders angegeben, die Statistik-Software SAS Version 9.4 oder eine aktuellere Version eingesetzt. Weitere für die Darstellung des Zusatznutzens notwendige Analysen, insbesondere die Berechnungen der Effektmaße Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR), absolute Risikoreduktion (ARR) und standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g erfolgten mit SAS Version 9.4 oder einer aktuelleren Version. Die inhaltliche und statistische Interpretation der binären Endpunkte basiert auf dem relativen Risiko, auf das sich folgerichtig die angegebenen p-Werte beziehen. Grundlage für die Interpretation kontinuierlicher Endpunkte ist die oben beschriebene SMD (17).

Die mITT-Population umfasste alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments oder Placebo erhalten hatten und für die Eintragungen in das Tagebuch von mindestens einer Woche vorlagen. Die Sicherheitspopulation umfasste alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments oder Placebo erhalten hatten. Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte wurden grundsätzlich auf die gesamte Behandlungsphase bezogen, d.h. die Kombination aus Titrations- und Erhaltungsphase (T+E-Phase) wurde analysiert. Die Auswertungen erfolgten mittels deskriptiver Statistik unter Angabe der Anzahl und dem Prozentsatz der betroffenen Patientinnen und Patienten für jede Behandlungsgruppe (16).

Analyse von Wirksamkeitsendpunkten

Die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte basierten auf der modifizierten Intention-to-treat (mITT)-Populationen der eingeschlossenen Studie.

Analyse von kontinuierlichen Wirksamkeitsendpunkten

Die primäre statistische Auswertung für kontinuierliche Wirksamkeitsendpunkte erfolgte in der mITT-Population mittels nicht-parametrischem ANCOVA Modell, adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren Behandlungsgruppe (Placebo, 0,2 mg/kg/Tag, 0,7 mg/kg/Tag) und Gewicht ($< 37,5$ kg, $\geq 37,5$ kg). Der Rang der Häufigkeit von Sturzanfällen (drop seizure frequency, DSF) zu Baseline (DSF_{BL}) diente dabei als Kovariate und der Rang der prozentualen Veränderung von Sturzanfällen gegenüber Baseline ($CDSF_{T+E}$) als Zielkriterium (17). Median-Differenzen wurden nach Hodges-Lehmann berechnet, mit 95 %-KI angegeben und die p-Werte mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet. Zusätzlich wurden standardisierte Mittelwertdifferenzen in Form von Hedges' g ermittelt. Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt sowie für weitere kontinuierliche Endpunkte wurden mittels des zuvor beschriebenen nicht-parametrischen ANCOVA Modells durchgeführt. Dabei wurden verschiedene Imputationsmethoden angewendet: Keine Imputation von Anfallsclustern, Ersetzen des schlechtesten Wertes sowie differenzielle Imputation. Darüber hinaus wurde ein parametrisches ANCOVA Modell adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren Behandlungsgruppe (Placebo, 0,2 mg/kg/Tag, 0,7mg/kg/Tag) und Gewicht ($< 37,5$ kg, $\geq 37,5$ kg) angewendet. Die Häufigkeit von Sturzanfällen zu Baseline (DSF_{BL}) diente dabei als Kovariate (17).

Analyse binärer Wirksamkeitsendpunkte

Die statistische Auswertung binärer Wirksamkeitsendpunkte erfolgte mittels logistischer Regression, adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren Behandlungsgruppe (Placebo, 0,2 mg/kg/Tag, 0,7 mg/kg/Tag) und Gewicht ($< 37,5$ kg, $\geq 37,5$ kg) (16).

Sensitivitätsanalysen für binäre Endpunkte wurden mittels zuvor beschriebener logistischer Regression durchgeführt. Dabei wurden verschiedene Imputationsmethoden angewendet: Keine Imputation von Anfallsclustern, Ersetzen des schlechtesten Wertes sowie differenzielle Imputation (16).

Analyse der Patient-Reported Outcomes (PRO) QOLCE und BRIEF-P/BRIEF/BRIEF-A

Im SAP der pivotalen Studie war ein Vergleich der Baselinewerte (Visite 3) und der Werte am Behandlungsende (Visite 12) für den QOLCE vorgesehen (16). Die Analyse der Patient-Reported Outcomes (PRO) wurde auf Basis der mITT-Population durchgeführt. Es wurden zusammenfassende deskriptive Statistiken einschließlich n, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum für den Indexscore zu jedem geplanten Erhebungszeitpunkt erstellt. Für jede Behandlungsgruppe und bei jeder planmäßigen Visite wurden die deskriptiven Statistiken für jede QOLCE-Subskala und für den Gesamtscore der Lebensqualität vorgelegt. Darüber hinaus wurde für jede Patientin und jeden Patienten die Veränderung des QOLCE-Gesamtscores gegenüber Baseline berechnet, indem der Baselinewert von Teil 1 von dem gemessenen Score zu jeder geplanten Visite nach Baseline abgezogen wurde. Die Veränderung gegenüber Baseline für jede Behandlungsgruppe wurde in einer zusammenfassenden Statistik dargestellt. Die Behandlungsgruppen wurden anhand von paarweisen Wilcoxon-Rangsummen-Tests verglichen (16).

Die BRIEF-Bewertungen wurden von den Eltern bei Randomisierung (Visite 3) und am Behandlungsende (Visite 12) durchgeführt. Die gleiche Version des BRIEF (BRIEF-P, BRIEF oder BRIEF-A), die bei Visite 3 bewertet wurde, wurde bei allen folgenden Visiten im Laufe der Studie verwendet, unabhängig von den Änderungen des Alters der Patientinnen und Patienten (16). Die BRIEF-P-, BRIEF- und BRIEF-A-Domänenscores wurden mittels deskriptiver Statistik (n, Mittelwert, Standardfehler) für jede Behandlungsgruppe in der Sicherheitspopulation für die Veränderung gegenüber Baseline analysiert, indem der Score zu Baseline vom Score am Behandlungsende abgezogen wurde (16).

Die Veränderung gegenüber Baseline für jeden Index und den Global Executive Composite-Index jeder Fenfluramin-Behandlungsgruppe wurde mit der entsprechenden Veränderung der Placebogruppe anhand eines Wilcoxon-Rangsummen-Tests verglichen. P-Werte wurden angegeben (16).

A priori waren keine adjustierten Analysen für standardisierte Mittelwertdifferenzen der PRO (QOLCE und BRIEF) vorgesehen. Die vorliegenden Analysen erfolgten *post hoc* mittels parametrischem ANCOVA Modell adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren Behandlungsgruppe (Placebo, 0,2 mg/kg/Tag, 0,7 mg/kg/Tag) und Gewicht ($< 37,5$ kg, $\geq 37,5$ kg) (17).

Analyse von binären Verträglichkeitsendpunkten

Die Analyse von Verträglichkeitsendpunkten wurde auf Basis der Sicherheitspopulation durchgeführt. Die Patientinnen und Patienten wurden für die statistische Auswertung jeweils ihrem bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarm zugeordnet.

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

A priori waren keine adjustierten Analysen für Odds Ratio, Relatives Risiko und absolute Risikoreduktion der Verträglichkeitsendpunkte vorgesehen. Die vorliegenden Analysen erfolgten *post hoc* mittels logistischer Regression, adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren Behandlungsgruppe (Placebo, 0,2 mg/kg/Tag, 0,7 mg/kg/Tag) und Gewicht (< 37,5 kg, $\geq 37,5$ kg) (17).

Dargestellt werden die Effektmaße Relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und absolute Risikoreduktion (ARR) jeweils mit ihren 95 %-KI und p-Werten.

Heterogenitätstests

Die Heterogenität der Subgruppen der pivotalen Studie wurde mit Hilfe von Heterogenitätstests analysiert. Das Inkonsistenzmaß (I^2 -Statistik) basiert auf der jeweiligen Teststatistik. P-Werte basieren auf dem Interaktionsterm Subgruppe/Behandlung für das jeweilige Modell. Heterogenitätstest wurden nicht durchgeführt, wenn eine Subgruppe < 10 Patientinnen und Patienten und/oder < 10 Ereignissen aufwies (17).

4.4.2.3 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Grundlage für die Zulassung der Indikationserweiterung von Fenfluramin war die Umsetzung der pivotalen Studie 4, Teil 1. Gegenstand dieses Dossiermoduls ist der Nachweis des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Fenfluramin zur Behandlung von Anfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika für Patientinnen und Patienten ab zwei Jahren.

Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zur Verfahrensordnung des G-BA ist der Nachweis ausschließlich über die die Zulassung begründenden Studien zu erbringen (10, 11). Demnach sind eine systematische Recherche in Studienregistern und eine bibliografische Literaturrecherche nicht erforderlich.

Als relevante Studien wurden der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier die pivotale Phase 3 Studie, Studie 4, Teil 1, sowie unterstützend zwei offene Langzeit-Verlängerungsstudien ZX008-1601 Teil 2 Kohorte A (Studie 4, Teil 2) und ZX008-1900 (Studie 5) übermittelt (Tabelle 4-28) (18–20). Die Angaben in den Studienberichten beziehen sich jeweils auf Fenfluraminhydrochloridsalz. Im Dossier erfolgte vor dem Hintergrund der

Vorgaben in der „FDA Guidance for Industry: Naming of Drug Products Containing Salt Drug Substances“ und den Angaben in der Fachinformation die Darstellung des aktiven Bestandteils Fenfluramin, der jeweils 86,38 % des Salzes ausmacht. 0,8 mg/kg/Tag Fenfluraminhydrochloridsalz entsprechen 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin (maximal 26 mg/Tag) (5, 21, 22).

Die Ergebnisse der Studie ZX008-1601, Teil 2, Kohorte A (Studie 4, Teil 2) und ZX008-1900 (Studie 5) sind von Bedeutung für die Einschätzung der Verträglichkeit und Wirksamkeit einer Langzeit-Behandlung von Lennox-Gastaut-Patientinnen und -Patienten mit Fenfluramin.

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Studie 4, Teil 1 (ZX008-1601 Teil 1 Kohorte A)	ja	ja	abgeschlossen	14 Wochen	Fenfluramin: 0,7 mg/kg/Tag ^a (max. 26 mg/Tag) Fenfluramin: 0,2 mg/kg/Tag ^a (max. 26 mg/Tag) Placebo Zuteilungsverhältnis: 1:1:1
Studie 4, Teil 2 (ZX008-1601 Teil 2 Kohorte A)	ja (supportiv)	ja	laufend	12 Monate	Patientinnen und Patienten aus Studie Studie 4, Teil 1: Die Patientinnen und Patienten habe eine Startdosis von 0,2 mg/kg/Tag erhalten und konnten je nach Verträglichkeit bzw. Wirksamkeit bis zu 0,7 mg/kg/Tag bekommen.
Studie 5 (ZX008-1900)	ja (supportiv)	ja	laufend	36 Monate	Patientinnen und Patienten aus Studie 1: Fenfluramin: 0,7 mg/kg/Tag ^a (max. 26 mg/Tag) Patientinnen und Patienten aus Studie 2: Fenfluramin 0,4 mg/kg/Tag ^a (max. 17 mg/Tag)
<p>a: Die Angaben in den Studienberichten beziehen sich jeweils auf Fenfluraminhydrochloridsalz. Im Dossier erfolgte vor dem Hintergrund der Vorgaben in der „FDA Guidance for Industry: Naming of Drug Products Containing Salt Drug Substances“ und den Angaben in der Fachinformation die Darstellung des aktiven Bestandteils Fenfluramin, der jeweils 86,38 % des Salzes ausmacht (21, 22). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Quellen: (18–20)					

Die Informationen in der Tabelle 4-28 haben den Stand vom 04.01.2023.

Die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Fenfluramin basiert auf den Ergebnissen der pivotalen RCT Studie 4, Teil 1 (Tabelle 4-29) (19).

Tabelle 4-29: Studienpool – Studien mit Fenfluramin

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Studie 4, Teil 1 (ZX008- 1601 Teil 1 Kohorte A)	ja	ja	nein	ja	ja ClinicalTrials.gov NCT03355209 EudraCT 2017-002628-26	ja (23)
offen						
Studie 4, Teil 2 (ZX008- 1601 Teil 2 Kohorte A)	ja	ja	nein	ja	ja ClinicalTrials.gov NCT03355209 EudraCT 2017-002628-26	ja (24)
Studie 5 (ZX008- 1900)	ja	ja	nein	ja	ja ClinicalTrials.gov NCT03936777 EudraCT 2019-001331-31	nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

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

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

Studie 4, Teil 1, ist eine abgeschlossene, prospektive, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische, multinationale, pivotale klinische Studie der Phase 3 mit drei Behandlungsgruppen (18). Gemäß 2. Kapitel, Abs. 3 von § 11 der Verfahrensordnung des G-BA liegt mit dieser Studie Evidenz der Stufe 1b vor (11).

Interventionen

Die Intervention mit Fenfluramin wird für die pivotale Studie in Tabelle 4-30 beschrieben.

In Studie 4, Teil 1 betrug die maximal erlaubte Dosis Fenfluramin 26 mg/Tag (13 mg zweimal täglich). Bezüglich der Vorbehandlung mussten Patientinnen und Patienten alle Medikamente oder Interventionen gegen Epilepsie einschließlich ketogener Diät und Vagusnerv-Stimulator/Stimulation vor dem Screening mindestens vier Wochen lang stabil halten. Bezüglich der Begleittherapie sollten alle Medikamente oder Interventionen gegen Epilepsie einschließlich ketogener Diät und Vagusnerv-Stimulator/Stimulation während der gesamten Studie stabil bleiben.

Nicht erlaubt war eine Begleittherapie mit Einnahme von Felbammat (es sei denn, die Therapie wurde 12 Monate vor dem Screening begonnen und Dosierung, Leberfunktion, hämatologische Labortestergebnisse waren mindestens 60 Tage vor dem Screening stabil), Cannabis-Produkten, jedem zentral wirkenden Medikament mit klinisch relevanter Eigenschaft eines Serotonin-Agonisten oder Antagonisten, Medikamenten, die das kardiovaskuläre Risiko erhöhten, Medikamenten zur Gewichtsabnahme sowie Mutterkornalkaloide und ihre Derivate (Tabelle 4-30).

Phenylpropanolamin und andere abschwellende Mittel durften nur kurzfristig eingesetzt werden (Tabelle 4-30).

Tabelle 4-30: Charakterisierung der Interventionen – RCT Studie 4, Teil 1 mit Fenfluramin

Studie	Fenfluramin-Gruppe	Placebo-Gruppe	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Studie 4, Teil 1	Wirkstoff INN: Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag	Komparator INN: Placebo	<p>1. Behandlung mit Fenfluramin</p> <p>Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag: Die Anfangsdosis betrug 0,2 mg/kg/Tag (0,1 mg/kg zweimal täglich).</p> <p>Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag: Die Anfangsdosis betrug 0,2 mg/kg/Tag (0,1 mg/kg zweimal täglich). Ab Tag 5 konnte die Dosis auf 0,4 mg/kg/Tag und ab Tag 9 auf 0,7 mg/kg/Tag erhöht werden. Die maximale Fenfluramin-Dosis betrug somit 26 mg/Tag (13 mg zweimal täglich).</p> <p>Anmerkung: Die Einnahme von Stiripentol war erlaubt und Patientinnen und Patienten erhielten dann 0,4 mg/kg/Tag Fenfluramin. Die maximale Fenfluramin-Dosis betrug somit 17 mg/Tag (Anmerkung: es wurde kein Patient mit Stiripentol eingeschlossen).</p> <p>2. Vorbehandlung</p> <p>Alle Medikamente oder Interventionen gegen Epilepsie einschließlich ketogener Diät und Vagusnerv-Stimulator/Stimulation waren vor dem Screening mindestens vier Wochen lang stabil.</p> <p>3. Begleitbehandlung</p>

Studie	Fenfluramin-Gruppe	Placebo-Gruppe	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			<p>Alle Medikamente oder Interventionen gegen Epilepsie einschließlich ketogener Diät und Vagusnerv-Stimulator/Stimulation blieben während der gesamten Studie stabil.</p> <p>Nicht erlaubt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einnahme von Felbamat (es sei denn, die Therapie wurde 12 Monate vor dem Screening begonnen und Dosierung, Leberfunktion, hämatologische Labortestergebnisse waren mindestens 60 Tage vor dem Screening stabil) • Cannabis-Produkte • Jedes zentral wirkende Medikament mit klinisch relevanter Eigenschaft eines Serotonin-Agonisten oder Antagonisten, einschließlich Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Imipramin, Monoaminoxidase-Hemmer, Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmer, Vortioxetin • Medikamente, die das kardiovaskuläre Risiko erhöhen, einschließlich Atomoxetin • Medikamente zur Gewichtsabnahme • Mutterkornalkaloide und ihre Derivate, einschließlich Pergolid und Cabergolin • Phenylpropanolamin und andere abschwellende Mittel durften nur kurzfristig eingesetzt werden • Hinweis: Kurzzeit-Medikationen wurden fallweise nach Ermessen des Medizinischen Monitors zugelassen. <p>4. Notfallmedikation</p> <p>Die üblicherweise verschriebene Notfallmedikation für die Therapie von Anfällen wurde in der Sektion Vorbehandlung des</p>

Studie	Fenfluramin-Gruppe	Placebo-Gruppe	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			elektronischen Erhebungsbogens (eCRF) aufgenommen. Die Verwendung von Notfallmedikamenten war während der Studie erlaubt und wurde im Abschnitt Begleitmedikation des eCRF unter Angabe des Tags, des Medikaments, der Dosis sowie im Anfall-Tagebuch dokumentiert. Wiederholte Verabreichungen innerhalb derselben Episode wurden separat erfasst.

Studienziele

Das primäre Studienziel war der Nachweis der überlegenen Wirksamkeit von 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin (orale Lösung) im Vergleich zu Placebo als Zusatztherapie zur Behandlung unkontrollierter Anfälle bei Kindern und Erwachsenen im Alter von 2 - 35 Jahren mit LGS, basierend auf der Änderung der Häufigkeit von Anfällen in der 14-wöchigen kombinierten Titrations- und Erhaltungsphase (T+E) im Vergleich zur 4-wöchigen Baselinephase (19).

Studiendesign

In Tabelle 4-31 wird das Studiendesign der Studie 4, Teil 1 beschrieben. Die Studie 4, Teil 1 ist eine abgeschlossene, prospektive, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische, multinationale, pivotale klinische Studie der Phase 3 mit Fenfluramin als Zusatztherapie bei Patientinnen und Patienten im Alter von 2 - 35 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom (19, 25). Sie bezog insgesamt 65 Zentren ein, die jeweils mindestens eine Patientin oder einen Patienten einschlossen: Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag (n = 89 Patientinnen und Patienten), 0,7 mg/kg/Tag (n = 87 Patientinnen und Patienten) und Placebo (n = 87 Patientinnen und Patienten) im Zuteilungsverhältnis 1:1:1 (Tabelle 4-31).

In der Studie 4, Teil 1 gab es vor der Randomisierung eine 4-wöchige Baselinephase (Screening und Randomisierung, Studientag -28 bis -1, Visiten 1-3), daran schloss sich eine insgesamt 14-wöchige Therapiephase, die sogenannte kombinierte T+E-Phase, an, bestehend aus einer 2-wöchigen Titrationsphase mit Visiten 4-6 und einer 12-wöchigen Erhaltungsphase mit Visiten 7 - 11, einer Abschlussuntersuchung (Visite 12) sowie einer 2-wöchigen Ausschleich-/Übergangsphase mit Visite 13. Alle geeigneten Patientinnen und Patienten konnten in die offene Langzeit-Verlängerungsstudie Studie 4, Teil 2 aufgenommen werden (18). Patientinnen und Patienten, die nicht an Studie 4, Teil 2 teilnehmen wollten, wurden bis zu sechs Monate nachbeobachtet und die erhobenen Daten flossen in die Verträglichkeitsbewertung ein. Bei Patientinnen und Patienten in Frankreich, Deutschland und den Niederlanden wurde 24 Monate nach der letzten Dosis eine kardiologische Folgeuntersuchung durchgeführt. Es wurden patientenrelevante Endpunkte zur Wirksamkeit, Lebensqualität und Verträglichkeit erhoben (Tabelle 4-31).

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte ^a
Studie 4, Teil 1	Prospektive, randomisierte, Placebo- kontrollierte, multizentrische, multinationale, pivotale klinische Studie der Phase 3 mit drei Behandlungsgruppen.	Kinder und junge Erwachsene im Alter von 2-35 Jahren mit Lennox- Gastaut-Syndrom	Fenfluramin als Zusatztherapie: Fenfluramin: 0,2 mg/kg/Tag (n = 89 Patienten) Fenfluramin: 0,7 mg/kg/Tag (n = 87 Patienten) Placebo (n = 87 Patienten)	<ul style="list-style-type: none"> • 4-wöchige Baselinephase (Visiten 1-3) • 2-wöchige Titrationsphase (Visiten 4-6) • 12-wöchige Erhaltungsphase (Visiten 7-11) • Abschlussunter- suchung (Visite 12) • 2-wöchige verblindete Ausschleich- oder Übergangsphase; alle Patienten je nachdem, ob der Patient die Studie beendete oder in die offene Verlängerungsstudie wechselte (Visite 13) • 3 - 6 Monate Nachbeobachtung (Sicherheit) für Patienten, die nicht an der Verlängerungsstudie teilnahmen (Visite 14) 	65 Zentren in USA, Kanada, Europa und Australien Anzahl Zentren je Land: USA: 31 Kanada: 2 Mexiko: 2 Frankreich: 6 Belgien: 3 Dänemark: 1 Deutschland: 6 Italien: 5 Spanien: 4 Polen: 2 Schweden: 1 Niederlande: 1 Australien: 2	<p>Primärer Wirksamkeits- endpunkt: Änderung (%) der Frequenz der Sturzanfälle pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E) unter Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag gegenüber Placebo</p> <p>Patientenrelevante Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung (%) der Frequenz aller zählbaren motorischen Anfälle (GTC, SGTC, TS, AS, TA, CS, FS, HS) pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E) • Änderung (%) der Frequenz aller zählbaren nicht- motorischen Anfälle (Absencen, myoklonisch, fokal ohne beobachtbare motorische Zeichen, infantile Spasmen und epileptisch Spasmen) pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E) • Änderung (%) der Frequenz aller zählbaren Anfälle (motorisch und nicht- motorisch) pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E) • Anteil Patienten mit ≥ 25 %, ≥ 50 %, ≥ 75 % oder 100 %

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte ^a
				<ul style="list-style-type: none"> • Kardiologische Nachbeobachtung nach 24 Monaten für Patienten aus Frankreich, Deutschland und den Niederlanden. 	<p>Reduktion der Frequenz von Sturzanfällen pro 28 Tagen zu Baseline (kombinierte T+E)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten mit Verschlechterung der Frequenz von Sturzanfällen (≤ 0 % Reduktion; ESC-bestätigt), aller Anfälle, die typischerweise zu Stürzen führten, aller zählbaren motorischen und nicht-motorischen Anfälle und aller zählbaren Anfälle pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E und E) • Häufigkeit von Status epilepticus • Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) aus Sicht der Eltern/Betreuenden bis EOT • Verschlechterung des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) aus Sicht der Eltern/Betreuenden bis EOT • Häufigkeit von epilepsiebedingten Hospitalisierungen 	

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte ^a
						<p>Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Epilepsie im Kindesalter mittels Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE) <p>Verträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse • Art und Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse • Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse • Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF-P/BRIEF/BRIEF-A) • Auftreten von Suizidalität/ selbstverletzendem Verhalten mittels Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)
<p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle:(18)</p>						

Studienpopulation

Zur Charakterisierung der Studienpopulation von Studie 4, Teil 1 werden die demografischen und krankheitsspezifischen Ausgangsmerkmale sowie die geografische Verteilung dargestellt (Tabelle 4-32). Die Studienpopulation der Studie 4, Teil 1 von N = 263 Patientinnen und Patienten war nach Gewicht ($< 37,5$ kg und $\geq 37,5$ kg) stratifiziert randomisiert. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen und Patienten lag in der 0,2 mg/kg/Tag-Gruppe bei 13,4 Jahren (SD 7,79), in der 0,7 mg/kg/Tag-Gruppe bei 13,4 Jahren (SD 7,28) und in der Placebo-Gruppe bei 14,4 Jahren (SD 7,71). In den drei Gruppen war die Mehrheit der Patientinnen und Patienten ≥ 6 Jahre alt (80,9 % in der 0,2 mg/kg/Tag-Gruppe, 86,2 % in der 0,7 mg/kg/Tag-Gruppe und 89,7 % in der Placebo-Gruppe). Das Verhältnis von weiblichen und männlichen Patienten war ausgeglichen (51,7 % in der 0,2 mg/kg/Tag-Gruppe, 62,1 % in der 0,7 mg/kg/Tag-Gruppe und 52,9 % in der Placebo-Gruppe). Mehr als zwei Drittel der Patientinnen und Patienten waren mit 75,3 % in der 0,2 mg/kg/Tag-Gruppe, 80,5 % in der 0,7 mg/kg/Tag-Gruppe und 81,6 % in der Placebo-Gruppe Kaukasier, wobei diese Daten aufgrund der Datenschutzgesetze in einigen Regionen/Ländern nicht erhoben werden konnten und deshalb unvollständig sind (Tabelle 4-32).

In Bezug auf den krankheitsspezifischen Baselinewert der Sturzanfälle pro 28 Tage hatten die Patientinnen und Patienten in der Placebo-Gruppe mit durchschnittlich 164,37 (SD 309,801) etwas weniger Sturzanfälle als die Patientinnen und Patienten der 0,2 mg/kg/Tag-Gruppe mit 223,00 (SD 435,498) und der 0,7 mg/kg/Tag-Gruppe mit 194,99 (SD 308,894) (Tabelle 4-32)

Fast alle Patientinnen und Patienten der Sicherheitspopulation hatten mindestens eine Vor- oder Begleiterkrankung (0,2 mg/kg/Tag-Gruppe: 100 %, 0,7 mg/kg/Tag-Gruppe: 97,7 %, Placebo-Gruppe: 96,6 %). Die häufigsten Erkrankungen unter Verwendung der Systemorganklasse [SOC] waren in absteigender Reihenfolge: Erkrankungen des Nervensystems (0,2 mg/kg/Tag-Gruppe: n = 72 (80,9 %), 0,7 mg/kg/Tag-Gruppe: n = 66 (75,9 %), Placebo-Gruppe: n = 72 (82,8 %); Psychiatrische Erkrankungen (0,2 mg/kg/Tag-Gruppe: n = 47 (52,8 %), 0,7 mg/kg/Tag-Gruppe: n = 45 (51,7 %), Placebo-Gruppe: n = 46 (52,9 %)); Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (0,2 mg/kg/Tag-Gruppe: n = 40 (44,9 %), 0,7 mg/kg/Tag-Gruppe: n = 38 (43,7 %), Placebo-Gruppe: n = 44 (50,6 %)); Chirurgische und medizinische Eingriffe (0,2 mg/kg/Tag-Gruppe: n = 32 (36,0 %), 0,7 mg/kg/Tag-Gruppe: n = 42 (48,3 %), Placebo-Gruppe: n = 27 (31,0 %)) (Tabelle 4-32).

Alle Patientinnen und Patienten hatten vor Einschluss in die Studie mindestens eine antiepileptische Therapie erhalten. Jeweils ein Patient in der 0,2 mg/kg/Tag-Gruppe und in der 0,7 mg/kg/Tag-Gruppe erhielten seit mindestens zwei Jahren ununterbrochen dieselbe antiepileptische Therapie, was jedoch nur als Begleitmedikation dokumentiert wurde (19), so dass in der Statistik der Vortherapien diese Patienten fehlen. Während der Studie erhielten alle Patientinnen und Patienten mindestens eine antiepileptische Begleitmedikation. Die meisten Patientinnen und Patienten der Sicherheitspopulation (0,2 mg/kg/Tag-Gruppe: 86,5 %, 0,7 mg/kg/Tag-Gruppe: 94,3 %, Placebo-Gruppe: 85,1 %) erhielten zwischen zwei und vier antiepileptische Begleitmedikationen (Tabelle 4-32).

Von N = 245 Patientinnen und Patienten beendeten 93,2 % (n = 242) die Studie bis Visite 12 (n = 242) und mit n = 3 bis Visite 8 mit Übernahme in den Teil 2 der Studie (19). Die Dauer der Einnahme der Studienmedikation war in den drei Behandlungsgruppen vergleichbar und betrug in der 0,2 mg/kg/Tag-Gruppe durchschnittlich 109,55 (SD 23,074) Tage, in der 0,7 mg/kg/Tag-Gruppe durchschnittlich 107,22 (SD 23,366) Tage und in der Placebo-Gruppe 113,41 (SD 13,030) Tage (Tabelle 19, (19)).

Die Therapietreue, gemessen als Anzahl Fenfluramin-Dosen in der T+E-Phase, war hoch und für die jeweiligen Gruppen vergleichbar. Dabei erreichten 94,2 % der Patientinnen und Patienten in der Placebo-, 92,1 % der Patientinnen und Patienten in der 0,2 mg/kg/Tag-Gruppe und 92,0 % der Patientinnen und Patienten in der 0,7 mg/kg/Tag-Gruppe eine Therapietreue von über 90 % (Tabelle 18, (19)).

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie 4, Teil 1 mit Fenfluramin (Sicherheitpopulation/mITT-Population)

Studie 4, Teil 1	Placebo (N = 87)	Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag (N = 89)	Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag (N = 87)
Demografische Ausgangsmerkmale			
Alter (Jahre)			
Mittelwert (SD)	14,4 (7,71)	13,4 (7,79)	13,4 (7,28)
Median	13	13	13
Min	2	3	2
Max	35	35	35
Altersgruppe n (%)			
2 bis < 6 Jahre	9 (10,3)	17 (19,1)	12 (13,8)
6 bis < 12 Jahre	23 (26,4)	24 (27,0)	25 (28,7)
12 bis < 18 Jahre	29 (33,3)	23 (25,8)	25 (28,7)
Geschlecht n (%)			
Männlich	46 (52,9)	46 (51,7)	54 (62,1)
Weiblich	41 (47,1)	43 (48,3)	33 (37,9)
Ethnische Herkunft n (%)			
Weiß	71 (81,6)	67 (75,3)	70 (80,5)
Schwarz	4 (4,6)	5 (5,6)	3 (3,4)
Asiatisch	2 (2,3)	3 (3,4)	4 (4,6)
Amerikanisch oder Alaska Native	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ureinwohner Hawaiis oder andere Pazifikstaaten	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)
Andere	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nicht berichtet ^a	6 (6,9)	11 (12,4)	7 (8,0)
Unbekannt	2 (2,3)	2 (2,2)	2 (2,3)
Mehrere	2 (2,3)	0 (0)	1 (1,1)
Ethnizität n (%)			
Hispanisch oder Lateinamerikanisch	16 (18,4)	21 (23,6)	14 (16,1)

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

Studie 4, Teil 1	Placebo (N = 87)	Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag (N = 89)	Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag (N = 87)
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikanisch	65 (74,7)	58 (65,2)	66 (75,9)
Nicht berichtet	6 (6,9)	10 (11,2)	7 (8,0)
Baselinewert Körpergröße (m)			
n	87	88	87
Mittelwert (SD)	1,45 (0,22)	1,42 (0,25)	1,42 (0,25)
Median	1,50	1,48	1,47
Min	0,93	0,98	0,78
Max	1,80	1,91	1,88
Baselinewert Gewicht (kg)			
n	87	89	87
Mittelwert (SD)	43,85 (20,67)	42,36 (20,98)	42,24 (21,40)
Median	38,7	41,0	39,0
Min	12,4	13,0	11,0
Max	110,0	107,8	127,0
Baselinewert kategoriale Gewichtsparameter			
< 37,5 kg	42 (48,3)	42 (47,2)	40 (46,0)
≥ 37,5 kg	45 (51,7)	47 (52,8)	47 (54,0)
Baselinewert Body Mass Index (BMI) (kg/m²)			
n	87	88	87
Mittelwert (SD)	19,74 (5,00)	19,60 (5,23)	19,71 (5,08)
Median	18,4	18,9	18,5
Min	10,6	11,9	9,9
Max	36,3	47,3	37,2
Krankheitsspezifische Ausgangsmerkmale			
Anzahl von Sturzanfälle pro 28 Tage (mITT-Population)			
n	87	89	87
Mittelwert (SD)	164,37 (309,80)	223,00 (435,50)	194,99 (308,89)
Median	53,0	85,0	83,0
Min	2,0	4,1	6,5
Max	1761,0	2943,0	1803,0
Inzidenz von Sturzanfällen, während Baseline (mITT-Population) n (%)			
Generalisiert tonisch-klonisch	40 (46,0)	38 (42,7)	39 (44,8)
Sekundär generalisiert tonisch-klonisch	8 (9,2)	6 (6,7)	9 (10,3)
Tonisch	68 (78,2)	67 (75,3)	67 (79,3)
Atonisch	31 (35,6)	34 (38,2)	36 (41,4)
Tonisch/atonisch	21 (24,1)	21 (23,6)	16 (18,4)
Anamnese: Patientinnen und Patienten mit mind. 1 Vor- oder Begleiterkrankung			
n (%)	84 (96,6)	89 (100)	85 (97,7)

Studie 4, Teil 1	Placebo (N = 87)	Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag (N = 89)	Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag (N = 87)
Krankengeschichte			
Häufigste Vor- oder Begleiterkrankungen nach Systemorganklasse (SOC) n (%)			
Erkrankungen des Nervensystems	72 (82,8)	72 (80,9)	66 (75,9)
Psychiatrische Erkrankungen	46 (52,9)	47 (52,8)	45 (51,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	44 (50,6)	40 (44,9)	38 (43,7)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	27 (31,0)	32 (36,0)	42 (48,3)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	29 (33,3)	42 (47,2)	24 (27,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	28 (32,2)	31 (34,8)	33 (37,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	24 (27,6)	13 (14,6)	21 (24,1)
Augenerkrankungen	21 (24,1)	22 (24,7)	13 (14,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	19 (21,8)	18 (20,2)	18 (20,7)
Erkrankungen des Immunsystems	16 (18,4)	20 (22,5)	17 (19,5)
Anzahl Patienten mit mind. 1 antiepileptischen Medikation vor Einschluss in die Studie			
n (%)	87 (100)	88 (98,9)	86 (98,9)
Anzahl der antiepileptischen Arzneimittel vor Einschluss in die Studie			
Mittelwert (SD)	6,68 (3,70)	6,77 (3,56)	7,58 (4,15)
Median	6,00	7,00	7,00
Min	1	1	1
Max	19	18	20

Studie 4, Teil 1	Placebo (N = 87)	Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag (N = 89)	Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag (N = 87)
Begleitmedikation während der Studie			
Patienten mit mind. einer antiepileptischen Begleitmedikation (Sicherheitspopulation)			
n (%)	86 (98,9) ^b	89 (100)	86 (98,9) ^c
Anzahl der antiepileptischen Begleitmedikationen (Sicherheitspopulation)			
1	12 (13,8)	11 (12,4)	4 (4,6)
2	19 (21,8)	24 (27,0)	24 (27,6)
3	34 (39,1)	30 (33,7)	32 (36,8)
4	21 (24,1)	23 (25,8)	26 (29,9)
5	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)
a: Nicht berichtet oder nicht vorhanden: Die Datenschutzgesetze in einigen Regionen/Ländern verbieten die Weitergabe bestimmter personenbezogener Daten. b: Ein Patient erhielt nur Kaliumbromid. c: Für einen Patienten wurde keine Begleitmedikation dokumentiert. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: Studienbericht, Tabellen 14.1.2.1.1, 14.1.3.1.1, 14.1.4.3.1, 14.1.4.4.1.1, 14.2.1.1.1.1 und 14.2.4.4.1.1, (19)			

Die geographische Verteilung in der Studie 4, Teil 1 war in den drei Gruppen mit jeweils 50,6 % (0,2 mg/kg/Tag-Gruppe), 49,4 % (0,7 mg/kg/Tag-Gruppe) und 50,6 % (Placebo-Gruppe) der Patientinnen und Patienten aus Nordamerika sowie 48,3 % (0,2 mg/kg/Tag-Gruppe), 43,7 % (0,7 mg/kg/Tag-Gruppe) und 47,1 % (Placebo-Gruppe) der Patientinnen und Patienten aus Europa vergleichbar (Tabelle 4-33).

Tabelle 4-33: Geographische Verteilung in Studie 4, Teil 1 (Sicherheitspopulation)

Studie 4, Teil 1	Placebo (N = 87)	Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag (N = 89)	Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag (N = 87)
Region/Land, n (%)			
Nordamerika	44 (50,6)	45 (50,6)	43 (49,4)
Kanada	2 (2,3)	1 (1,1)	4 (4,6)
Vereinigte Staaten	41 (47,1)	42 (47,2)	39 (44,8)
Mexiko	1 (1,1)	2 (2,2)	0 (0)
Europa	41 (47,1)	43 (48,3)	38 (43,7)
Belgien	4 (4,6)	5 (5,6)	3 (3,4)
Deutschland	7 (8,0)	6 (6,7)	4 (4,6)
Dänemark	1 (1,1)	0 (0)	2 (2,3)
Spanien	7 (8,0)	9 (10,1)	9 (10,3)
Frankreich	4 (4,6)	8 (9,0)	5 (5,7)
Italien	8 (9,2)	6 (6,7)	5 (5,7)
Niederlande	3 (3,4)	3 (3,4)	3 (3,4)
Polen	6 (6,9)	6 (6,7)	6 (6,9)
Schweden	1 (1,1)	0 (0)	1 (1,1)

Studie 4, Teil 1	Placebo (N = 87)	Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag (N = 89)	Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag (N = 87)
Australien	2 (2,3)	1 (1,1)	6 (6,9)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienbericht, CSR, Tabelle 14.1.2.1.1, (19)			

Analysepopulation Studie 4, Teil 1

Die Analysepopulation entspricht der Studienpopulation. Sie enthält 263 randomisierte Patientinnen und Patienten (0,2 mg/kg/Tag Fenfluramin (N = 89), 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin (N = 87), Placebo (N = 87) und die mITT- und die Sicherheitspopulation waren identisch.

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

Studie 4, Teil 1 ist eine abgeschlossene, prospektive, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische, multinationale, pivotale klinische Studie der Phase 3 mit Fenfluramin als Zusatztherapie bei Patientinnen und Patienten im Alter von 2 - 35 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom. Insgesamt wurden 89 Patientinnen und Patienten mit 0,2 mg/kg/Tag Fenfluramin, 87 Patientinnen und Patienten mit 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin und 87 Patientinnen und Patienten mit Placebo in 13 Ländern in 65 Zentren behandelt. An eine 4-wöchige Baselinephase schloss sich eine 14-wöchige Therapiephase an. Primäres Ziel der Studie 1 war der Nachweis der überlegenen Wirksamkeit von 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin als Zusatztherapie bei Kindern und Erwachsenen mit Lennox-Gastaut-Syndrom im Alter von 2 - 35 Jahren im Vergleich zu Placebo. Dazu wurden Endpunkte zur Anfallsfrequenz, Dauer und Schwere von Sturzanfällen und Anfällen erhoben. Des Weiteren wurden Schwere der Symptome, Lebensqualität und Verträglichkeit von Fenfluramin im Vergleich zu Placebo untersucht.

Die mITT- und Sicherheitspopulationen waren identisch und umfassten dieselbe Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Die Analysepopulation für die Wirksamkeitseindpunkte, Schwere der Symptome und Lebensqualität war die mITT-Population mit allen Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Fenfluramin erhalten hatten und für die Anfall-Tagebuchdaten für die Dauer von mindestens einer Woche vorlagen. Die Sicherheitspopulation umfasste alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Fenfluramin erhalten hatten. In den drei Behandlungsarmen waren die Patientinnen und Patienten hinsichtlich der demografischen und krankheitsspezifischen Ausgangsmerkmale weitestgehend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten in der Placebo-Gruppe hatten zum Baselinezeitpunkt etwas weniger Sturzanfälle pro 28 Tage als die der Fenfluramin-Gruppen. Details zu Studienmethodik und -verlauf sind in Anhang 4-E beschrieben.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

Allgemeine Patientencharakteristika

In der Analysepopulation der Studie 4, Teil 1 war das Verhältnis von weiblichen und männlichen Patienten ausgeglichen. Die Studienpopulation umfasste Kinder, Jugendliche und Erwachsene zwischen 2 und 35 Jahren. Davon waren 71,1 % (n = 187) unter 18 Jahre und 28,9 % (n = 76) über 18 Jahre (Tabelle 10, (19)). Die Studie wurde ausschließlich in Ländern durchgeführt, die im Hinblick auf ihre Gesundheitssysteme, Kultur und Ethnologie zu den Ländern der westlichen Welt zählen, und zwar Nordamerika, Australien und Europa. Die überwiegende Mehrzahl der behandelten Patientinnen und Patienten waren weiß.

Krankheitsspezifische Kriterien

Die Einschlusskriterien der pivotalen Studie stellen sicher, dass die Charakteristika der Studienpopulation den Charakteristika der Patientenpopulation mit Lennox-Gastaut-Syndrom entsprechen, die im deutschen Praxisalltag gemäß Fachinformation mit Fenfluramin behandelt wird. Die Patientinnen und Patienten in der Placebo-Gruppe hatten zum Baselinezeitpunkt etwas weniger Sturzanfälle pro 28 Tage als die der Fenfluramin-Gruppen. Die Intervention erfolgte gemäß Fachinformation (5). Die Anzahl der antiepileptischen Begleitmedikationen ist mit der vergleichbar, die man im deutschen Versorgungsalltag sieht. In einer Publikation von Strzelczyk *et al.* (2021) erhielten die meisten Patientinnen und Patienten zwei, drei oder vier verschiedene antiepileptische Begleitmedikationen (29 %, 24 % und 16 %) (26).

In der Gesamtschau sind die Ergebnisse für die Population der pivotalen Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Langzeit-Verlängerungsstudien

Die offenen Langzeit-Verlängerungsstudien Studie 4, Teil 2 und ZX008-1900 (Studie 5) werden supportiv dargestellt (18, 20):

Langzeit-Verlängerungsstudie Studie 4, Teil 2

Die Ergebnisse von Studie 4, Teil 2, einer multinationalen, multizentrischen, offenen Langzeit-Verlängerungsstudie von Studie 4, Teil 1 sind unterstützend von Bedeutung für die Einschätzung der Verträglichkeit einer Langzeit-Behandlung von Lennox-Gastaut-Patientinnen und -Patienten mit Fenfluramin. Die Therapie mit Fenfluramin umfasste bis zu 12 Monate. Die Studie bezog insgesamt 63 Zentren ein, von denen jeweils mindestens eine Patientin bzw. ein Patient eingeschlossen wurde (18).

Unabhängig von der Dosierung in der doppelblinden Phase 3 Studie 4, Teil 1 wurden alle Patientinnen und Patienten in Monat 1 von Studie 4, Teil 2 mit 0,2 mg/kg/Tag Fenfluramin behandelt. Die begleitenden AED wurden stabil gehalten. Danach konnte die Dosis in 0,2 mg/kg/Tag-Schritten mit einem Mindestabstand von 2 Wochen auf maximal 0,7 mg/kg/Tag (Tageshöchst-dosis 26 mg/Tag) titriert werden. Ab Monat 7 konnte der Prüfarzt die Dosis eines oder mehrerer AED bei Bedarf anpassen. Eine AED-Begleitmedikation musste aber während der Studiendauer beibehalten werden und eine Therapie mit neuen AED musste zuvor mit dem Medizinischen Monitor abgesprochen und vom Sponsor genehmigt werden. Die offene Behandlungsperiode umfasste insgesamt 12 Monate. Nach weiteren zwei Wochen

Ausschleichen der Studienmedikation fand eine Nachverfolgungsvisite (Visite 13) statt und eine kardiologische Nachbetreuung drei, sechs und 24 Monate nach vorzeitigem Studienabbruch oder nach Beendigung der Studie (18).

Die Sicherheitspopulation umfasste alle Patientinnen und Patienten, die bis zum Datenschnitt (19.10.2020) mindestens eine Dosis Fenfluramin erhalten hatten. Die mITT-Population umfasste alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Fenfluramin erhalten hatten und für die Angaben zur Häufigkeit von Sturzanfällen aus Studie 4, Teil 1 vorlagen und Daten im Anfall-Tagebuch für die Dauer von mindestens 30 Tagen vorlagen. Alle Wirksamkeitsanalysen wurden für die mITT-Population durchgeführt (18).

Im Rahmen dieses Dossier wird auf eine Interimsanalyse mit Datenschnitt 19.10.2020 (Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Fenfluramin erhalten hatten) Bezug genommen. Die Patientinnen und Patienten waren in drei Behandlungsgruppen unterteilt. Dabei wurden Patientinnen und Patienten gemäß ihrer mittleren Dosierung über die Dauer der Behandlung in Gruppen mit niedriger Dosis $0,2 - < 0,4$ mg/kg/Tag, mittlerer Dosis $0,4 - < 0,6$ mg/kg/Tag und hoher Dosis $0,6 - \leq 0,7$ mg/kg/Tag eingeteilt. Patienten außerhalb diese Dosierungsbereiche wurde aus der Analyse für dieses Dossier ausgeschlossen (18).

Studienpopulation Studie 4, Teil 2

Zur Charakterisierung der Studienpopulation werden die demografischen Ausgangsmerkmale (Tabelle 4-34) sowie die geografische Verteilung (Tabelle 4-35) dargestellt.

Es wurden 226 Patientinnen und Patienten mit einer zulassungskonformen Dosierung von 0,2 bis 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin in die offene Langzeit-Verlängerungsstudie (OLE) eingeschlossen (Analysepopulation). D.h. 21 (8,5 %) Patientinnen und Patienten der Studie 4, Teil 2 konnten nicht in die Analysepopulation für dieses Dossier eingeschlossen werden, da sie gemäß der mittleren Dosis eine außerhalb der zulassungskonformen liegende Dosierung erhielten. Das Durchschnittsalter (SD) bei Eintritt betrug in der $0,2 - < 0,4$ mg/kg/Tag Fenfluramin-Gruppe 16,2 (7,63) Jahre, in der $0,4 - 0,6$ mg/kg/Tag Fenfluramin-Gruppe 13,3 (7,25) Jahre und in der $0,6 - \leq 0,7$ mg/kg/Tag Fenfluramin-Gruppe 9,6 (5,79) Jahre. Das Verhältnis von weiblichen und männlichen Patienten war ausgeglichen. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten waren weiß (Tabelle 4-34). Die Patientinnen und Patienten mussten während der gesamten Studie mindestens eine begleitende antiepileptische Begleitmedikation (AED) einnehmen (18). Die Anzahl der Patientinnen und Patienten ist bzgl. ihrer geographischen Herkunft über alle drei Studiengruppen annähernd gleich (Tabelle 4-35) (18).

Die durchschnittliche Therapietreue lag bei 97,6 % (18).

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie 4, Teil 2 mit Fenfluramin (Sicherheitspopulation)

Studie 4, Teil 2	Fenfluramin (0,2 - < 0,4 mg/kg/Tag) (N = 101)	Fenfluramin (0,4 - < 0,6 mg/kg/Tag) (N = 107)	Fenfluramin (0,6 - ≤ 0,7 mg/kg/Tag) (N = 18)
Demografische Ausgangsmerkmale			
Alter (Jahre)			
Mittelwert (SD)	16,2 (7,63)	13,3 (7,25)	9,6 (5,79)
Median	16,0	12,0	8,0
Min	2	2	3
Max	34	36	26
Altersgruppe n (%)			
2 bis < 6 Jahre	9 (8,9)	14 (13,1)	4 (22,2)
6 bis < 12 Jahre	17 (16,8)	35 (32,7)	9 (50,0)
12 bis < 18 Jahre	30 (29,7)	32 (29,9)	4 (22,2)
18 bis 36 Jahre	45 (44,6)	26 (24,3)	1 (5,6)
Geschlecht n (%)			
Männlich	59 (58,4)	58 (54,2)	8 (44,4)
Weiblich	42 (41,6)	49 (45,8)	10 (55,6)
Ethnische Herkunft n (%)			
Weiß	84 (83,2)	89 (83,2)	9 (50,0)
Schwarz	5 (5,0)	5 (4,7)	1 (5,6)
Asiatisch	3 (3,0)	4 (3,7)	1 (5,6)
Amerikanische oder Alaska Native	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ureinwohner Hawaiis oder anderer Pazifikstaaten	0 (0)	0 (0)	1 (5,6)
Andere (einschließlich mehrere)	0 (0)	0 (0)	2 (11,1)
Nicht berichtet oder Unbekannt	9 (8,9)	9 (8,4)	4 (22,2)
Ethnizität n (%)			
Hispanisch oder Lateinamerikanisch	11 (10,9)	23 (21,5)	5 (27,8)
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikanisch	82 (81,2)	75 (70,1)	10 (55,6)
Nicht berichtet	8 (7,9)	9 (8,4)	3 (16,7)
Baselinewert Körpergröße (m)			
n	101	107	18
Mittelwert (SD)	1,51 (0,23)	1,40 (0,22)	1,27 (0,19)
Median	1,57	1,43	1,25
Min	0,78	0,87	0,95

Studie 4, Teil 2	Fenfluramin (0,2 - < 0,4 mg/kg/Tag) (N = 101)	Fenfluramin (0,4 - < 0,6 mg/kg/Tag) (N = 107)	Fenfluramin (0,6 - ≤ 0,7 mg/kg/Tag) (N = 18)
Max	1,91	1,72	1,62
Baselinewert Gewicht (kg)			
n	101	107	18
Mittelwert (SD)	52,32 (21,98)	35,13 (12,96)	25,77 (6,82)
Median	55,30	34,40	26,50
Min	13,3	11,0	14,3
Max	100,9	58,5	36,9
Baselinewert kategoriale Gewichtsparameter			
< 37,5 kg	26 (25,7)	60 (56,1)	18 (100)
≥ 37,5 kg	75 (74,3)	47 (43,9)	0 (0)
Baselinewert Body Mass Index (BMI) (kg/m²)			
n	101	107	18
Mittelwert (SD)	21,68 (5,65)	17,36 (3,21)	15,89 (1,83)
Median	20,95	16,57	16,14
Min	11,57	9,76	10,29
Max	44,25	26,79	18,30
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 2.1.5, (27)			

Tabelle 4-35: Geographische Verteilung in Studie 4, Teil 2 (Sicherheitspopulation)

Studie 4, Teil 2	Fenfluramin (0,2 - < 0,4 mg/kg/Tag) (N = 101)	Fenfluramin (0,4 - < 0,6 mg/kg/Tag) (N = 107)	Fenfluramin (0,6 - ≤ 0,7 mg/kg/Tag) (N = 18)
Region/Land, n (%)			
Nordamerika	49 (48,5)	52 (48,6)	8 (44,4)
Kanada	3 (3,0)	2 (1,9)	0 (0)
Vereinigte Staaten	45 (44,6)	48 (44,9)	8 (44,4)
Mexiko	1 (1,0)	2 (1,9)	0 (0)
Europa	50 (49,5)	49 (45,8)	10 (55,6)
Belgien	4 (4,0)	3 (2,8)	1 (5,6)
Deutschland	6 (5,9)	9 (8,4)	0 (0)
Dänemark	2 (2,0)	1 (0,9)	0 (0)
Spanien	8 (7,9)	12 (11,2)	2 (11,1)
Frankreich	6 (5,9)	6 (5,6)	3 (16,7)
Italien	5 (5,0)	9 (8,4)	3 (16,7)
Niederlande	6 (5,9)	3 (2,8)	0 (0)
Polen	11 (10,9)	6 (5,6)	1 (5,6)
Schweden	2 (2,0)	0 (0)	0 (0)
Australien	2 (2,0)	6 (5,6)	0 (0)

Studie 4, Teil 2	Fenfluramin (0,2 - < 0,4 mg/kg/Tag) (N = 101)	Fenfluramin (0,4 - < 0,6 mg/kg/Tag) (N = 107)	Fenfluramin (0,6 - ≤ 0,7 mg/kg/Tag) (N = 18)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 2.1.5, (27)			

Langzeit-Verlängerungsstudie ZX008-1900 (Studie 5)

Die Ergebnisse zum Lennox-Gastaut-Syndrom von Studie ZX008-1900 (Studie 5), einer multinationalen, multizentrischen, offenen, noch laufenden Langzeit-Verlängerungsstudie sind unterstützend von Bedeutung für die Einschätzung der Verträglichkeit einer Langzeit-Behandlung mit Fenfluramin (Anmerkung: Studie 5 umfasst Patientinnen und Patienten der Studie 1503 (dabei wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom in diesem Dossier nicht dargestellt) und Studie 4, Teil 2 (Lennox-Gastaut-Syndrom, in diesem Dossier dargestellt)). Die Therapie mit Fenfluramin kann über die gesamte Studienlaufzeit bis zu 36 Monate umfassen. Die Studie bezog insgesamt 46 Zentren ein, von denen jeweils mindestens eine Patientin bzw. ein Patient eingeschlossen wurde (20).

Die Dosierung aus der Studie 4, Teil 2 wurde bis auf eine Anpassung an das aktuelle Körpergewicht beibehalten. Dosissteigerungen konnten vorgenommen werden, aber nicht öfter als alle sieben Tage in 0,2 mg/kg/Tag-Schritten. Die AED-Begleitmedikation konnte nach Bedarf angepasst werden, wobei mindestens eine AED-Begleitmedikation beibehalten werden musste. Die offene Behandlungsperiode umfasste insgesamt 36 Monate, nach weiteren zwei Wochen Ausschleichen der Studienmedikation fand eine Nachverfolgungsvisite (Visite 13) statt und eine kardiologische Nachbetreuung bis zu 24 Monate nach vorzeitigem Studienabbruch oder nach Beendigung der Studie (20).

Die Sicherheitspopulation umfasste alle Patientinnen und Patienten, die bis zum Datenschnitt mindestens eine Dosis Fenfluramin erhalten hatten. Die mITT-Population umfasste alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Fenfluramin erhalten hatten und für die mindestens eine valide Wirksamkeitsbewertung nach Visite 1 vorlag. Alle Wirksamkeitsanalysen wurden für die mITT-Population durchgeführt (20).

Im vorliegenden Dossier wird auf eine Interimsanalyse mit Datenschnitt 19.10.2020 (Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom, die mindestens eine Dosis Fenfluramin erhalten hatten) Bezug genommen. Wie in der Darstellung der Studie 4, Teil 2 werden die Patientinnen und Patienten in die drei beschriebenen Behandlungsgruppen unterteilt (18, 20).

Studienpopulation Studie 5

Zur Charakterisierung der Studienpopulation werden die demografischen Ausgangsmerkmale (Tabelle 4-36) sowie die geografische Verteilung für Studie 5 dargestellt (Tabelle 4-37). In Studie 5 wurden insgesamt 91 Patientinnen und Patienten mit einer zulassungskonformen Dosierung von 0,2 bis 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin eingeschlossen (Analysepopulation), davon N = 31 mit 0,2 - < 0,4 mg/kg/Tag, N = 49 mit 0,4 - < 0,6 mg/kg/Tag und N = 11 mit

0,6 - ≤ 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin. D. h. 40 (30,5 %) Patientinnen und Patienten der Studie 5 konnten nicht in die Analysepopulation für dieses Dossier eingeschlossen werden, da sie gemäß der mittleren Dosis eine außerhalb der zulassungskonformen liegende Dosierung erhielten. Das durchschnittliche Alter (SD) der Patientinnen und Patienten lag in der Gesamtpopulation bei 19,03 (7,18) Jahren. Über die Hälfte (56,0 %) der Patientinnen und Patienten war 2 bis < 18 Jahre alt. Das Verhältnis von weiblichen und männlichen Patienten war ausgeglichen (51,6 % männlich). Die Mehrheit (80,2 %) der Patientinnen und Patienten war weiß (Tabelle 4-36). Die geographische Verteilung in der Studie 5 lag schwerpunktmäßig in Nordamerika (47,3 %) und Europa (47,3 %) (Tabelle 4-37).

Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie 5 mit Fenfluramin (Sicherheitspopulation)

Studie 5	Fenfluramin (0,2 - < 0,4 mg/kg/Tag) (N = 31)	Fenfluramin (0,4 - < 0,6 mg/kg/Tag) (N = 49)	Fenfluramin (0,6 - ≤ 0,7 mg/kg/Tag) (N = 11)	Fenfluramin Gesamt (N = 91)
Demografische Ausgangsmerkmale				
Alter (Jahre)				
Mittelwert (SD)	20,95 (6,47)	18,94 (7,57)	13,98 (4,93)	19,03 (7,18)
Median	21,15	17,82	14,13	18,49
Min	9,6	4,7	7,1	4,7
Max	35,5	37,4	23,6	37,4
Altersgruppe n (%)				
2 bis < 6 Jahre	0 (0)	2 (4,1)	1 (9,1)	3 (3,3)
6 bis < 12 Jahre	5 (16,1)	7 (14,3)	4 (36,4)	16 (17,6)
12 bis < 18 Jahre	6 (19,4)	22 (44,9)	4 (36,4)	32 (35,2)
≥ 18 Jahre	20 (64,5)	18 (36,7)	2 (18,2)	40 (44,0)
Altersgruppe n (%)				
2 bis < 18 Jahre	11 (35,5)	31 (63,3)	9 (81,8)	51 (56,0)
18 bis 35 Jahre	20 (64,5)	18 (36,7)	2 (18,2)	40 (44,0)
Geschlecht n (%)				
Männlich	20 (64,5)	23 (46,9)	4 (36,4)	47 (51,6)
Weiblich	11 (35,5)	26 (53,1)	7 (63,6)	44 (48,4)
Ethnische Herkunft n (%)				
Weiß	27 (87,1)	38 (77,6)	8 (72,7)	73 (80,2)
Schwarz	2 (6,5)	5 (10,2)	1 (9,1)	8 (8,8)
Asiatisch	1 (3,2)	3 (6,1)	1 (9,1)	5 (5,5)
Amerikanische oder Alaska Native	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nicht berichtet ^a	1 (3,2)	3 (6,1)	0 (0)	4 (4,4)
Mehrere	0 (0)	0 (0)	1 (9,1)	1 (1,1)
Ethnizität n (%)				
Hispanisch oder Lateinamerikanisch	8 (25,8)	9 (18,4)	1 (9,1)	18 (19,8)

Studie 5	Fenfluramin (0,2 - < 0,4 mg/kg/Tag) (N = 31)	Fenfluramin (0,4 - < 0,6 mg/kg/Tag) (N = 49)	Fenfluramin (0,6 - ≤ 0,7 mg/kg/Tag) (N = 11)	Fenfluramin Gesamt (N = 91)
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikanisch	22 (71,0)	37 (75,5)	10 (90,9)	69 (75,8)
Nicht berichtet	1 (3,2)	3 (6,1)	0 (0)	4 (4,4)
Baselinewert Körpergröße (cm)				
n	30	47	11	88
Mittelwert (SD)	163,47 (13,24)	155,33 (16,58)	143,78 (20,70)	156,66 (17,06)
Median	163,70	160,00	146,00	160,00
Min	137,0	97,8	111,0	97,8
Max	189,0	178,0	173,0	189,0
Baselinewert Gewicht (kg)				
n	31	48	11	90
Mittelwert (SD)	64,71 (18,07)	46,60 (12,76)	35,71 (9,16)	51,51 (17,60)
Median	68,10	48,15	38,10	50,20
Min	30,6	14,2	14,2	14,2
Max	90,8	65,8	43,2	90,8
Baselinewert kategoriale Gewichtsparameter				
< 37,5 kg	4 (12,9)	11 (22,4)	8 (72,7)	23 (25,3)
≥ 37,5 kg	27 (87,1)	38 (77,6)	3 (27,3)	68 (74,7)
Baselinewert Body Mass Index (BMI) (kg/m²)				
n	30	47	11	88
Mittelwert (SD)	23,69 (5,11)	19,25 (3,25)	17,35 (4,53)	20,52 (4,72)
Median	23,40	19,50	16,00	20,05
Min	15,2	12,0	11,5	11,5
Max	38,5	26,4	26,1	38,5
a: Nicht berichtet oder nicht vorhanden: Die Datenschutzgesetze in einigen Regionen/Ländern verbieten die Weitergabe bestimmter personenbezogener Daten. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: 1900 Final, Tabelle 3.1.5, (28)				

Tabelle 4-37: Geographische Verteilung in Studie 5 (Sicherheitspopulation)

Studie 5	Fenfluramin (0,2 - < 0,4 mg/kg/Tag) (N = 31)	Fenfluramin (0,4 - < 0,6 mg/kg/Tag) (N = 49)	Fenfluramin (0,6 - ≤ 0,7 mg/kg/Tag) (N = 11)	Fenfluramin Gesamt (N = 91)
Region/Land, n (%)				
Nordamerika	13 (41,9)	24 (49,0)	6 (54,5)	43 (47,3)
Kanada	0 (0)	2 (4,1)	0 (0)	2 (2,2)
Vereinigte Staaten	13 (41,9)	22 (44,9)	6 (54,5)	41 (45,1)
Europa	18 (58,1)	20 (40,8)	5 (45,5)	43 (47,3)
Belgien	3 (9,7)	0 (0)	0 (0)	3 (3,3)

Studie 5	Fenfluramin (0,2 - < 0,4 mg/kg/Tag) (N = 31)	Fenfluramin (0,4 - < 0,6 mg/kg/Tag) (N = 49)	Fenfluramin (0,6 - ≤ 0,7 mg/kg/Tag) (N = 11)	Fenfluramin Gesamt (N = 91)
Deutschland	2 (6,5)	3 (6,1)	1 (9,1)	6 (6,6)
Spanien	5 (16,1)	7 (14,3)	2 (18,2)	14 (15,4)
Frankreich	2 (6,5)	3 (6,1)	0 (0)	5 (5,5)
Italien	3 (9,7)	5 (10,2)	1 (9,1)	9 (9,9)
Niederlande	1 (3,2)	1 (2,0)	1 (9,1)	3 (3,3)
Polen	1 (3,2)	1 (2,0)	0 (0)	2 (2,2)
Schweden	1 (3,2)	0 (0)	0 (0)	1 (1,1)
Australien	0 (0)	5 (10,2)	0 (0)	5 (5,5)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: 1900 Final, Tabelle 3.1.5, (28)

4.4.2.5 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

Zur Unterstützung der Aussagen zur Ergebnissicherheit und der abschließend getroffenen Aussagen zum Zusatznutzen werden in den folgenden Tabellen die Verzerrungsaspekte auf Studienebene, die Operationalisierung der Endpunkte und die Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene dargestellt. Details zu den Bewertungen sind im Anhang 4-F dokumentiert. Tabelle 4-38 beschreibt für die pivotale Studie 4, Teil 1 das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 4-38: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit Fenfluramin

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studie 4, Teil 1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 4, Teil 1 wurde als qualitativ hochwertige, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase 3 Studie durchgeführt. Die Fallzahl wurde so gewählt, dass eine Beurteilung der zu testenden Dosierungen und des Behandlungseffekts möglich war. Sowohl Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer als auch das behandelnde Personal waren verblindet. Die Randomisierung erfolgte zentralisiert unter Einsatz eines Interactive Web Response (IWR)-

Systems, so dass von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz ausgegangen werden kann. Bei der Randomisierung mittels IWR-Systems wurde nach Gewicht stratifiziert ($< 37,5$ kg, $\geq 37,5$ kg) (19).

Die Zuteilung der verschiedenen konzentrierten Lösungen der Studienmedikation erfolgte zufällig mithilfe des IWR-Systems. Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 (Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag, Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag oder Placebo) randomisiert (19).

Die Studienmedikation wurde in drei verschiedenen Konzentrationen (1,25; 2,5 und 5 mg/ml) bereitgestellt. Über das IWR-System wurden die verschiedenen konzentrierten Lösungen zufällig verteilt und dem Studienpersonal mitgeteilt, welches Volumen eine Patientin bzw. ein Patient basierend auf seinem Körpergewicht erhalten musste (die Dosis wurde bei Erreichen der Mitte der Studie entsprechend dem aktuellen Gewicht nochmal berechnet). Diese Art der Zuteilung der Dosen gewährleistete, dass über das Volumen der Studienmedikation kein Rückschluss auf die verabreichte Dosis möglich war (19).

Die Behandelnden waren bis zum Studienende, d.h. während der Titrations-, Erhaltungs- und Ausschleich-/Übergangsphase, in Bezug auf die Studienmedikation verblindet. Ebenso waren die Patientinnen und Patienten, das klinische Studienpersonal, weiteres Personal aus dem Bereich Datenmanagement und Statistik, der Medizinische Monitor und der Sponsor verblindet (19). Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft (Tabelle 4-38).

4.4.2.6 Studienendpunkte

Ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens beruht, findet sich in Tabelle 4-39.

Tabelle 4-39: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte in der pivotalen Studie 4, Teil 1

Studie	Mortalität	Morbidität					Lebensqualität	Verträglichkeit
		Änderung der Frequenz von Anfällen (Sturzanfälle, zählbare motorische, zählbare nicht-motorische und zählbare motorische und nicht motorische Anfälle)	Responder in Bezug auf die Reduktion bzw. Erhöhung der Anfallsfrequenz	Schwere von Anfällen (Inzidenz von Status epilepticus)	Verbesserung/Verschlechterung des klinischen Gesamteindrucks mittels CGI-I ^b aus Sicht der Eltern/Betreuenden	Häufigkeit von Epilepsie-bedingten Hospitalisierungen		
	Gesamtmortalität ^a						Lebensqualität (QOLCE)	Art und Häufigkeit von UE, SUE, Studien- und Therapieabbrüchen wegen UE, AESI, exekutive Funktionen und Suizidalität ^c
Studie 4, Teil 1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a: Die Mortalität wurde im Rahmen der Kategorie Verträglichkeit erfasst.</p> <p>b: Clinical Global Impression-Improvement</p> <p>c: Erfassung der exekutiven Funktionen mit Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF/BRIEF-P); Erfassung des Auftretens von Suizidalität/selbstverletzendem Verhalten mittels Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS).</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>								

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

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

4.4.2.6.1 Studienendpunkte und Ergebnisse in der Kategorie Mortalität

Die Ergebnisse werden in Kapitel 4.4.2.6.4.1 dargestellt.

4.4.2.6.2 Studienendpunkte und Ergebnisse in der Kategorie Morbidität

Zu den patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkten der Kategorie Morbidität gehören Endpunkte zur Änderung der Frequenz von Anfällen (Sturzanfälle, zählbare motorische, zählbare nicht-motorische und zählbare motorische und nicht motorische Anfälle), Responder in Bezug auf die Reduktion/Erhöhung der Anfallsfrequenz, Schwere von Anfällen, Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks und Häufigkeit von epilepsiebedingten Hospitalisierungen und Status epilepticus.

4.4.2.6.2.1 Endpunkte zur „Änderung der Frequenz von Anfällen“

In Tabelle 4-40 wird die Operationalisierung der Endpunkte aus der Gruppe „Änderung der Frequenz von Anfällen“ beschrieben. In Tabelle 4-41 wird das Verzerrungspotenzial bewertet, in Tabelle 4-42 die Ergebnisse der Hauptanalysen und in Tabelle 4-43 die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zusammengefasst.

Tabelle 4-40: Operationalisierung der Endpunkte aus der Gruppe „Änderung der Frequenz von Anfällen“

Studie	Operationalisierung
Studie 2	<p>Patientenrelevanz und klinische Relevanz</p> <p>Endpunkte aus der Gruppe „Änderung der Frequenz von Anfällen“ sind in der vorliegenden Indikation vom G-BA als patientenrelevant eingestuft worden (14). Der G-BA konstatiert, dass eine Reduktion von Sturzanfällen im vorliegenden Anwendungsgebiet ein wichtiges Therapieziel und von hoher klinischer Relevanz ist: „Sturzanfälle werden, insbesondere aufgrund der schwerwiegenden Verletzungen, die in Folge eines unkontrollierten Sturzes eintreten können, <i>per se</i> als patientenrelevant eingestuft.“ (14).</p> <p>Die Erhebung von Anfällen entspricht zudem den Empfehlungen der Leitlinie der EMA (29).</p> <p>Erhebung und Validität</p> <p>Alle Anfälle wurden auf Basis von täglich vorgenommenen Eintragungen in ein elektronisches Anfall-Tagebuch durch die Eltern/Betreuenden erfasst und festgehalten. Welche Anfälle in einem Sturz resultierten oder resultiert hätten (abhängig von der Position der Patientinnen und Patienten), wurde ebenfalls von den Eltern/Betreuenden dokumentiert. Zu Visite 1 (Screening) wurde eine Klassifikation der typischerweise vorkommenden Anfälle durch die Studienärztin bzw. den Studienarzt vorgenommen und eine Drop-Down-Liste erstellt. Eltern und Betreuende wurden zu Beginn der Studie in die Nutzung des Tagebuchs eingewiesen. Bei schlechter Compliance (z.B. < 90 %) konnte die Schulung bei jeder Visite wiederholt werden. Ein unabhängiges Epilepsy Study Consortium (ESC) wurde zur Verifizierung der Anfallstypen eingesetzt. Zur Baselinephase gehörten die Visiten 1 bis 3 mit dem Screening an Tag -28 und der Randomisierung an Tag -1.</p> <p>Umgang mit fehlenden Tagebucheintragungen</p> <p>Anfälle wurden täglich im Anfall-Tagebuch (Daily Seizure Diary, DSD) dokumentiert und es erfolgte eine Ja/Nein Bestätigung, dass an einem bestimmten Tag Anfälle aufgetreten waren oder dass der Tag anfallsfrei war (16, 25).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn kein Eintrag im DSD vorlag und der Tag anfallsfrei war, war für diesen Tag die Zahl der Anfälle gleich Null. • Wenn im DSD Anfälle eingetragen waren, der Tag jedoch als anfallsfrei eingestuft wurde, ersetzte der DSD-Eintrag die Angabe zur Anfallsfreiheit. • Wenn im DSD kein Anfall eingetragen worden und auch Angaben zur Anfallsfreiheit vorlag, wurde für diesen Tag von fehlenden Angaben ausgegangen. • Wenn im DSD kein Anfall eingetragen worden und es Anfälle gab, wurde für diesen Tag von fehlenden Angaben ausgegangen (16).

Studie	Operationalisierung
	<p>Umgang mit Episoden mehrerer diskreter Anfälle und Anfallsclustern</p> <p>Lag ein Anfallscluster vor, wurde eine Imputationsregel, die auch für die Episode mehrerer diskreter Anfälle Anwendung fand, eingesetzt, um dieses wie folgt in die Auswertungen einzubeziehen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Berechnung der medianen Anzahl diskreter Anfälle sowie der medianen Anzahl diskreter Anfälle mit einer Dauer < 2 Minuten, 2 bis 10 Minuten und > 10 Minuten 2. Zuordnung der Anfallscluster in Kategorien mit einer Gesamtdauer von < 1 Stunde (wurde durch die mediane Anzahl von 4 Anfällen imputiert), 1 bis 5 Stunden (imputierte mediane Anzahl von Anfällen 7) bzw. > 5 Stunden (imputierte mediane Anzahl von Anfällen 16) (25). <p>Änderung (%) der Frequenz der Sturzanfälle pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E) (primärer Endpunkt)</p> <p>Folgende Anfallstypen konnten zu Stürzen führen: atonische Anfälle (AT), tonische Anfälle (TS), tonisch/atonische Anfälle (TA), generalisiert tonisch-klonische Anfälle (GTC) und sekundär generalisiert tonisch-klonische Anfälle (SGTC). Die Frequenz der Sturzanfälle wurde von den Aufzeichnungen im Anfall-Tagebuch abgeleitet.</p> <p>Man berechnete die Frequenz der Sturzanfälle pro 28 Tage während der Baselinephase für jede Patientin und jeden Patienten (DSF_{BL}) wie folgt:</p> $\frac{28 \times \text{Gesamtzahl der Sturzanfälle in der Baselinephase}}{\text{Gesamtzahl der Tage der Baselinephase ohne fehlende Anfall-Tagebucheintragungen}}$ <p>Für jede Patientin und jeden Patienten berechnete man die Frequenz der Sturzanfälle pro 28 Tage während der 14-wöchigen T+E-Phase (2-wöchige Titrationsphase, 12-wöchige Erhaltungsphase; DSF_{T+E}) wie folgt:</p> $\frac{28 \times \text{Gesamtzahl der Sturzanfälle in der T+E-Phase}}{\text{Gesamtzahl der Tage in der T+E-Phase ohne fehlende Anfall-Tagebucheintragungen}}$ <p>Daraus wurde die prozentuale Änderung von der Baselinephase (PCDSF_{T+E}) sowie die Differenz vs. Baseline (CDSF_{T+E}) berechnet.</p> $\text{PCDSF}_{T+E} = (\text{DSF}_{T+E} - \text{DSF}_{BL}) * 100 / \text{DSF}_{BL}$ $\text{CDSF}_{T+E} = \text{DSF}_{T+E} - \text{DSF}_{BL}$ <p>Änderung der Frequenz aller zählbaren motorischen Anfälle (GTC, SGTC, TS, AS, TA, CS, FS, HS) pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)</p> <p>Der Endpunkt wurde analog zum primären Endpunkt erhoben. Zu den zählbaren motorischen Anfällen zählten generalisiert tonisch-klonische Anfälle (GTC), sekundär generalisiert tonisch-klonische Anfälle (SGTC), tonische Anfälle (TS), atonische Anfälle (AT), tonisch/atonische Anfälle (TA), klonische Anfälle (CS), fokale Anfälle (FS) und heimklonische Anfälle (HS). Die Ergebnisse wurden als Summe aller Anfallstypen dargestellt.</p> <p>Änderung der Frequenz aller zählbaren nicht-motorischen Anfälle (Absencen, myoklonisch, fokal ohne beobachtbare motorische Zeichen, infantile Spasmen und epileptisch Spasmen) pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)</p> <p>Der Endpunkt wurde analog zum primären Endpunkt erhoben. Zu den zählbaren nicht-motorischen Anfällen zählten Absencen, myoklonisch, fokal ohne beobachtbare motorische Zeichen, infantile Spasmen und epileptisch Spasmen.</p> <p>Änderung der Frequenz aller zählbaren Anfälle (motorisch und nicht-motorisch) pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)</p> <p>Der Endpunkt wurde analog zum primären Endpunkt erhoben. Die Ergebnisse wurden als Summe aller zählbaren motorischen und nicht-motorischen Anfallstypen dargestellt (16, 25).</p>

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte aus der Gruppe „Änderung der Frequenz von Anfällen“ mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 4, Teil 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

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

4.4.2.6.2.1.1 Änderung (%) der Frequenz der Sturzanfälle pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)

Sowohl im Behandlungsarm 0,7 mg/kg/Tag als auch im Behandlungsarm 0,2 mg/kg/Tag der pivotalen Studie 4, Teil 1 verringerte sich die standardisierte Anzahl von Sturzanfällen gemäß des Medians von 85,00 auf 61,82 bzw. von 83,00 auf 54,57. Dabei wurde im Vergleich zu Placebo ein numerischer Vorteil für 0,2 mg/kg/Tag erreicht und ein statistisch signifikanter Effekt von 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin auf die Änderung der Häufigkeit der Sturzanfälle beobachtet (Hedges' g [95 %-KI] -0,49 [-0,80; -0,19], Hodges-Lehmann -19,88 [-31,02; -8,74] 95 %-KI [-59,25; -14,56], $p = 0,0008$); die nicht-parametrische ANCOVA bestätigte das statistisch signifikante Ergebnis ($p = 0,0013$) (Tabelle 4-42).

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse der primären Analysen des primären Wirksamkeitsendpunkts „Änderung (%) der Frequenz der Sturzanfälle pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E), durch ESC bestätigt“ für Studie 4, Teil 1

Endpunkt [Studie, Analyse- population]	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) (N = 89)			Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) (N = 87)			Placebo (N = 87)			Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo		Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo	
	N	Median BL (Min; Max)	Median T+E (Min; Max) % Veränd. ggü. BL	N	Median BL (Min; Max)	Median T+E (Min; Max) % Veränd. ggü. BL	N	Median BL (Min; Max)	Median T+E (Min; Max) % Veränd. ggü. BL	Hedges' g [95 %-KI] Hodges-Lehm. [95 %-KI] p-Wert (Wilcoxon) p-Wert (ANCOVA)	Hedges' g [95 %-KI] Hodges-Lehm. [95 %-KI] p-Wert (Wilcoxon) p-Wert (ANCOVA)		
[Studie 4, Teil 1, mITT]	89	85,00 (4,1; 2943,0)	61,82 (0,0; 5110,9) -14,16	87	83,00 (6,5; 1803,0)	54,57 (0,3; 1562,0) -26,49	87	53,00 (2,0; 1761,0)	46,85 (0,0; 1683,8) -7,59	-0,25 [-0,55; 0,04] -10,50 [-24,99; 3,99] 0,1460 0,0939	-0,49 [-0,80; -0,19] -19,88 [-31,02; -8,74] 0,0008 0,0013		
<p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: Studienbericht, Tabelle 21, (19); Tabelle 1.2.1.1, (27)</p>													

Sensitivitätsanalysen

Für den primären Endpunkt „Änderung (%) der Frequenz der Sturzanfälle pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)“ (0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin) wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Analyse ohne Imputation von Anfallsclustern (nicht-parametrische ANCOVA)
- Analyse mit Ersetzen des schlechtesten Wertes (nicht-parametrische ANCOVA)
- Analyse mit differenzieller Imputation (nicht-parametrische ANCOVA)
- Analyse mit Imputation von Anfallsclustern (parametrische ANCOVA) (Tabelle 4-43).

Die Sensitivitätsanalysen stützen die Primäranalyse des primären Endpunkts. Für die Analyse ohne Imputation von Anfallsclustern bestätigte eine nicht-parametrische ANCOVA eine statistisch signifikante Reduktion der Frequenz der Sturzanfälle ($p = 0,0032$) die Auswertung der Median-Differenzen mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test ($p = 0,0024$). Das gleiche Bild ergab sich bei einer Analyse mit Ersetzen des schlechtesten Wertes (ANCOVA: $p = 0,0023$; Wilcoxon-Rangsummen-Test: $p = 0,0015$) und einer Analyse mit differenzieller Imputation (ANCOVA: $p = 0,0016$; Wilcoxon-Rangsummen-Test: $p = 0,0010$). Eine parametrische ANCOVA, die analog zur primären Analyse mit Imputation von Anfallsclustern durchgeführt wurde, ergab ebenfalls einen statistisch signifikanten Effekt ($p = 0,0038$) (Tabelle 4-43).

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

Tabelle 4-43: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt für Studie 4, Teil 1

Endpunkt [Studie, Analyse- population]	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag)			Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag)			Placebo			Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo
	N	Median BL (Min; Max)	Median T+E (Min; Max) % Veränd. ggü. BL	N	Median BL (Min; Max)	Median T+E (Min; Max) % Veränd. ggü. BL	N	Median BL (Min; Max)	Median T+E (Min; Max) % Veränd. ggü. BL	Hedges' g [95 %-KI] Hodges-Lehm. [95 %-KI] p-Wert (Wilcoxon) p-Wert (ANCOVA)	Hedges' g [95 %-KI] Hodges-Lehm. [95 %-KI] p-Wert (Wilcoxon) p-Wert (ANCOVA)
Sensitivitätsanalyse: Ohne Imputation von Anfallsclustern (nicht-parametrische ANCOVA)											
[Studie 4, Teil 1, mITT]	88	76,00 (4,1; 2943,0)	57,83 (0,0; 5110,9) -17,7	86	66,00 (3,0; 1803,0)	44,27 (0,3; 1562,0) -25,1	86	49,27 (2,0; 1761,0)	46,71 (0,0; 1683,8) -9,1	-0,24 [-0,54; 0,05] -10,96 [-25,29; 3,37] 0,1503 0,1069	-0,45 [-0,75; -0,15] -19,67 [-31,77; -7,57] 0,0024 0,0032
Sensitivitätsanalyse: Schlechtester Wert ersetzt (nicht-parametrische ANCOVA)											
[Studie 4, Teil 1, mITT]	89	85,00 (4,1; 2943,0)	61,82 (0,0; 5110,9) -14,16	87	83,00 (6,5; 1803,0)	58,51 (0,3; 1562,0) -21,47	87	53,00 (2,0; 1761,0)	46,85 (1,4; 1683,8) -7,59	-0,27 [-0,57; 0,03] -11,18 [-25,39; 3,03] 0,1132 0,0755	-0,47 [-0,77; -0,17] -18,33 [-29,12; -7,55] 0,0015 0,0023
Sensitivitätsanalyse: Differenzielle Imputation (nicht-parametrische ANCOVA)											
[Studie 4, Teil 1, mITT]	89	85,00 (4,1; 2943,0)	61,82 (0,0; 5110,9) -14,16	87	83,00 (6,5; 1803,0)	54,57 (0,3; 1562,0) -26,28	87	53,00 (2,0; 1761,0)	46,85 (1,4; 1683,8) -7,59	-0,27 [-0,56; 0,03] -11,14 [-25,34; 3,06] 0,1159 0,0787	-0,49 [-0,79; -0,18] -19,40 [-30,52; -8,28] 0,0010 0,0016
Sensitivitätsanalyse: Mit Imputation von Anfallsclustern (parametrische ANCOVA)											

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

Endpunkt [Studie, Analyse- population]	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag)			Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag)			Placebo			Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo
	N	Median BL (Min; Max)	Median T+E (Min; Max) % Veränd. ggü. BL	N	Median BL (Min; Max)	Median T+E (Min; Max) % Veränd. ggü. BL	N	Median BL (Min; Max)	Median T+E (Min; Max) % Veränd. ggü. BL	Hedges' g [95 %-KI] Hodges-Lehm. [95 %-KI] p-Wert (Wilcoxon) p-Wert (ANCOVA)	Hedges' g [95 %-KI] Hodges-Lehm. [95 %-KI] p-Wert (Wilcoxon) p-Wert (ANCOVA)
[Studie 4, Teil 1, mITT]	89	85,00 (4,1; 2943,0)	61,82 (0,0; 5110,9) -14,16	87	83,00 (6,5; 1803,0)	54,57 (0,3; 1562,0) -26,49	87	53,00 (2,0; 1761,0)	46,85 (0,0; 1683,8) -7,59	-0,22 [-0,52; 0,07] NA NA 0,1430	-0,44 [-0,75; -0,14] NA NA 0,0038
<p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: Tabellen 14.2.1.7.1, 14.2.1.7.3 und 14.2.1.10.1, (19); Tabelle 1.2.1.1, (27)</p>											

4.4.2.6.2.1.2 Änderung der Frequenz aller zählbaren motorischen Anfälle (GTC, SGTC, TS, AS, TA, CS, FS, HS) pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)

Sowohl im Behandlungsarm 0,7 mg/kg/Tag als auch im Behandlungsarm 0,2 mg/kg/Tag der pivotalen Studie 4, Teil 1 verringerte sich die standardisierte Anzahl aller zählbaren motorischen Anfälle gemäß des Medians von 111,00 auf 67,03 bzw. von 106,00 auf 62,86. Dabei wurde ein numerischer Vorteil für 0,2 mg/kg/Tag erreicht und ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt von 0,7 /kg/Tag Fenfluramin auf die Änderung der Frequenz aller zählbaren motorischen Anfälle pro 28 Tage zu Baseline beobachtet (kombinierte T+E) (Hodges-Lehmann-Schätzer -18,21 %, 95 %- KI [-28,20; -8,23], , p = 0,0011, Hedges' g [95 %- KI] -0,46 [-0,77; -0,16]); die nicht-parametrische ANCOVA bestätigte das statistisch signifikante Ergebnis (p = 0,0025) (Tabelle 4-44).

Die Sensitivitätsanalysen stützen die Primäranalyse dieses Endpunkts. Wilcoxon-Rangsummen-Tests ergaben statistisch signifikante Reduktionen der Frequenz aller zählbaren motorischen Anfälle in der Analyse ohne Imputation von Anfallsclustern (p = 0,0024), beim Ersetzen des schlechtesten Wertes (p = 0,0023) und bei differenzieller Imputation (p = 0,0014). In der Analyse mit Imputation von Anfallsclustern zeigte auch eine parametrische ANCOVA ein statistisch signifikantes Ergebnis (p = 0,0150) (Tabelle 4-45).

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse der Analyse des Endpunkts „Änderung der Frequenz aller zählbaren motorischen Anfälle (GTC, SGTC, TS, AS, TA, CS, FS, HS) pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)“ für Studie 4, Teil 1

Endpunkt [Studie, Analyse- population]	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) (N = 89)			Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) (N = 87)			Placebo (N = 87)			Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo		Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo	
	N	Median BL (Min; Max)	Median T+E (Min; Max) % Veränd. ggü. BL	N	Median BL (Min; Max)	Median T+E (Min; Max) % Veränd. ggü. BL	N	Median BL (Min; Max)	Median T+E (Min; Max) % Veränd. ggü. BL	Hedges' g [95 %-KI] Hodges-Lehm. [95 %-KI] p-Wert (Wilcoxon) p-Wert (ANCOVA)	Hedges' g [95 %-KI] Hodges-Lehm. [95 %-KI] p-Wert (Wilcoxon) p-Wert (ANCOVA)		
[Studie 4, Teil 1, mITT]	89	106,00 (4,1; 2943,0)	62,86 (0,0; 5110,9) -11,75	87	111,00 (10,0; 1897,0)	67,03 (1,6; 1562,0) -26,28	87	68,00 (14,0; 1761,0)	54,88 (6,8; 1683,8) -8,43	-0,17 [-0,47; 0,12] -6,02 [-19,92; 7,87] 0,3649 0,2558	-0,46 [-0,77; -0,16] -18,21 [-28,20; -8,23] 0,0011 0,0025		
<p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: Studienbericht, Tabelle 35, (19); Tabelle 1.2.2.1, (27)</p>													

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

Tabelle 4-45: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen des Endpunkts „Änderung der Frequenz aller zählbaren motorischen Anfälle (GTC, SGTC, TS, AS, TA, CS, FS, HS) pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)“ für Studie 4, Teil 1

Endpunkt [Studie, Analyse- population]	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag)			Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag)			Placebo			Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo
	N	Median BL (Min; Max)	Median T+E (Min; Max) % Veränd. ggü. BL	N	Median BL (Min; Max)	Median T+E (Min; Max) % Veränd. ggü. BL	N	Median BL (Min; Max)	Median T+E (Min; Max) % Veränd. ggü. BL	Hedges' g [95 %-KI] Hodges-Lehm. [95 %-KI] p-Wert (Wilcoxon) p-Wert (ANCOVA)	Hedges' g [95 %-KI] Hodges-Lehm. [95 %- KI] p-Wert (Wilcoxon) p-Wert (ANCOVA)
Sensitivitätsanalyse: Ohne Imputation von Anfallsclustern											
[Studie 4, Teil 1, mITT]	88	80,50 (4,1; 2943,0)	61,74 (0,0; 5110,9) NB	86	84,00 (3,0; 1897,0)	55,29 (1,6; 1562,0) NB	87	55,00 (5,0; 1761,0)	49,96 (1,1; 1683,8) NB	-0,18 [-0,48; 0,12] -6,92 [-20,63; 6,80] 0,3283 NB	-0,43 [-0,73; -0,13] -18,08 [-29,36; -6,79] 0,0024 NB
Sensitivitätsanalyse: Schlechtester Wert ersetzt											
[Studie 4, Teil 1, mITT]	89	106,00 (4,1; 2943,0)	62,86 (0,0; 5110,9) NB	87	111,00 (10,0; 1897,0)	67,03 (1,6; 1562,0) NB	87	68,00 (14,0; 1761,0)	54,88 (6,8; 1683,8) NB	--0,18 [-0,48; 0,12] -6,52 [-20,36; 7,32] 0,3200 NB	-0,43 [-0,73; -0,13] -16,92 [-27,07; -6,78] 0,0023 NB
Sensitivitätsanalyse: Differenzielle Imputation											
[Studie 4, Teil 1, mITT]	89	106,00 (4,1; 2943,0)	62,86 (0,0; 5110,9) NB	87	111,00 (10,0; 1897,0)	67,03 (1,6; 1562,0) NB	87	68,00 (14,0; 1761,0)	54,88 (6,8; 1683,8) NB	-0,18 [-0,48; 0,12] -6,50 [-20,33; 7,33] 0,3258 NB	-0,45 [-0,75; -0,15] -17,78 [-27,88; -7,67] 0,0014 NB
Sensitivitätsanalyse: Mit Imputation von Anfallsclustern (parametrische ANCOVA)											

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

Endpunkt [Studie, Analyse- population]	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag)			Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag)			Placebo		Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo	
	N	Median BL (Min; Max)	Median T+E (Min; Max) % Veränd. ggü. BL	N	Median BL (Min; Max)	Median T+E (Min; Max) % Veränd. ggü. BL	N	Median BL (Min; Max)	Median T+E (Min; Max) % Veränd. ggü. BL	Hedges' g [95 %-KI] Hodges-Lehm. [95 %-KI] p-Wert (Wilcoxon) p-Wert (ANCOVA)	Hedges' g [95 %-KI] Hodges-Lehm. [95 %- KI] p-Wert (Wilcoxon) p-Wert (ANCOVA)
[Studie 4, Teil 1, mITT]	89	106,00 (4,1; 2943,0)	62,86 (0,0; 5110,9) -11,75	87	111,00 (10,0; 1897,0)	67,03 (1,6; 1562,0) -26,28	87	68,00 (14,0; 1761,0)	54,88 (6,8; 1683,8) -8,43	-0,15 [-0,44; 0,15] NA NA 0,3295	-0,37 [-0,67; -0,07] NA NA 0,0150
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienbericht, Tabelle 14.2.3.3.1.1, (19); Tabelle 1.2.2.1, (27)											

4.4.2.6.2.1.3 Änderung der Frequenz aller zählbaren nicht-motorischen Anfälle (Absencen, myoklonisch, fokal ohne beobachtbare motorische Zeichen, infantile Spasmen und epileptisch Spasmen) pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)

In der pivotalen Studie 4, Teil 1 waren im Vergleich zu den Sturzanfällen und zählbaren motorischen Anfällen die standardisierte Anzahl der zählbaren nicht-motorischen Anfälle gemäß des Medians zu Baseline kleiner (Placebo-Arm 11,00, 0,2 mg/kg/Tag: 12 und 0,7 mg/kg/Tag: 16). Die Ergebnisse waren für 0,2 mg/kg/Tag und 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-46). Differenzierende Aussagen zum Zusatznutzen von Fenfluramin lassen sich nicht ableiten.

Die Sensitivitätsanalysen bestätigten die Ergebnisse zu diesem Endpunkt (Tabelle 4-47).

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse der Analyse des Endpunkts „Änderung der Frequenz aller zählbaren nicht-motorischen Anfälle (Absencen, myoklonisch, fokal ohne beobachtbare motorische Zeichen, infantile Spasmen und epileptisch Spasmen) pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)“ für Studie 4, Teil 1

Endpunkt [Studie, Analyse- population]	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) (N = 89)			Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) (N = 87)			Placebo (N = 87)		Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo	
	N	Median BL (Min; Max)	Median T+E (Min; Max) % Veränd. ggü. BL	N	Median BL (Min; Max)	Median T+E (Min; Max) % Veränd. ggü. BL	N	Median BL (Min; Max)	Median T+E (Min; Max) % Veränd. ggü. BL	Hedges' g [95 %-KI] Hodges-Lehm. [95 %- KI] p-Wert (Wilcoxon)	Hedges' g [95 %-KI] Hodges-Lehm. [95 %-KI] p-Wert (Wilcoxon)
[Studie 4, Teil 1, mITT]	89	12,00 (0,0; 1296,0)	4,80 (0,0; 1793,4) -46,89	87	16,00 (0,0; 4891,0)	11,71 (0,0; 7843,7) -19,05	87	11,00 (0,0; 1269,0)	6,29 (0,0; 1310,3) -27,18	-0,14 [-0,44; 0,15] -10,19 [-31,79; 11,41] 0,3355	0,04 [-0,26; 0,34] 5,15 [-16,49; 26,78] 0,6371

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Studienbericht, Tabelle 14.2.4.2.1.1.1, (19); Tabelle 1.2.3.1, (27)

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen des Endpunkts „Änderung der Frequenz aller zählbaren nicht-motorischen Anfälle (Absencen, myoklonisch, fokal ohne beobachtbare motorische Zeichen, infantile Spasmen und epileptisch Spasmen) pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)“ für Studie 4, Teil 1

Endpunkt [Studie, Analyse- population]	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) (N = 89)			Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) (N = 87)			Placebo (N = 87)		Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo	
	N	Median BL (Min; Max)	Median T+E (Min; Max)	N	Median BL (Min; Max)	Median T+E (Min; Max)	N	Median BL (Min; Max)	Median T+E (Min; Max)	Hedges' g [95 %-KI] Hodges-Lehm. [95 %-KI] p-Wert (Wilcoxon)	Hedges' g [95 %-KI] Hodges-Lehm. [95 %-KI] p-Wert (Wilcoxon)
Sensitivitätsanalyse: Ohne Imputation von Anfallsclustern											
[Studie 4, Teil 1, mITT]	89	7,00 (0,0; 2943,0)	3,20 (0,0; 623,6)	87	12,00 (0,0; 4862,0)	8,68 (0,0; 7843,7)	87	8,00 (0,0; 946,0)	6,00 (0,0; 1310,3)	-0,26 [-0,56; 0,04] -18,51 [-39,86; 2,85] 0,0920	-0,02 [-0,32; -0,28] -1,54 [-24,42; -21,34] 0,9301
Sensitivitätsanalyse: Schlechtester Wert ersetzt											
[Studie 4, Teil 1, mITT]	89	12,00 (0,0; 1296,0)	6,48 (0,0; 1793,4)	87	16,00 (0,0; 4891,0)	11,71 (0,0; 7843,7)	87	11,00 (0,0; 1269,0)	6,29 (0,0; 1310,3)	-0,12 [-0,41; 0,18] -7,88 [-30,21; 14,46] 0,4235	0,04 [-0,26; 0,33] 4,97 [-16,57; 26,51] 0,6484
Sensitivitätsanalyse: Differenzielle Imputation											
[Studie 4, Teil 1, mITT]	89	12,00 (0,0; 1296,0)	6,48 (0,0; 1793,4)	87	16,00 (0,0; 4891,0)	11,71 (0,0; 7843,7)	87	11,00 (0,0; 1269,0)	6,29 (0,0; 1310,3)	-0,12 [-0,41; 0,18] -7,81 [-30,08; 14,46] 0,4263	0,04 [-0,26; 0,33] 5,06 [-16,49; 26,61] 0,6446
Sensitivitätsanalyse: Mit Imputation von Anfallsclustern (parametrische ANCOVA)											

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

Endpunkt [Studie, Analyse- population]	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) (N = 89)			Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) (N = 87)			Placebo (N = 87)		Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo	
	N	Median BL (Min; Max)	Median T+E (Min; Max)	N	Median BL (Min; Max)	Median T+E (Min; Max)	N	Median BL (Min; Max)	Median T+E (Min; Max)	Hedges' g [95 %-KI] Hodges-Lehm. [95 %-KI] p-Wert (Wilcoxon)	Hedges' g [95 %-KI] Hodges-Lehm. [95 %-KI] p-Wert (Wilcoxon)
[Studie 4, Teil 1, mITT]	89	12,00 (0,0, 1296,0)	4,80 (0,0, 1793,4)	87	16,00 0,0, 4891,0)	11,71 (0,0, 7843,7)	87	11,00 (0,0, 1269,0)	6,29 (0,0, 1310,3)	-0,21 [-0,51, 0,09] N.A. N.A. 0,1648	0,06 [-0,24, 0,36] N.A. N.A. 0,6833
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 1.2.3.1, (27)											

4.4.2.6.2.1.4 Änderung der Frequenz aller zählbaren Anfälle (motorisch und nicht-motorisch) pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)

Für den Endpunkt „Änderung der Frequenz aller zählbaren Anfälle (motorisch und nicht-motorisch) pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)“ zeigte die pivotale Studie 4, Teil 1 numerische Vorteile für 0,2 mg/kg/Tag und 0,7 mg/kg/Tag von Fenfluramin (Tabelle 4-48). Die Sensitivitätsanalysen bestätigten diese Ergebnisse, wobei die positiven Effekte in der Analyse ohne Imputation von Anfallsclustern für beide Dosierungen statistisch signifikant waren (Tabelle 4-49). Differenzierende Aussagen zum Zusatznutzen von Fenfluramin lassen sich nicht ableiten.

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse der Analyse des Endpunkts „Änderung der Frequenz aller zählbaren Anfälle (motorisch und nicht-motorisch) pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)“ für Studie 4, Teil 1

Endpunkt [Studie, Analyse- population]	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) (N = 89)			Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) (N = 87)			Placebo (N = 87)			Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo		Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo	
	N	Median BL (Min; Max)	Median T+E (Min; Max) % Veränd. ggü. BL	N	Median BL (Min; Max)	Median T+E (Min; Max) % Veränd. ggü. BL	N	Median BL (Min; Max)	Median T+E (Min; Max) % Veränd. ggü. BL	Hedges' g [95 %-KI] Hodges-Lehm. [95 %-KI] p-Wert (Wilcoxon) p-Wert (ANCOVA)	Hedges' g [95 %-KI] Hodges-Lehm. [95 %-KI] p-Wert (Wilcoxon) p-Wert (ANCOVA)		
[Studie 4, Teil 1, mITT]	89	138,00 (14,0; 2967,0)	111,43 (0,0; 6275,7) -23,55	87	152,00 (10,0; 5672,0)	123,69 (3,1; 8363,2) -21,70	87	120,00 (14,0; 1761,0)	109,53 (8,2; 1683,8) -9,40	-0,24 [-0,54; 0,05] -9,51 [-22,33; 3,31] 0,1480 0,1099	-0,27 [-0,57; 0,03] -10,83 [-22,29; 0,62] 0,0633 0,0790		

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quellen: Studienbericht, Tabelle 37, (19); Tabelle 1.2.4.1, (27)

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

Tabelle 4-49: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen des Endpunkts „Änderung der Frequenz aller zählbaren Anfälle (motorisch und nicht-motorisch) pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)“ für Studie 4, Teil 1

Endpunkt [Studie, Analyse- population]	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) (N = 89)			Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) (N = 87)			Placebo (N = 87)		Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo	
	N	Median BL (Min; Max)	Median T+E (Min; Max)	N	Median BL (Min; Max)	Median T+E (Min; Max)	N	Median BL (Min; Max)	Median T+E (Min; Max)	Hedges' g [95 %-KI] Hodges-Lehm. [95 %-KI] p-Wert (Wilcoxon) p-Wert (ANCOVA)	Hedges' g [95 %-KI] Hodges-Lehm. [95 %-KI] p-Wert (Wilcoxon) p-Wert (ANCOVA)
Sensitivitätsanalyse: Ohne Imputation von Anfallsclustern											
[Studie 4, Teil 1, mITT]	88	115,00 (14,0; 2953,0)	85,60 (0,0; 5230,4)	86	113,50 (10,0; 5636,0)	94,16 (3,1; 8353,4)	87	90,00 (6,0; 1761,0)	87,04 (1,4; 1683,8)	-0,35 [-0,65; 0,05] -14,53 [-27,44; -1,63] 0,0297 NB	-0,35 [-0,65; -0,05] -14,85 [-26,80; -2,90] 0,0186 NB
Sensitivitätsanalyse: Schlechtesten Wert ersetzt											
[Studie 4, Teil 1, mITT]	89	138,00 (14,0; 2967,0)	111,43 (0,0; 6275,7)	87	152,00 (10,0; 5672,0)	123,69 (3,1; 8363,2)	87	120,00 (14,0; 1761,0)	109,53 (8,2; 1683,8)	-0,26 [-0,55; 0,04] -10,26 [-22,91; 2,39] 0,1200 NB	-0,26 [-0,55; 0,04] -10,08 [-21,42; 1,25] 0,0760 NB
Sensitivitätsanalyse: Differenzielle Imputation											
[Studie 4, Teil 1, mITT]	89	138,00 (14,0; 2967,0)	111,43 (0,0; 6275,7)	87	152,00 (10,0; 5672,0)	123,69 (3,1; 8363,2)	87	120,00 (14,0; 1761,0)	109,53 (8,2; 1683,8)	-0,26 [-0,56; 0,04] -10,26 [-22,91; 2,39] 0,1200 NB	-0,27 [-0,57; 0,03] -10,82 [-22,12; 0,47] 0,0600 NB
Sensitivitätsanalysen: Mit Imputation von Anfallsclustern (parametrische ANCOVA)											

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

Endpunkt [Studie, Analyse- population]	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) (N = 89)			Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) (N = 87)			Placebo (N = 87)		Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo	
	N	Median BL (Min; Max)	Median T+E (Min; Max)	N	Median BL (Min; Max)	Median T+E (Min; Max)	N	Median BL (Min; Max)	Median T+E (Min; Max)	Hedges' g [95 %-KI] Hodges-Lehm. [95 %-KI] p-Wert (Wilcoxon) p-Wert (ANCOVA)	Hedges' g [95 %-KI] Hodges-Lehm. [95 %-KI] p-Wert (Wilcoxon) p-Wert (ANCOVA)
[Studie 4, Teil 1, mITT]	89	138,00 (14,0; 2967,0)	111,43 (0,0; 6275,7)	87	152,00 (10,0; 5672,0)	123,69 (3,1; 8363,2)	87	120,00 (14,0; 1761,0)	109,53 (8,2; 1683,8)	-0,22 [-0,51; 0,08] NA NA 0,1496	-0,21 [-0,51; 0,09] NA NA 0,1735
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 1.2.4.1, (27)											

4.4.2.6.2.1.5 Responder in Bezug auf die Reduktion (jegliche Verbesserung > 0 %, ≥ 25 %, ≥ 50 %, ≥ 75 % oder 100 %) und Verschlechterung (≤ 0 %) der Frequenz verschiedener Anfallstypen pro 28 Tagen zu Baseline (kombinierte T+E)

Die Operationalisierung der Endpunkte der Kategorie Morbidität aus der Gruppe „Responder in Bezug auf die Verbesserung oder Verschlechterung der Frequenz verschiedener Anfallstypen“ wird in Tabelle 4-50 beschrieben. In Tabelle 4-51 wird das Verzerrungspotenzial bewertet und in Tabelle 4-52 werden die Ergebnisse zusammengefasst.

Tabelle 4-50: Operationalisierung der Endpunkte „Responder in Bezug auf die Verbesserung oder Verschlechterung der Frequenz verschiedener Anfallstypen pro 28 Tagen zu Baseline (kombinierte T+E)“

Studie	Operationalisierung
Studie 4, Teil 1	<p>Patientenrelevanz und klinische Relevanz</p> <p>Response-Endpunkte sind in der vorliegenden Indikation vom G-BA als patientenrelevant eingestuft worden (14). Die Erhebung von Anfällen entspricht zudem den Empfehlungen der Leitlinie der EMA (29).</p> <p>Erhebung</p> <p>Alle im Folgenden beschriebenen Endpunkte aus der Gruppe „Responder in Bezug auf die Reduktion der Anfallsfrequenz“ wurden auf Basis von täglich vorgenommenen Eintragungen in ein Anfall-Tagebuch analog zu den für die Endpunkte zur Änderung der Frequenz von Sturzanfällen durch die Eltern/Betreuenden erfasst.</p> <p>Umgang mit fehlenden Tagebucheintragungen</p> <p>Der Umgang mit fehlenden Tagebucheintragungen entsprach der für die Endpunkte zur Änderung der Frequenz von Sturzanfällen.</p> <p>Umgang mit Episoden mehrerer diskreter Anfälle und Anfallsclustern</p> <p>Der Umgang mit Episoden mehrerer diskreter Anfälle und Anfallsclustern entsprach der für die Endpunkte zur Änderung der Frequenz von Sturzanfällen.</p> <p>Anteil Patienten mit ≥ 25 % Reduktion der Frequenz von Sturzanfällen pro 28 Tagen zu Baseline (kombinierte T+E)</p> <p>Folgende Anfallstypen konnten zu Stürzen führen: atonische Anfälle (AT), tonische Anfälle (TS), tonisch/atonische Anfälle (TA), generalisiert tonisch-klonische Anfälle (GTC) und sekundär generalisiert tonisch-klonische Anfälle (SGTC).</p> <p>Der Endpunkt wurde operationalisiert als Response-Rate, bei der die Patientinnen und Patienten während der T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase eine mindestens 25 %ige Reduktion der Sturzanfälle pro 28 Tagen erlangt hatten.</p> <p>Anteil Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der Frequenz von Sturzanfällen pro 28 zu Baseline (kombinierte T+E)</p> <p>Der Endpunkt wurde analog zu dem mit der oben beschriebenen 25 %igen Reduktion operationalisiert.</p> <p>Anteil Patienten mit ≥ 75 % Reduktion der Frequenz von Sturzanfällen pro 28 Tagen zu Baseline (kombinierte T+E)</p> <p>Der Endpunkt wurde analog zu dem mit der oben beschriebenen 25 %igen Reduktion operationalisiert.</p> <p>Anteil der Patienten ohne Sturzanfälle (100 % Reduktion) pro 28 Tagen zu Baseline (kombinierte T+E)</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Der Endpunkt wurde operationalisiert als eine 100 %ige Response Rate (= Sturzanfallsfreiheit). Die Patientinnen und Patienten hatten also während der kombinierten T+E-Phase keinen Sturzanfall.</p> <p>Anteil Patienten mit jeglicher Verbesserung > 0 %, der Frequenz von Sturzanfällen pro 28 Tagen zu Baseline (kombinierte T+E)</p> <p>Der Endpunkt wurde analog zu dem mit der oben beschriebenen 25 %igen Reduktion operationalisiert und fasst alle Verbesserungen zusammen.</p> <p>Anteil Patienten mit Verschlechterung ≤ 0 %, der Frequenz von Sturzanfällen pro 28 Tagen zu Baseline (kombinierte T+E)</p> <p>Der Endpunkt wurde analog zu dem mit der oben beschriebenen 25 %igen Reduktion operationalisiert und fasst alle Verbesserungen zusammen.</p> <p>Anteil Patienten mit ≤ 0 % (Verschlechterung), > 0 %, ≥ 25 %, ≥ 50 %, ≥ 75 % oder 100 % Reduktion der Frequenz aller zählbaren motorischen Anfälle (GTC, SGTC, TS, AS, TA, CS, FS, HS) pro 28 Tagen zu Baseline (kombinierte T+E)</p> <p>Der Endpunkt wurde operationalisiert als Response, bei der die Patientinnen und Patienten während der T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase eine Reduktion (Verbesserung) oder Verschlechterung der zählbaren motorischen Anfälle pro 28 Tagen erlangt hatten. Zu den zählbaren motorischen Anfällen zählten generalisiert tonisch-klonische Anfälle (GTC), sekundär generalisiert tonisch-klonische Anfälle (SGTC), tonische Anfälle (TS), atonische Anfälle (AT), tonisch/atonische Anfälle (TA), klonische Anfälle (CS), fokale Anfälle (FS) und heimklonische Anfälle (HS).</p> <p>Anteil Patienten mit ≤ 0 % (Verschlechterung), > 0 %, ≥ 25 %, ≥ 50 %, ≥ 75 % oder 100 % Reduktion der Frequenz aller zählbaren nicht-motorischen Anfälle (Absencen, myoklonisch, fokal ohne beobachtbare motorische Zeichen, infantile Spasmen und epileptisch Spasmen) pro 28 Tagen zu Baseline (kombinierte T+E)</p> <p>Der Endpunkt wurde operationalisiert als Response, bei der die Patientinnen und Patienten während der T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase eine Reduktion (Verbesserung) oder Verschlechterung der zählbaren nicht-motorischen Anfälle pro 28 Tagen erlangt hatten. Zu den zählbaren nicht-motorischen Anfällen zählten Absencen, myoklonisch, fokal ohne beobachtbare motorische Zeichen, infantile Spasmen und epileptisch Spasmen.</p> <p>Anteil Patienten mit ≤ 0 % (Verschlechterung), > 0 %, ≥ 25 %, ≥ 50 %, ≥ 75 % oder 100 % Reduktion der Frequenz aller zählbaren Anfälle (motorisch und nicht-motorisch) pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)</p> <p>Der Endpunkt wurde operationalisiert als Response, bei der die Patientinnen und Patienten während der T+E-Phase im Vergleich zur Baselinephase eine Reduktion (Verbesserung) oder Verschlechterung der zählbaren motorischen und nicht-motorischen Anfälle pro 28 Tagen erlangt hatten.</p>

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte aus der Gruppe „Responder in Bezug auf die Reduktion (Verbesserung) oder Verschlechterung der Frequenz verschiedener Anfallstypen“ mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 4, Teil 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Für die Endpunkte lag in Studie 4, Teil 1 eine Verblindung der Endpunkterheber vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird für alle Endpunkte der Gruppe „Responder in Bezug auf die Reduktion (Verbesserung) oder Verschlechterung der Frequenz verschiedener Anfallstypen“ als niedrig eingeschätzt (Tabelle 4-51).

In Tabelle 4-52 finden sich die Ergebnisse der Analysen für die Wirksamkeitsendpunkte „Anteil Patienten mit $\leq 0\%$ (Verschlechterung), $> 0\%$, $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oder 100% Reduktion der Frequenz von Sturzanfällen.

Für die 0,2 mg/kg/Tag-Gruppe zeigte die Analyse des Wirksamkeitsendpunkts „Anteil Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der Frequenz von Sturzanfällen pro 28 Tagen zu Baseline (kombinierte T+E)“ einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von Fenfluramin gegenüber Placebo (RR 2,62 [1,29; 5,30], $p = 0,0076$) (Tabelle 4-52).

Für die 0,7 mg/kg/Tag-Gruppe zeigten die Analysen durchgehend konsistente, statistisch signifikante und klinisch relevante positive Effekte auf die Wirksamkeitsendpunkte „Anteil Patienten mit $\geq 25\%$ (RR 1,67 [1,15; 2,42], $p = 0,0067$) und $\geq 50\%$ (RR 2,34 [1,14; 4,78], $p = 0,0202$) Reduktion der Frequenz von Sturzanfällen pro 28 Tagen zu Baseline (kombinierte T+E)“, wobei statistisch signifikant weniger Patienten unter 0,7 mg/kg/Tag als unter Placebo stagnierten oder sich verschlechterten (RR 0,60 [0,37; 0,96], $p = 0,0346$).

Numerische Vorteile im Vergleich zu Placebo gab es sowohl für den 0,2 mg/kg/Tag Behandlungsarm als auch für den 0,7 mg/kg/Tag Behandlungsarm bzgl. „Anteil Patienten mit $\geq 75\%$ “. Eine Reduktion um 100% konnte nur für je eine Patientin oder einen Patienten im 0,2 mg/kg/Tag Behandlungsarm und im Placebo Behandlungsarm berichtet werden.

Aufgrund der niedrigen Anzahl von Ereignissen wurden in einigen Fällen keine logistischen Regressionen durchgeführt oder es konnten keine Effektschätzer und p-Werte berechnet werden. (Tabelle 4-52).

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

Tabelle 4-52: Ergebnisse der Analysen für die Wirksamkeitsendpunkte „Anteil Patienten mit ≤ 0 % (Verschlechterung), > 0 %, ≥ 25 %, ≥ 50 %, ≥ 75 % oder 100 % Reduktion der Frequenz von Sturzanfällen pro 28 Tagen zu Baseline (kombinierte T+E)“ für Studie 4, Teil 1

Endpunkt [Studie, Analyse- population]	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) (N = 89)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) (N = 87)	Placebo (N = 87)	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo				Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %- KI]	ARR [95 %- KI]	RR [95 %- KI]	p- Wert	OR [95 %- KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p- Wert
Reduktion ≤ 0 % [Studie 4, Teil 1, mITT]	31 (34,8)	19 (21,8)	33 (37,9)	0,90 [0,48; 1,68]	-0,03 [-0,17; 0,11]	0,95 [0,64; 1,40]	0,7959	0,46 [0,23; 0,90]	-0,17 [-0,30; -0,04]	0,60 [0,37; 0,96]	0,0346
Reduktion > 0 % [Studie 4, Teil 1, mITT]	58 (65,2)	68 (78,2)	54 (62,1)	1,11 [0,60; 2,07]	0,03 [-0,11; 0,17]	1,05 [0,84; 1,30]	0,6764	2,19 [1,11; 4,30]	0,17 [0,04; 0,30]	1,28 [1,06; 1,55]	0,0111
Reduktion ≥ 25 % [Studie 4, Teil 1, mITT]	42 (47,2)	45 (51,7)	27 (31,0)	1,91 [1,02; 3,57]	0,15 [0,01; 0,29]	1,16 [0,94; 1,43]	0,1604	2,39 [1,28; 4,49]	0,20 [0,06; 0,34]	1,67 [1,15; 2,42]	0,0067
Reduktion ≥ 50 % [Studie 4, Teil 1, mITT]	25 (28,1)	22 (25,3)	9 (10,3)	3,30 [1,43; 7,59]	0,18 [0,07; 0,29]	2,62 [1,29; 5,30]	0,0076	2,87 [1,23; 6,70]	0,15 [0,04; 0,25]	2,34 [1,14; 4,78]	0,0202

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

Endpunkt [Studie, Analyse- population]	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) (N = 89)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) (N = 87)	Placebo (N = 87)	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo				Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %- KI]	ARR [95 %- KI]	RR [95 %- KI]	p- Wert	OR [95 %- KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p- Wert
Reduktion ≥ 75 % [Studie 4, Teil 1, mITT]	9 (10,1)	7 (8,0)	4 (4,6)	2,68 [0,78; 9,21]	0,05 [-0,08; 0,18]	2,53 [0,82; 7,84]	0,1078	1,97 [0,55; 7,09]	0,03 [-0,08; 0,14]	1,89 [0,58; 6,22]	0,2940
Reduktion = 100 % [Studie 4, Teil 1, mITT]	1 (1,1)	0 (0)	1 (1,1)	1,84 [0,06; 58,39]	0,00 [-0,21; 0,21]	NA	NA	0,02 [<,001; >999,999]	-0,01 [-0,26; 0,23]	NA	NA

Hinweise: Für eine Reduktion > 0 % weisen ein OR > 1, ein RR > 1 und eine ARR > 0 auf einen Vorteil von Fenfluramin hin. Für eine Reduktion ≤ 0 % weisen ein OR < 1, RR < 1 und eine ARR < 0 auf einen Vorteil von Fenfluramin hin.
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
 Quelle: Tabelle 1.2.5.1, (27)

In Tabelle 4-53 finden sich die Ergebnisse der Analysen für die Wirksamkeitsendpunkte „Anteil Patienten mit $\leq 0\%$ (Verschlechterung), $> 0\%$, $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oder 100% Reduktion der Frequenz aller zählbaren motorischen Anfälle.

Für den „Anteil Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der Frequenz aller zählbaren motorischen Anfälle (GTC, SGTC, TS, AS, TA, CS, FS, HS) pro 28 Tagen zu Baseline (kombinierte T+E)“ wurde für die 0,2 mg/kg/Tag-Gruppe ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Fenfluramin gegenüber Placebo (RR 2,55 [1,19; 5,43], $p = 0,0155$) beobachtet.

Für die 0,7 mg/kg/Tag-Gruppe zeigten die Analysen für die Wirksamkeitsendpunkte „Anteil Patienten mit $> 0\%$ (RR 1,23 [1,02; 1,47], $p = 0,0262$), $\geq 25\%$ (RR 1,49 [1,04; 2,13], $p = 0,0317$) und $\geq 50\%$ (RR 2,63 [1,23; 5,61], $p = 0,0123$) Reduktion der Frequenz aller zählbaren motorischen Anfälle (GTC, SGTC, TS, AS, TA, CS, FS, HS) pro 28 Tagen zu Baseline (kombinierte T+E)“ statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von Fenfluramin gegenüber Placebo.

Numerische Vorteile im Vergleich zu Placebo gab es sowohl für den 0,2 mg/kg/Tag Behandlungsarm als auch für den 0,7 mg/kg/Tag Behandlungsarm bzgl. „Anteil Patienten mit $\geq 75\%$ “. Eine Reduktion um 100% konnte nur für je eine Patientin oder einen Patienten im 0,2 mg/kg/Tag Behandlungsarm berichtet werden.

Aufgrund der niedrigen Anzahl von Ereignissen wurden in einigen Fällen keine logistischen Regressionen durchgeführt oder es konnten keine Effektschätzer und p-Werte berechnet werden (Tabelle 4-53).

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

Tabelle 4-53: Ergebnisse der Analysen für die Wirksamkeitsendpunkte „Anteil Patienten mit ≤ 0 % (Verschlechterung), > 0 %, ≥ 25 %, ≥ 50 %, ≥ 75 % oder 100 % Reduktion der Frequenz aller zählbaren motorischen Anfälle (GTC, SGTC, TS, AS, TA, CS, FS, HS) pro 28 Tagen zu Baseline (kombinierte T+E)“ für Studie 4, Teil 1

Endpunkt [Studie, Analyse- population]	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) (N = 89)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) (N = 87)	Placebo (N = 87)	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo				Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert
Reduktion ≤ 0 % [Studie 4, Teil 1, mITT]	34 (38,2)	18 (20,7)	30 (34,5)	1,21 [0,65; 2,24]	0,04 [-0,10; 0,18]	1,14 [0,77; 1,68]	0,5149	0,49 [0,25; 0,98]	-0,15 [-0,27; - 0,02]	0,62 [0,38; 1,02]	0,0599
Reduktion > 0 % [Studie 4, Teil 1, mITT]	55 (61,8)	69 (79,3)	57 (65,5)	0,83 [0,45; 1,54]	-0,04 [-0,18; 0,10]	0,95 [0,76; 1,18]	0,6509	2,02 [1,02; 4,03]	0,15 [0,02; 0,27]	1,23 [1,02; 1,47]	0,0262
Reduktion ≥ 25 % [Studie 4, Teil 1, mITT]	40 (44,9)	44 (50,6)	29 (33,3)	1,59 [0,86; 2,95]	0,11 [-0,03; 0,25]	1,17 [0,87; 1,57]	0,3059	2,02 [1,08; 3,78]	0,16 [0,02; 0,31]	1,49 [1,04; 2,13]	0,0317
Reduktion ≥ 50 % [Studie 4, Teil 1, mITT]	22 (24,7)	22 (25,3)	8 (9,2)	3,15 [1,31; 7,57]	0,16 [0,05; 0,26]	2,55 [1,19; 5,43]	0,0155	3,25 [1,35; 7,82]	0,16 [0,06; 0,27]	2,63 [1,23; 5,61]	0,0123

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

Endpunkt [Studie, Analyse- population]	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) (N = 89)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) (N = 87)	Placebo (N = 87)	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo				Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert
Reduktion ≥ 75 % [Studie 4, Teil 1, mITT]	8 (9,0)	6 (6,9)	2 (2,3)	4,65 [0,95; 22,86]	0,06 [-0,06; 0,18]	4,27 [0,94; 19,38]	0,0602	3,37 [0,65; 17,32]	0,04 [-0,07; 0,15]	3,19 [0,66; 15,40]	0,1479
Reduktion = 100 % [Studie 4, Teil 1, mITT]	1 (1,1)	0 (0)	0 (0)	559,73 [<,001; >999,999]	0,01 [-0,23; 0,26]	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Hinweise: Für eine Reduktion > 0 % weisen ein OR > 1, ein RR > 1 und eine ARR > 0 auf einen Vorteil von Fenfluramin hin. Für eine Reduktion ≤ 0 % weisen ein OR < 1, RR < 1 und eine ARR < 0 auf einen Vorteil von Fenfluramin hin.
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
 Quelle: Tabelle 1.2.5.1, (27)

In Tabelle 4-54 finden sich die Ergebnisse der Analysen für die Wirksamkeitsendpunkte „Anteil Patienten mit $\leq 0\%$ (Verschlechterung), $> 0\%$, $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oder 100% Reduktion der Frequenz aller zählbaren nicht-motorischen Anfälle.

Es wurden statistisch signifikante, positive Effekte von 0,2 mg/kg/Tag Fenfluramin auf die Wirksamkeitsendpunkte „Anteil Patienten mit $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$ Reduktion der Frequenz aller zählbaren nicht-motorischen Anfälle (Absenzen, myoklonisch, fokal ohne beobachtbare motorische Zeichen, infantile Spasmen und epileptisch Spasmen) pro 28 Tagen zu Baseline (kombinierte T+E)“ (RR 1,58 [1,00; 2,49], $p = 0,0499$, bzw. RR 2,19 [1,10; 4,35], $p = 0,0257$) beobachtet.

Numerische Vorteile im Vergleich zu Placebo gab es für den 0,2 mg/kg/Tag Behandlungsarm bzgl. „Anteil Patienten mit $\geq 25\%$ “ und „Anteil Patienten mit einer Reduktion um 100% “.

Aufgrund der niedrigen Anzahl von Ereignissen wurden in einigen Fällen keine logistischen Regressionen durchgeführt oder es konnten keine Effektschätzer und p-Werte berechnet werden (Tabelle 4-54).

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

Tabelle 4-54: Ergebnisse der Analysen für die Wirksamkeitsendpunkte „Anteil Patienten mit ≤ 0 % (Verschlechterung), > 0 %, ≥ 25 %, ≥ 50 %, ≥ 75 % oder 100 % Reduktion der Frequenz aller zählbaren nicht-motorischen Anfälle (Absencen, myoklonisch, fokal ohne beobachtbare motorische Zeichen, infantile Spasmen und epileptisch Spasmen) pro 28 Tagen zu Baseline (kombinierte T+E)“ für Studie 4, Teil 1

Endpunkt [Studie, Analyse- population]	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) (N = 89)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) (N = 87)	Placebo (N = 87)	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo				Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert
Reduktion ≤ 0 % [Studie 4, Teil 1, mITT]	22 (34,4)	21 (36,8)	21 (33,3)	1,07 [0,51; 2,24]	0,02 [-0,15; 0,18]	1,05 [0,64; 1,71]	0,8459	1,10 [0,51; 2,36]	0,02 [-0,15; 0,19]	1,03 [0,75; 1,41]	0,8479
Reduktion > 0 % [Studie 4, Teil 1, mITT]	42 (65,6)	36 (63,2)	42 (66,7)	0,94 [0,45; 1,96]	-0,02 [-0,18; 0,15]	0,98 [0,76; 1,25]	0,8563	0,91 [0,42; 1,96]	-0,02 [-0,19; 0,15]	0,98 [0,76; 1,26]	0,8639
Reduktion ≥ 25 % [Studie 4, Teil 1, mITT]	36 (56,3)	25 (43,9)	33 (52,4)	1,15 [0,57; 2,33]	0,03 [-0,14; 0,21]	1,06 [0,77; 1,47]	0,7092	0,76 [0,37; 1,58]	-0,06 [-0,24; 0,12]	0,87 [0,60; 1,26]	0,4649
Reduktion ≥ 50 % [Studie 4, Teil 1, mITT]	31 (48,4)	20 (35,1)	19 (30,2)	2,15 [1,03; 4,47]	0,18 [0,02; 0,35]	1,58 [1,00; 2,49]	0,0499	1,38 [0,63; 3,03]	NA	1,24 [0,75; 2,05]	0,3954

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

Endpunkt [Studie, Analyse- population]	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) (N = 89)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) (N = 87)	Placebo (N = 87)	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo				Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert
Reduktion ≥ 75 % [Studie 4, Teil 1, mITT]	21 (32,8)	7 (12,3)	9 (14,3)	2,91 [1,19; 7,14]	0,15 [-0,02; 0,32]	2,19 [1,10; 4,35]	0,0257	0,98 [0,33; 2,97]	NA	NA	NA
Reduktion = 100 % [Studie 4, Teil 1, mITT]	4 (6,3)	2 (3,5)	2 (3,2)	1,98 [0,34; 11,41]	0,03 [-0,11; 0,16]	1,90 [0,36; 9,88]	0,4476	3,58 [0,36; 35,18]	0,01 [-0,12; 0,14]	1,90 [0,36; 9,88]	0,4476

Hinweise: Für eine Reduktion > 0 % weisen ein OR > 1, ein RR > 1 und eine ARR > 0 auf einen Vorteil von Fenfluramin hin. Für eine Reduktion ≤ 0 % weisen ein OR < 1, RR < 1 und eine ARR < 0 auf einen Vorteil von Fenfluramin hin.
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
 Quelle: Tabelle 1.2.5.1, (27)

In Tabelle 4-55 finden sich die Ergebnisse der Analysen für die Wirksamkeitsendpunkte „Anteil Patienten mit $\leq 0\%$ (Verschlechterung), $> 0\%$, $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oder 100% Reduktion der Frequenz aller zählbaren Anfälle (motorisch und nicht-motorisch).

Für „Anteil Patienten mit $\leq 0\%$ (Verschlechterung), $> 0\%$, $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oder 100% Reduktion der Frequenz aller zählbaren Anfälle (motorisch und nicht-motorisch) pro 28 Tagen zu Baseline (kombinierte T+E)“ zeigten sich ausnahmslos numerische Vorteile von 0,2 und 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin im Vergleich mit Placebo.

Aufgrund der niedrigen Anzahl von Ereignissen wurden in einigen Fällen keine logistischen Regressionen durchgeführt oder es konnten keine Effektschätzer und p-Werte berechnet werden (Tabelle 4-55).

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

Tabelle 4-55: Ergebnisse der Analysen für die Wirksamkeitsendpunkte „Anteil Patienten mit ≤ 0 % (Verschlechterung), > 0 %, ≥ 25 %, ≥ 50 %, ≥ 75 % oder 100 % Reduktion der Frequenz aller zählbaren Anfälle (motorisch und nicht-motorisch) pro 28 Tagen zu Baseline (kombinierte T+E)“ für Studie 4, Teil 1

Endpunkt [Studie, Analyse- population]	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) (N = 89)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) (N = 87)	Placebo (N = 87)	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo				Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert
Reduktion ≤ 0 % [Studie 4, Teil 1, mITT]	29 (32,6)	25 (28,7)	32 (36,8)	0,83 [0,45; 1,56]	-0,04 [-0,18; 0,10]	0,88 [0,59; 1,32]	0,5483	0,66 [0,35; 1,28]	-0,09 [-0,23; 0,05]	0,77 [0,51; 1,17]	0,2255
Reduktion > 0 % [Studie 4, Teil 1, mITT]	60 (67,4)	62 (71,3)	55 (63,2)	1,20 [0,64; 2,25]	0,04 [-0,10; 0,18]	1,05 [0,85; 1,30]	0,6304	1,50 [0,78; 2,89]	0,09 [-0,05; 0,23]	1,14 [0,93; 1,40]	0,2002
Reduktion ≥ 25 % [Studie 4, Teil 1, mITT]	43 (48,3)	40 (46,0)	31 (35,6)	1,69 [0,92; 3,09]	0,13 [-0,02; 0,27]	1,35 [0,95; 1,92]	0,0924	1,57 [0,85; 2,90]	0,10 [-0,04; 0,25]	1,32 [0,92; 1,90]	0,1289
Reduktion ≥ 50 % [Studie 4, Teil 1, mITT]	20 (22,5)	18 (20,7)	10 (11,5)	2,24 [0,98; 5,13]	0,11 [-0,01; 0,22]	1,96 [0,98; 3,94]	0,0583	2,02 [0,87; 4,71]	0,08 [-0,02; 0,19]	1,81 [0,89; 3,69]	0,1037

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

Endpunkt [Studie, Analyse- population]	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) (N = 89)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) (N = 87)	Placebo (N = 87)	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo				Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert
Reduktion ≥ 75 % [Studie 4, Teil 1, mITT]	6 (6,7)	4 (4,6)	3 (3,4)	2,05 [0,49; 8,59]	0,03 [-0,09; 0,15]	2,01 [0,53; 7,72]	0,3070	1,50 [0,32; 7,04]	0,01 [-0,10; 0,12]	1,50 [0,35; 6,48]	0,5857
Reduktion = 100 % [Studie 4, Teil 1, mITT]	1 (1,1)	0 (0)	0 (0)	>999,999 [<,001; >999,999]	0,01 [-0,24; 0,27]	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Hinweise: Für eine Reduktion > 0 % weisen ein OR > 1, ein RR > 1 und eine ARR > 0 auf einen Vorteil von Fenfluramin hin. Für eine Reduktion ≤ 0 % weisen ein OR < 1, RR < 1 und eine ARR < 0 auf einen Vorteil von Fenfluramin hin.
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
 Quelle: Tabelle 1.2.5.1, (27)

4.4.2.6.2.2 Häufigkeit von Status epilepticus

In Tabelle 4-56 wird die Operationalisierung des Morbiditätsendpunkts „Häufigkeit von Status epilepticus“ der zur Gruppe „Schwere von Anfällen“ gehört, beschrieben. In Tabelle 4-57 wird das Verzerrungspotenzial bewertet und in Tabelle 4-58 die Ergebnisse zusammengefasst.

Tabelle 4-56: Operationalisierung des Endpunkts „Häufigkeit von Status epilepticus“

Studie	Operationalisierung
Studie 4, Teil 1	<p>Patientenrelevanz und klinische Relevanz</p> <p>Die Häufigkeit von Status epilepticus wurde auf der Grundlage der neuesten Definition der International League Against Epilepsy (ILAE) des Status epilepticus bewertet (30), die sich auch im Entwurf der EMA „Leitlinie für die klinische Prüfung von Arzneimitteln zur Behandlung epileptischer Erkrankungen“ (29) widerspiegelt: Status epilepticus ist ein akuter medizinischer und neurologischer Notfall, der potenziell lebensbedrohlich ist und eine sofortige Diagnose und Behandlung erfordert. Der Status epilepticus kann definiert werden als ein vorübergehender Zustand, der sich entweder aus dem Versagen der für die Beendigung der Anfälle verantwortlichen Mechanismen oder aus der Einleitung von Mechanismen ergibt, die zu anomalen, verlängerten Anfällen führen. Zwei Zeitpunkte sind relevant, d.h. der Zeitpunkt, zu dem ein Behandlungsbeginn in Betracht gezogen werden sollte, und der Zeitpunkt, zu dem der Status epilepticus unter Kontrolle gebracht sein sollte, um Strukturschäden zu vermeiden.</p> <p>Der G-BA hat den Endpunkt in der vorliegenden Indikation als patientenrelevant eingestuft (14). Der Morbiditätsendpunkt Status epilepticus ist entsprechend der Leitlinie der EMA (29) und nach § 2 Satz 3 AM-NutzenV (13) patientenrelevant.</p> <p>Erhebung</p> <p>Status epilepticus wurde auf Basis von täglich vorgenommenen Eintragungen in ein Anfall-Tagebuch (Dauer > 10 Minuten) durch die Eltern/Betreuenden erfasst oder durch eine Ärztin oder einen Arzt als schwerwiegendes UE (Dauer > 30 Minuten) diagnostiziert. Wenn es sich um mehrere Anfälle in enger zeitlicher Abfolge handelte, galt die Status epilepticus-Definition dann, wenn die Anfälle so eng beieinander lagen, dass das Bewusstsein zwischen den iktalen Ereignissen nicht wiedererlangt wurde.</p> <p>Umgang mit fehlenden Daten</p> <p>Es wurde keine Imputation fehlender Daten vorgenommen.</p> <p>Häufigkeit von Status epilepticus</p> <p>Der Endpunkt wurde für die kombinierte T+E Phase pro 28 Tage im Vergleich zu Baseline dargestellt.</p>

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Häufigkeit von Status epilepticus“

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 4, Teil 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Für den Endpunkt „Häufigkeit von Status epilepticus“ lag in Studie 4, Teil 1 eine Verblindung des Endpunkterhebers vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine

ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Häufigkeit von Status epilepticus“ wird als niedrig eingeschätzt (Tabelle 4-57).

Die Ergebnisse für beide Dosierungen waren statistisch nicht signifikant. Differenzierende Aussagen zum Zusatznutzen von Fenfluramin lassen sich nicht ableiten (Tabelle 4-58 und Tabelle 4-59).

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

Tabelle 4-58: Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse für den Endpunkt „Häufigkeit von Status epilepticus pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)“, Inzidenz (Tagebuchdaten ohne UE) in Studie 4, Teil 1

Endpunkt [Studie, Analyse- population]	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) (N = 89)			Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) (N = 87)			Placebo (N = 87)		Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo	
	N	Median BL (Min; Max)	Median T+E (Min; Max)	N	Median BL (Min; Max)	Median T+E (Min; Max)	N	Median BL (Min; Max)	Median T+E (Min; Max)	Hedges' g [95 %-KI] Hodges-Lehm. [95 %-KI] p-Wert (Wilcoxon)	Hedges' g [95 %-KI] Hodges-Lehm. [95 %-KI] p-Wert (Wilcoxon)
[Studie 4, Teil 1, SP]	89	1,00 (0,0; 47,8)	0,28 (0,0; 164,3)	87	0,00 (0,0; 82,0)	0,27 (0,0; 78,8)	87	0,00 (0,0; 62,0)	0,00 (0,0; 82,6)	0,06 [-0,24; 0,35] 0,00 [0,00; 0,00] 0,8480	-0,09 [-0,39; 0,21] -0,15 [-0,30; 0,00] 0,3641

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Tabelle 1.4.1.2, (27)

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse für den Endpunkt „Häufigkeit von Status epilepticus pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)“, Patienten mit Ereignis (Tagebuchdaten einschließlich UE) in Studie 4, Teil 1

Endpunkt [Studie, Analyse- population]	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) (N = 89)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) (N = 87)	Placebo (N = 87)	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo				Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert (logReg) (Fisher)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert (logReg) (Fisher)
[Studie 4, Teil 1, SP]	45 (50,6)	45 (51,7)	41 (47,1)	0,85 [0,41; 1,77]	NB	1,01 [0,93; 1,09]	0,8155 0,6546	0,96 [0,47; 1,92]	NB	1,00 [0,93; 1,09]	0,9117 0,6493

Hinweise: Ein OR > 1, ein RR > 1 und eine ARR > 0 weisen auf einen Nachteil von Fenfluramin hin.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Tabelle 1.4.1.1, (27)

4.4.2.6.2.3 Endpunkt „Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) durch Eltern/Betreuende bis Studienende“

In Tabelle 4-60 wird die Operationalisierung des Endpunkts „Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) durch Eltern/Betreuende bis Studienende“ aus der Kategorie Morbidität und der Gruppe „Weitere Endpunkte“ beschrieben. In Tabelle 4-61 wird das Verzerrungspotenzial bewertet, in Tabelle 4-62 die Rücklaufquoten dargestellt und in Tabelle 4-63 die Ergebnisse zusammengefasst.

Tabelle 4-60: Operationalisierung des Endpunkts „Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) durch Eltern/Betreuende bis Studienende“

Studie	Operationalisierung
Studie 2	<p>Patientenrelevanz und klinische Relevanz</p> <p>Der G-BA hat den Endpunkt als patientenrelevant eingestuft (14). Eine Selbsteinschätzung bei Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom kann aufgrund der speziellen Bewertungssituation, die insbesondere die kognitiven Einschränkungen bei einem hohen Anteil der Patientinnen und Patienten betreffen, schwierig sein. Aufgrund der notwendigen intensiven Betreuung der Patientinnen und Patienten kann davon ausgegangen werden, dass eine adäquate Einschätzung durch die Eltern/Betreuenden möglich ist.</p> <p>Erhebung</p> <p>Die Erhebung erfolgte in der Titrationsphase zu Visite 6, in der Erhaltungsphase zu den Visiten 8 und 10 sowie zum Studienende zu Visite 12 oder bei frühzeitiger Studienbeendigung.</p> <p>Es wurde keine Imputation fehlender Daten vorgenommen.</p> <p>Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) durch Eltern/Betreuende bis Studienende</p> <p>Mithilfe der CGI-Skala (Clinical Global Impression Scale) wird der klinische Gesamteindruck zur Krankheitsschwere zu verschiedenen Zeitpunkten erhoben. Es handelt sich um eine 7-Punkte-Skala, wobei ein hoher Score einen schwereren Krankheitsgrad widerspiegelt. Mit der Teilskala CGI-I (CGI-Improvement) wird die Verbesserung gegenüber dem Ausgangszustand der Patientinnen und Patienten durch die Eltern/Betreuenden beurteilt. Die Bewertungen mit dieser Skala stehen für: 1 = sehr stark verbessert, 2 = stark verbessert, 3 = leicht verbessert, 4 = keine Veränderung, 5 = leicht verschlechtert, 6 = stark verschlechtert, 7 = sehr stark verschlechtert. Eine Bewertung von 0 ist zu vergeben, wenn der Schweregrad der Erkrankung nicht beurteilt wurde.</p> <p>Anteil Patienten mit Verbesserung (leichte, starke oder sehr starke Verbesserung) des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I)</p> <p>Der Endpunkt wurde operationalisiert als Response, bei der die Patientinnen und Patienten zum Studienende entweder eine leichte, starke oder sehr starke Verbesserung im CGI-I aufwiesen.</p> <p>Anteil Patienten mit Verbesserung (starke oder sehr starke Verbesserung) des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I)</p> <p>Der Endpunkt wurde operationalisiert als Response, bei der die Patientinnen und Patienten zum Studienende entweder eine starke oder sehr starke Verbesserung im CGI-I aufwiesen.</p> <p>Anteil Patienten mit Verschlechterung (leichte, starke oder sehr starke Verschlechterung) des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I)</p> <p>Der Endpunkt wurde operationalisiert als Response, bei der die Patientinnen und Patienten zum Studienende entweder eine starke oder sehr starke Verbesserung im CGI-I aufwiesen.</p>

Studie	Operationalisierung
	Der Endpunkt wurde operationalisiert als Response, bei der die Patientinnen und Patienten zum Studienende entweder eine leichte, starke oder sehr starke Verschlechterung im CGI-I aufwiesen.

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I)“ aus Sicht der Eltern mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 4, Teil 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Für den Endpunkt lag in Studie 4, Teil 1 eine Verblindung des Endpunkterhebers vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird für den CGI-I als niedrig eingeschätzt.

Rücklaufquoten

Tabelle 4-62: Rücklaufquoten für den Endpunkt „Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I)“ aus Sicht der Eltern/Betreuenden bis Studienende für Studie 4, Teil 1

Visite	Studien-tag	Patienten mit Rücklauf (n)			Patienten mITT (N)			Rücklaufquote (%)		
		Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag)	Placebo	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag)	Placebo	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag)	Placebo
6	15	85	81	85	89	87	87	96	93	98
8	43	82	80	85	89	87	87	92	92	98
10	71	75	75	82	89	87	87	84	86	94
12 (EOT)	99	85	80	81	89	87	87	96	92	93

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Tabelle 1.2.6.1, (27, 31)

In Studie 4, Teil 1 war zu jedem Zeitpunkt das Quorum einer mindestens 70 %-igen Rücklaufquote erfüllt (Tabelle 4-62).

Ergebnisse

Es zeigte sich für 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter, positiver Effekt anhand des Responsekriteriums „CGI-I – leicht, stark oder sehr stark verbessert“ (RR = 1,65, 95 %-KI [1,18; 2,31], p = 0,0032) (Tabelle 4-63).

Die Effekte gemäß dem Responsekriterium „CGI-I – stark oder sehr stark verbessert“ waren sowohl für 0,2 mg/kg/Tag Fenfluramin (RR = 5,62, 95 %-KI [2,04; 15,48], p = 0,0008) als auch für 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin (RR = 6,96, 95 %-KI [2,56; 18,98], p = 0,0001) statistisch signifikant und klinisch relevant (Tabelle 4-63).

Die Ergebnisse für beide Dosierungen waren in Bezug auf eine Verschlechterung des klinischen Gesamteindrucks statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-63).

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

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt „Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I)“ aus Sicht der Eltern/Betreuenden bis Studienende für Studie 4, Teil 1

Endpunkt [Studie, Analyse- population]	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) (N = 89)		Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) (N = 87)		Placebo (N = 87)		Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo				Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert
Anteil Patienten mit Verbesserung (leichte, starke oder sehr starke Verbesserung) des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) aus Sicht der Eltern/Betreuenden														
[Studie 4, Teil 1, mITT]	85	37 (43,5)	80	49 (61,3)	81	30 (37,0)	1,31 [0,70; 2,44]	0,06 [-0,08; 0,21]	1,18 [0,81; 1,71]	0,3935	2,68 [1,42; 5,08]	0,24 [0,09; 0,39]	1,65 [1,18; 2,31]	0,0032
Anteil Patienten mit Verbesserung (starke oder sehr starke Verbesserung) des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) aus Sicht der Eltern/Betreuenden														
[Studie 4, Teil 1, mITT]	85	23 (27,1)	80	27 (33,8)	81	4 (4,9)	7,50 [2,44; 23,04]	0,21 [0,11; 0,32]	5,62 [2,04; 15,48]	0,0008	10,16 [3,34; 30,93]	0,29 [0,17; 0,40]	6,96 [2,56; 18,98]	0,0001
Anteil Patienten mit Verschlechterung des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) aus Sicht der Eltern/Betreuenden														
[Studie 4, Teil 1, mITT]	85	16 (18,8)	80	9 (11,3)	81	8 (9,9)	2,13 [0,86; 5,29]	0,09 [-0,02; 0,20]	1,92 [0,87; 4,25]	0,1059	1,13 [0,41; 3,09]	0,01 [-0,08; 0,10]	1,11 [0,45; 2,73]	0,8200
Hinweise: Bei einer Verbesserung weisen ein OR > 1, ein RR > 1 und eine ARR > 0 auf einen Vorteil von Fenfluramin hin. Im Fall einer Verschlechterung weisen ein OR < 1, ein RR < 1 und eine ARR < 0 auf einen Vorteil von Fenfluramin hin. Die Ergebnisse werden nur angegeben, wenn die Rücklaufquote ≥ 70 % ist. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabellen 1.2.6.1, 1.2.6.2 und 1.2.6.3, (27)														

4.4.2.6.2.4 Endpunkt „Häufigkeit von epilepsiebedingten Hospitalisierungen“

In Tabelle 4-64 wird die Operationalisierung des Endpunkts „Häufigkeit von epilepsiebedingten Hospitalisierungen“ aus der Kategorie Morbidität beschrieben. In Tabelle 4-65 wird das Verzerrungspotenzial bewertet und in Tabelle 4-66 die Ergebnisse zusammengefasst.

Tabelle 4-64: Operationalisierung des Endpunkts „Häufigkeit von epilepsiebedingten Hospitalisierungen“

Studie	Operationalisierung
Studie 2	<p>Patientenrelevanz und klinische Relevanz</p> <p>Der G-BA hat den Endpunkt in der vorliegenden Indikation als patientenrelevant eingestuft (14).</p> <p>Erhebung</p> <p>Hospitalisierungen inklusive der Ursache wurden in der Patientenakte dokumentiert. Die als Freitext dokumentierten Gründe wurden von UCB bzgl. ihrer Relevanz zu epilepsiebedingten Hospitalisierungen zusammengefasst (17). Es erfolgte eine deskriptive Darstellung. Das Datum der Hospitalisierung wurde nicht dokumentiert, so dass Teil 1 und Teil 2 der Studie 4 zusammen ausgewertet wurde.</p> <p>Relevanzschwelle</p> <p>Jede epilepsiebedingte Hospitalisierung wird als klinisch relevant angesehen.</p>

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Häufigkeit von epilepsiebedingten Hospitalisierungen“

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 4, Teil 1	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Für den Endpunkt lag in Studie 4, Teil 1 eine Verblindung des Endpunkterhebers vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Da die Daten für die Teile 1 und 2 der Studie zusammen ausgewertet wurden, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als hoch eingeschätzt (Tabelle 4-65).

Die Ergebnisse für beide Dosierungen, die für diesen Endpunkt für Teil 1 und Teil 2 zusammen ausgewertet wurden, waren statistisch nicht signifikant. Differenzierende Aussagen zum Zusatznutzen von Fenfluramin lassen sich nicht ableiten (Tabelle 4-66).

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

Tabelle 4-66: Ergebnisse der Analysen des Endpunkts „Häufigkeit von epilepsiebedingten Hospitalisierungen“ für Studie 4, Teil 1 und Teil 2

Endpunkt [Studie, Analyse- population]	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) (N = 89)		Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) (N = 87)		Placebo		Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo
	N	MW (SD) Median (Min; Max)	N	MW (SD) Median (Min; Max)	N	MW (SD) Median (Min; Max)	Hedges' g [95 %-KI] Hodges-Lehm. [95 %-KI] p-Wert (Wilcoxon)	Hedges' g [95 %-KI] Hodges-Lehm. [95 %-KI] p-Wert (Wilcoxon)
[Studie 4, Teil 1+2, SP]	89	0,13 (0,504) 0,00 (0,0; 4,0)	87	0,23 (1,217) 0,00 (0,0; 11,0)	87	0,14 (0,436) 0,00 (0,0; 2,0)	-0,01 [-0,31; 0,28] 0,00 [0,00; 0,00] 0,9283	0,00 [-0,30; 0,30] 0,00 [0,00; 0,00] 0,9886
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 1.4.2.1, (27)								

4.4.2.6.2.4.1 Wirksamkeitsergebnisse der offenen Langzeit-Verlängerungsstudie Studie 4, Teil 2, Datenschnitt 19.10.2020

Im Interimsbericht zur Studie 4, Teil 2, die nicht placebokontrolliert war, wurden nur die Sturzanfälle und der CGI-I im Rahmen der Beurteilung einer Wirksamkeit im Vergleich zu Baseline dargestellt. Dabei zeigten sich eine anhaltende deutliche Verringerung der Sturzanfälle und eine Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks im Sinne des CGI-I (18).

31,1 % der Patientinnen und Patienten erreichten während des Beobachtungszeitraums eine klinisch signifikante Reduktion der Frequenz von Sturzanfälle ≥ 50 % gegenüber dem Ausgangswert und 11,6 % erreichten eine signifikante Reduktion von ≥ 75 %. (18). Übereinstimmend mit der pivotalen Phase 3 Studie 4, Teil 1 lag der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Status epilepticus bei ungefähr 50 % (Tabelle 4-67) (18).

Im Folgenden werden die Ergebnisse zur Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels CGI-I aus Sicht der Eltern/Betreuenden zusammengefasst (Tabelle 25, (18)). Patientinnen und Patienten, die schon in Teil 1 der Studie 4 Fenfluramin erhalten hatten, zeigten weiterhin eine Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks im Vergleich zu Baseline aus Teil 1 der Studie 4 (vgl. Tabelle 4-63). Von den 78 Patientinnen und Patienten, die in Teil 1 zu 0,2 mg/kg/Tag Fenfluramin randomisiert wurden und in Teil 2 übergingen, beobachtete man noch zum letzten verfügbaren Zeitpunkt in Teil 2 bei

- 22 (28,2 %) eine starke oder sehr starke Verbesserung und
- 42 (53,8 %) eine leichte, starke oder sehr starke Verbesserung.

Von den 78 Patientinnen und Patienten, die in Teil 1 zu 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin randomisiert wurden und in Teil 2 übergingen, zeigten noch zum letzten verfügbaren Zeitpunkt in Teil 2

- 29 (37,2 %) eine starke oder sehr starke Verbesserung und
- 43 (55,1 %) eine leichte, starke oder sehr starke Verbesserung.

Die Patientinnen und Patienten (N = 85), die in Teil 1 zu Placebo randomisiert wurden und in Teil 2 übergingen und dann Fenfluramin erhielten, profitierten besonders. Im Teil 1 der Studie 4 erreichten 4 (4,9 %) der Patientinnen und Patienten (N = 87) eine starke oder sehr starke Verbesserung (s. Tabelle 4-63) und 30 (37 %) eine leichte, starke oder sehr starke Verbesserung. Zum noch letzten verfügbaren Zeitpunkt in Teil 2 zeigten dagegen

- 30 (35,3 %) eine starke oder sehr starke Verbesserung und
- 51 (60,0 %) eine leichte, starke oder sehr starke Verbesserung.

Die Operationalisierung des Endpunktes zur Häufigkeit von Status epilepticus erfolgte auf Basis von täglich vorgenommenen Eintragungen in ein Anfall-Tagebuch (Dauer > 10 Minuten) durch die Eltern/Betreuenden und nicht auf Basis von Ärztinnen und Ärzten als UE

dokumentiertes Ereignis ab einer Dauer von 30 Minuten. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 4-67. Die Behandlungsgruppe, die während des Teils 2 der Studie 4 mit $0,6 - \leq 0,7$ mg/kg/Tag Fenfluramin behandelt wurde, zeigte mit 8 Patientinnen und Patienten (44,4 %) die geringste Inzidenz im Vergleich zu den anderen beiden Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Analysen des Endpunkts „Häufigkeit von Status epilepticus“ für Studie 4, Teil 2, Tagebuchdaten

Endpunkt [Studie, Analysepopulation]	Fenfluramin (0,2 - < 0,4 mg/kg/Tag) (N = 101)	Fenfluramin (0,4 - < 0,6 mg/kg/Tag) (N = 107)	Fenfluramin (0,6 - ≤ 0,7 mg/kg/Tag) (N = 18)
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Studie 4, Teil 2	53 (52,5)	66 (61,7)	8 (44,4)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Tabelle 2.4.1.1, (27)

4.4.2.6.2.5 Wirksamkeitsergebnisse der offenen Langzeit-Verlängerungsstudie Studie 5, Datenschnitt 19.10.2020

Das Hauptziel der Studie 5 war die Bewertung der Langzeit-Verträglichkeit. Die Wirksamkeitseindpunkte waren CGI-I durch Eltern/Betreuende und die nicht-systematische Erhebung der Verbesserung der Anfallslast.

Für den CGI-I wurde bei der Visite 1 als Baselinereferenzwert der CGI-S (CGI-Severity) von den Eltern/Betreuenden dokumentiert. Bei den Visiten 2 - 7 wurde von den Eltern/Betreuenden der CGI-I im Tagebuch dokumentiert. Die Rücklaufquote des CGI-I lag bei 80,0 %. 41,8 % der Patientinnen und Patienten hatten sich im Beobachtungszeitraum stark oder sehr stark verbessert (20).

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit epilepsiebedingten Hospitalisierungen, die wie in Teil 1 der Studie 4 operationalisiert wurde, und *post hoc* ermittelt wurde, war sehr gering und lag bei zwei (6,5 %) in der $0,2 - < 0,4$ mg/kg/Tag Fenfluramin-Gruppe (Tabelle 4-68).

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Analysen des Endpunkts „Häufigkeit von epilepsiebedingten Hospitalisierungen“, Studie 5

Endpunkt [Studie, Analysepopulation]	Fenfluramin (0,2 - < 0,4 mg/kg/Tag) (N = 31)	Fenfluramin (0,4 - < 0,6 mg/kg/Tag) (N = 49)	Fenfluramin (0,6 - ≤ 0,7 mg/kg/Tag) (N = 11)	Fenfluramin Gesamt (N = 91)
	Patienten mit Ereignis n (%) [#]	Patienten mit Ereignis n (%) [#]	Patienten mit Ereignis n (%) [#]	Patienten mit Ereignis n (%) [#]
Studie 5, SP	2 (6,5) [3]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	2 (2,2) [3]

Endpunkt [Studie, Analysepopulation]	Fenfluramin (0,2 - < 0,4 mg/kg/Tag) (N = 31)	Fenfluramin (0,4 - < 0,6 mg/kg/Tag) (N = 49)	Fenfluramin (0,6 - ≤ 0,7 mg/kg/Tag) (N = 11)	Fenfluramin Gesamt (N = 91)
	Patienten mit Ereignis n (%) [#]	Patienten mit Ereignis n (%) [#]	Patienten mit Ereignis n (%) [#]	Patienten mit Ereignis n (%) [#]
Hinweise: n = Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung zur Behandlung von Anfällen. [#] ist die Anzahl der einzelnen Krankenhausaufenthalte zur Behandlung von Krampfanfällen. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 3.4.2.1, (28)				

4.4.2.6.2 Zusammenfassende Aussagen zum Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität

Tabelle 4-69 zeigt eine Zusammenstellung aller für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Fenfluramin relevanten Aussagen zu Endpunkten in der Kategorie Morbidität.

Tabelle 4-69: Relevante, endpunktbezogene Aussagen zum Zusatznutzen von 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Kategorie Morbidität

Kategorie Endpunkt	Relatives Risiko [95 %-KI] Inverses relatives Risiko ^A p-Wert ^B	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
Morbidität			↑↑
Anteil Patienten mit ≥ 25 % Reduktion der Frequenz von Sturzanfällen pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)			
Studie 4, Teil 1	RR: 1,67 [1,15; 2,42] invRR: 0,60 [0,41; 0,87] p = 0,0067	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	↑↑
Anteil Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der Frequenz von Sturzanfällen pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)			
Studie 4, Teil 1	RR: 2,34 [1,14; 4,78] invRR: 0,43 [0,21; 0,88] p = 0,0202	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	↑↑
Anteil Patienten mit ≥ 25 % Reduktion der Frequenz aller zählbaren motorischen Anfälle (GTC, SGTC, TS, AS, TA, CS, FS, HS) pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)			
Studie 4, Teil 1	RR: 1,49 [1,04; 2,13] invRR: 0,67 [0,47; 0,96] p = 0,0317	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	↑↑

Kategorie Endpunkt	Relatives Risiko [95 %-KI] Inverses relatives Risiko ^A p-Wert ^B	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
Anteil Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der Frequenz aller zählbaren motorischen Anfälle (GTC, SGTC, TS, AS, TA, CS, FS, HS) pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)			
Studie 4, Teil 1	RR: 2,63 [1,23; 5,61] invRR: 0,38 [0,18; 0,81] p = 0,0123	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	↑↑
Anteil Patienten mit Verbesserung (leichte, starke oder sehr starke Verbesserung) des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) aus Sicht der Eltern/Betreuenden bis zum Studienende			
Studie 4, Teil 1	RR: 1,65 [1,18; 2,31] invRR: 0,61 [0,43; 0,85] p = 0,0032	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	↑↑
Anteil Patienten mit Verbesserung (starke oder sehr starke Verbesserung) des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) aus Sicht der Eltern/Betreuenden bis zum Studienende			
Studie 4, Teil 1	RR: 6,96 [2,56; 18,98] invRR: 0,14 [0,05; 0,39] p = 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	↑↑
A: Inverse relative Risiken (Kehrwerte) zum Vergleich mit vom IQWiG publizierten, inferenzstatistischen Schwellenwerten B: p-Werte ermittelt durch logistische Regression adjustiert für den Stratifizierungsfaktor Gewicht (< 37,5 kg, $\geq 37,5$ kg) 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 (↔) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Die Gesamtbetrachtung aller Wirksamkeitseffekte in der Kategorie Morbidität zeigt ein konsistent positives Bild von Fenfluramin in der Behandlung von Patientinnen und Patienten ab zwei Jahren mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom. Ohne einen negativen Befund zu irgendeinem anderen Wirksamkeitseffekt wurden durch die pivotale RCT statistisch signifikante, klinisch relevante, positive Effekte von Fenfluramin auf schwerwiegende (Anfälle) und nicht schwerwiegende (CGI-I) Symptome des Lennox-Gastaut-Syndroms beobachtet. Präspezifizierte Responderanalysen mit validierten Responsekriterien werden als Nachweis für die klinische Relevanz von Effekten bevorzugt. Dadurch haben die Befunde zu den binären Endpunkten „Reduktion der Frequenz von Anfällen um mindestens 25 % bzw. 50 %“ eine höhere Wertigkeit als die Befunde zu den kontinuierlichen Endpunkten zur Anfallshäufigkeit.

Nach Maßgabe der vom IQWiG ermittelten inferenzstatistischen Schwellenwerten sind die Effekte auf die drei Wirksamkeitsendpunkte „Reduktion der Frequenz von Sturzanfällen um mindestens 25 % und 50 %“ sowie Reduktion der Frequenz aller zählbaren motorischen Anfälle um mindestens 50 %“, als beträchtlich zu bezeichnen. Für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Verbesserung (starke oder sehr starke Verbesserung) des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) aus Sicht der Eltern/Betreuenden“ ist der Effekt ebenfalls als beträchtlich zu bezeichnen (Tabelle 4-69).

Die Nachhaltigkeit der gemessenen Effekte wird durch die Langzeit-Verlängerungsstudie unterstützt.

4.4.2.6.3 Studienendpunkte und Ergebnisse in der Kategorie Lebensqualität

In der Kategorie Lebensqualität wurde der Endpunkt „Änderung der Lebensqualität mittels Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE) bis Studienende zu Baseline“ erhoben, dessen Operationalisierung in Tabelle 4-70 dargestellt wird. In Tabelle 4-71 wird das Verzerrungspotenzial bewertet, in Tabelle 4-72 die Rücklaufquoten aufgeführt und in Tabelle 4-73 sowie Tabelle 4-74 die Ergebnisse zusammengefasst.

Tabelle 4-70: Operationalisierung des Endpunkts „Quality of Life in Childhood Epilepsy Scale (QOLCE)“

Studie	Operationalisierung
Studie 4, Teil 1	<p>Patientenrelevanz und klinische Relevanz</p> <p>Der G-BA hat den Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der vorliegenden Indikation als patientenrelevant eingestuft (14).</p> <p>Erhebung</p> <p>Die Erhebung erfolgte bei Randomisierung zu Visite 3 zum Studienende zu Visite 12 oder bei frühzeitiger Studienbeendigung.</p> <p>Quality of Life in Childhood Epilepsy Scale (QOLCE)</p> <p>Bei QOLCE handelt es sich um ein krankheitsspezifisches Instrument zur Einschätzung, wie sich die Epilepsie auf die Alltagsfunktionen bei Patientinnen und Patienten mit refraktärer Epilepsie ab 4 Jahren in verschiedenen Lebensbereichen auswirkt. QOLCE besteht aus 16 Subskalen und der Fragebogen wurde von Eltern/Betreuenden ausgefüllt. Die Response wurde über eine 5-Punkt-Likert-Skala gemessen. Kategorien, die über 16 Subskalen abgefragt wurden, waren: Körperliche Einschränkungen, Energie/Fatigue, Depression, Angst, Kontrolle/Hilflosigkeit, Selbstvertrauen, Kognition mit Aufmerksamkeit/Konzentration, Erinnerungsvermögen, Sprache, sonstige kognitive Eigenschaften, soziale Interaktionen, soziale Aktivitäten, Stigma, Verhalten, allgemeine Gesundheit und Lebensqualität. Je höher die Skalenwerte und der Gesamtwert sind, desto höher ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität.</p> <p>Die Einschätzung durch die Eltern/Betreuender zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der betroffenen Patientinnen und Patienten mittels QOLCE wird aufgrund der speziellen Bewertungssituation bei Patientinnen Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom als relevant angesehen.</p> <p>Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Epilepsie im Kindesalter zu Baseline mittels Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE)</p> <p>Der Endpunkt wurde operationalisiert als Differenz der QOLCE-Werte zu Studienende und zu Baseline. Positive Differenzen zeigen einen verbesserten Zustand der Lebensqualität an.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Anteil Patienten mit mindestens 15 % Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Epilepsie im Kindesalter mittels Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE)</p> <p>Der Endpunkt wurde operationalisiert als Response, bei der die Patientinnen und Patienten zum Studienende eine „Minstdifferenz“ im Sinne der Differenz der QOLCE-Werte zu Studienende und zu Baseline aufweisen oder übertreffen. Die „Minstdifferenz“ umfasst dabei 15 % der Skalenspannweite der einzelnen QOLCE Subskalen und zeigt dabei eine relevante Verbesserung der Lebensqualität an.</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Epilepsie im Kindesalter zu Baseline mittels Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE) für Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 4 - < 18 Jahren • Anteil Patienten mit mindestens 15 % Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Epilepsie im Kindesalter mittels Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE) für Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 4 - < 18 Jahren.

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 4, Teil 1	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Für den Endpunkt lag eine Verblindung des Endpunkterhebers vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Die Auswertung der Kinder- und Erwachsenenenergebnisse erfolgte wie präspezifiziert zusammen. Da der Fragebogen maßgeblich für Personen im Alter von 4 bis 18 Jahren entwickelt und validiert wurde, ist fraglich, inwiefern auch Erwachsene über 18 Jahre mit diesem Instrument adäquat bewertet werden können. Das Verzerrungspotenzial wird deshalb als hoch eingeschätzt (Tabelle 4-71).

Rücklaufquoten

In der pivotalen Studie wurde das Quorum einer Rücklaufquote von mindestens 70 % zu beiden Visiten und für beide Dosierungen für 8 von 16 QOLCE-Subskalen erreicht, nicht aber für die Subskalen Interaktion, Kontrolle/Hilflosigkeit, Selbstvertrauen, Erinnerungsvermögen, Sprache, sonstige kognitive Fähigkeiten, Interaktion und Stigma (Tabelle 4-72).

Tabelle 4-72: Subskalen-spezifische Rücklaufquoten für den Endpunkt „Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Epilepsie im Kindesalter gegenüber dem Baselinewert mittels Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE)“ Studie 4, Teil 1

Visite	Studien- tag	Patienten mit Rücklauf (n)			Patienten mITT (N)			Rücklaufquote (%)		
		Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag)	Placebo	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag)	Placebo	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag)	Placebo
Subskala Körperliche Einschränkungen										
3	-1	84	84	85	89	87	87	94	97	98
12 (EOT)	99	80	75	78	89	87	87	90	86	90
Subskala Energie/Fatigue										
3	-1	83	80	84	89	87	87	93	92	97
12 (EOT)	99	78	71	77	89	87	87	88	82	89
Subskala Depression										
3	-1	83	78	76	89	87	87	93	90	87
12 (EOT)	99	76	66	68	89	87	87	85	76	78
Subskala Angst										
3	-1	80	76	75	89	87	87	90	87	86
12 (EOT)	99	74	65	66	89	87	87	83	75	76
Subskala Kontrolle/Hilflosigkeit										
3	-1	75	68	71	89	87	87	84	78	82
12 (EOT)	99	66	57	60	89	87	87	74	66	69
Subskala Selbstvertrauen										
3	-1	67	63	59	89	87	87	75	72	68
12 (EOT)	99	55	49	51	89	87	87	62	56	59
Subskala Aufmerksamkeit										
3	-1	73	74	72	89	87	87	82	85	83
12 (EOT)	99	64	64	65	89	87	87	72	74	75
Subskala Erinnerungsvermögen										

Visite	Studien- tag	Patienten mit Rücklauf (n)			Patienten mITT (N)			Rücklaufquote (%)		
		Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag)	Placebo	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag)	Placebo	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag)	Placebo
3	-1	61	59	55	89	87	87	69	68	63
12 (EOT)	99	48	47	47	89	87	87	54	54	54
Subskala Sprache										
3	-1	71	67	69	89	87	87	80	77	79
12 (EOT)	99	56	57	60	89	87	87	63	66	69
Subskala Sonstige kognitive Fähigkeiten										
3	-1	68	69	65	89	87	87	76	79	75
12 (EOT)	99	58	54	55	89	87	87	65	62	63
Subskala Interaktion										
3	-1	77	74	72	89	87	87	87	85	83
12 (EOT)	99	66	60	63	89	87	87	74	69	72
Subskala Soziale Aktivitäten										
3	-1	85	84	85	89	87	87	96	97	98
12 (EOT)	99	82	78	79	89	87	87	92	90	91
Subskala Stigma										
3	-1	70	67	69	89	87	87	79	77	79
12 (EOT)	99	61	55	58	89	87	87	69	63	67
Subskala Verhalten										
3	-1	82	76	78	89	87	87	92	87	90
12 (EOT)	99	75	68	70	89	87	87	84	78	80
Subskala Allgemeine Gesundheit										
3	-1	84	84	85	89	87	87	94	97	98
12 (EOT)	99	81	78	80	89	87	87	91	90	92
Subskala Lebensqualität										

Visite	Studien- tag	Patienten mit Rücklauf (n)			Patienten mITT (N)			Rücklaufquote (%)		
		Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag)	Placebo	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag)	Placebo	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag)	Placebo
3	-1	85	84	85	89	87	87	96	97	98
12 (EOT)	99	81	77	80	89	87	87	91	89	92

Studientag -1 = Baselinewert (Randomisierung)
EOT = Behandlungsende (Studienende wie geplant oder wegen Therapieabbruch)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quellen: Studienbericht Tabelle 14.2.12.1.1 (19); Tabelle 1.3.1.1., (27)

Ergebnisse

Die Auswertungen der Ergebnisse zum QOLCE zeigten überwiegend numerische Vorteile für 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin im Vergleich zu Placebo, jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede, weder im Vergleich der Mittelwertdifferenzen (Tabelle 4-73) noch in der Responderanalyse (Tabelle 4-74).

Dies trifft auch auf die *post hoc* Sensitivitätsanalysen für Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 4 - < 18 Jahren zu (27).

Daher lassen sich in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität keine differenzierenden Aussagen zum Zusatznutzen von Fenfluramin ableiten.

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

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Epilepsie im Kindesalter zu Baseline mittels Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE)“

Endpunkt [Studie, Analyse- population]	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) (N = 89)			Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) (N = 87)			Placebo (N = 87)			Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo
	N	Median BL (Min; Max)	Median EOS (Min; Max)	N	Median BL (Min; Max)	Median EOS (Min; Max)	N	Media n BL (Min; Max)	Median EOS (Min; Max)	LS-MWD [95 %-KI] Hedges' g [95 %-KI] Hodges-Lehm. [95 %-KI] p-Wert	LS-MWD [95 %-KI] Hedges' g [95 %-KI] Hodges-Lehm. [95 %- KI] p-Wert
QOLCE – Gesamtscore											
Gesamtscore [Studie 4, Teil 1, mITT]	81	50,00 (0,0; 100,0)	50,00 (0,0; 100,0)	77	25,00 (0,0; 100,0)	25,00 (0,0; 100,0)	80	25,00 (0,0; 100,0)	25,00 (0,0; 100,0)	3,71 [-14,22; 21,64] 0,06 [-0,23; 0,36] 0,00 [0,00; 0,00] 0,6844	9,32 [-8,81; 27,44] 0,15 [-0,14; 0,45] 12,50 [0,00; 25,00] 0,1509
QOLCE – Körperliche Aktivität											
Körperliche Einschränkungen [Studie 4, Teil 1, mITT]	80	12,50 (0,0; 57,5)	10,00 (0,0; 87,5)	75	7,50 (0,0; 72,5)	10,00 (0,0; 87,5)	78	12,50 (0,0; 58,3)	14,29 (0,0; 50,0)	-7,65 [-27,37; 12,08] -0,12 [-0,41; 0,18] -1,25 [-5,00; 2,50] 0,4411	5,80 [-14,29; 25,89] 0,09 [-0,21; 0,38] 1,25 [-2,50; 5,00] 0,4118
Energie/ Fatigue [Studie 4, Teil 1, mITT]	78	50,00 (12,5; 100,0)	50,00 (0,0; 100,0)	71	37,50 (0,0; 87,5)	37,50 (0,0; 100,0)	77	50,00 (0,0; 87,5)	50,00 (0,0; 87,5)	-4,17 [-23,15; 14,82] -0,07 [-0,36; 0,23] -6,25 [-12,50; 0,00] 0,4161	-4,60 [-24,16; 14,96] -0,07 [-0,37; 0,23] 0,00 [0,00; 0,00] 0,9952
QOLCE – Wohlbefinden											
Depression [Studie 4, Teil 1, mITT]	76	68,75 (25,0; 100,0)	75,00 (8,3; 100,0)	66	67,71 (33,3; 100,0)	66,67 (8,3; 100,0)	68	75,00 (16,7; 93,8)	68,75 (16,7; 100,0)	2,02 [-16,82; 20,86] 0,03 [-0,26; 0,33] 1,04 [-4,17; 6,25] 0,7252	-12,70 [-32,25; 6,85] -0,19 [-0,49; 0,10] -3,13 [-8,33; 2,08] 0,3678

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

Endpunkt [Studie, Analyse- population]	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) (N = 89)			Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) (N = 87)			Placebo (N = 87)			Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo
	N	Median BL (Min; Max)	Median EOS (Min; Max)	N	Median BL (Min; Max)	Median EOS (Min; Max)	N	Media n BL (Min; Max)	Median EOS (Min; Max)	LS-MWD [95 %-KI] Hedges' g [95 %-KI] Hodges-Lehm. [95 %-KI] p-Wert	LS-MWD [95 %-KI] Hedges' g [95 %-KI] Hodges-Lehm. [95 %- KI] p-Wert
Angst [Studie 4, Teil 1, mITT]	74	72,92 (25,0; 100,0)	75,00 (25,0; 100,0)	65	66,67 (25,0; 100,0)	75,00 (25,0; 100,0)	66	70,83 (0,0; 95,8)	72,92 (25,0; 100,0)	1,52 [-16,22; 19,26] 0,03 [-0,27; 0,32] -0,42 [-5,00; 4,17] 0,9900	2,79 [-15,56; 21,14] 0,05 [-0,25; 0,34] 1,88 [-4,17; 7,92] 0,5254
QOLCE – Kognition											
Aufmerksamkeit [Studie 4, Teil 1, mITT]	64	25,00 (0,0; 80,0)	27,50 (0,0; 100,0)	64	18,75 (0,0; 100,0)	27,50 (0,0; 100,0)	65	25,00 (0,0; 100,0)	31,25 (0,0; 100,0)	5,37 [-12,53; 23,27] 0,09 [-0,21; 0,38] 2,92 [-2,50; 8,33] 0,3721	0,95 [-17,09; 19,00] 0,02 [-0,28; 0,31] 2,71 [-3,33; 8,75] 0,4187
QOLCE – Soziale Aktivitäten											
Soziale Interaktionen [Studie 4, Teil 1, mITT]	66	50,00 (0,0; 100,0)	25,00 (0,0; 100,0)		NB	NB	63	33,33 (0,0; 100,0)	41,67 (0,0; 100,0)	-16,22 [-33,69; 1,25] -0,28 [-0,57; 0,02] -12,50 [-25,00; 0,00] 0,0204	
Soziale Aktivität [Studie 4, Teil 1, mITT]	82	25,00 (0,0; 100,0)	16,67 (0,0; 100,0)	78	8,33 (0,0; 100,0)	16,67 (0,0; 100,0)	79	16,67 (0,0; 100,0)	25,00 (0,0; 100,0)	-7,52 [-27,19; 12,15] -0,11 [-0,41; 0,18] -8,33 [-16,67; 0,00] 0,2455	-4,90 [-24,82; 15,02] -0,07 [-0,37; 0,22] 0,00 [-8,33; 8,33] 0,9774
QOLCE – Verhalten											
Verhalten [Studie 4, Teil 1, mITT]	75	53,57 (0,0; 97,2)	53,33 (0,0; 100,0)	68	50,00 (0,0; 78,6)	52,10 (16,7; 80,0)	70	53,59 (0,0; 83,3)	52,50 (0,0; 100,0)	-8,87 [-27,88; 10,15] -0,14 [-0,43; 0,16] -1,98 [-6,46; 2,50] 0,3499	-7,41 [-26,98; 12,16] -0,11 [-0,41; 0,18] -0,22 [-4,49; 4,05] 0,8566

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

Endpunkt [Studie, Analyse- population]	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) (N = 89)			Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) (N = 87)			Placebo (N = 87)			Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo
	N	Median BL (Min; Max)	Median EOS (Min; Max)	N	Median BL (Min; Max)	Median EOS (Min; Max)	N	Media n BL (Min; Max)	Median EOS (Min; Max)	LS-MWD [95 %-KI] Hedges' g [95 %-KI] Hodges-Lehm. [95 %-KI] p-Wert	LS-MWD [95 %-KI] Hedges' g [95 %-KI] Hodges-Lehm. [95 %- KI] p-Wert
QOLCE – Allgemeine Gesundheit											
Allgemeine Gesundheit [Studie 4, Teil 1, mITT]	81	25,00 (0,0; 100,0)	25,00 (0,0; 100,0)	78	25,00 (0,0; 100,0)	25,00 (0,0; 100,0)	80	25,00 (0,0; 100,0)	25,00 (0,0; 100,0)	-2,98 [-20,28; 14,31] -0,05 [-0,35; 0,24] 0,00 [0,00; 0,00] 0,7620	5,39 [-12,09; 22,87] 0,09 [-0,21; 0,39] 0,00 [0,00; 0,00] 0,4157
QOLCE – Lebensqualität											
Lebensqualität Item [Studie 4, Teil 1, mITT]	81	50,00 (0,0; 100,0)	50,00 (0,0; 100,0)	77	25,00 (0,0; 100,0)	25,00 (0,0; 100,0)	80	25,00 (0,0; 100,0)	25,00 (0,0; 100,0)	3,71 [-14,22; 21,64] 0,06 [-0,23; 0,36] 0,00 [0,00; 0,00] 0,6844	9,32 [-8,81; 27,44] 0,15 [-0,14; 0,45] 12,50 [0,00; 25,00] 0,1509
Lebensqualität gesamt [Studie 4, Teil 1, mITT]	82	42,97 (11,4; 77,0)	44,29 (9,3; 84,0)	79	35,94 (14,4; 72,6)	38,00 (12,8; 87,5)	80	40,76 (5,0; 68,9)	42,53 (11,1; 75,3)	-1,94 [-22,70; 18,82] -0,03 [-0,32; 0,27] -0,76 [-4,38; 2,86] 0,6650	0,80 [-20,29; 21,90] 0,01 [-0,29; 0,31] 1,47 [-2,40; 5,34] 0,5060
Hinweise: Die Ergebnisse werden nur angegeben, wenn die Rücklaufquoten in beiden Fenfluramin-Gruppen ≥ 70 % waren. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: Tabellen 1.3.1.1, 1.3.1.2, (27)											

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

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Responderanalyse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit mindestens 15 % Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Epilepsie im Kindesalter mittels Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE)“, Studie 4, Teil 1

Endpunkt [Studie, Analyse- population]	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) (N = 89)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) (N = 87)	Placebo (N = 87)	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo				Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert
QOLCE – Gesamtscore											
Gesamtscore [Studie 4, Teil 1, mITT]	24 (29,6)	33 (42,9)	23 (28,8)	1,30 [0,62; 2,71]	0,03 [-0,13; 0,19]	1,17 [0,75; 1,81]	0,7027	1,76 [0,88; 3,52]	0,11 [-0,04; 0,27]	1,40 [0,92; 2,12]	0,1478
QOLCE – Körperliche Aktivität											
Körperliche Einschränkungen [Studie 4, Teil 1, mITT]	6 (7,5)	8 (10,7)	10 (12,8)	0,55 [0,19; 1,62]	-0,04 [-0,19; 0,11]	0,59 [0,23; 1,52]	0,2717	0,83 [0,30; 2,26]	-0,02 [-0,13; 0,08]	0,85 [0,36; 2,03]	0,7178
Energie/ Fatigue [Studie 4, Teil 1, mITT]	12 (15,4)	13 (18,3)	9 (11,7)	1,71 [0,64; 4,56]	0,05 [-0,10; 0,20]	1,41 [0,65; 3,06]	0,3776	1,73 [0,66; 4,57]	0,05 [-0,11; 0,21]	NB	NB
QOLCE – Wohlbefinden											
Depression [Studie 4, Teil 1, mITT]	16 (21,1)	6 (9,1)	6 (8,8)	2,89 [0,97; 8,60]	0,09 [-0,07; 0,24]	NB	NB	1,13 [0,33; 3,82]	-0,01 [-0,15; 0,12]	NB	NB
Angst [Studie 4, Teil 1, mITT]	17 (23,0)	15 (23,1)	12 (18,2)	1,67 [0,62; 4,52]	NB	NB	NB	1,17 [0,45; 3,06]	0,03 [-0,15; 0,21]	NB	NB

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

Endpunkt [Studie, Analyse- population]	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) (N = 89)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) (N = 87)	Placebo (N = 87)	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo				Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert
QOLCE – Kognition											
Aufmerksamkeit [Studie 4, Teil 1, mITT]	16 (25,0)	19 (29,7)	15 (23,1)	0,97 [0,41; 2,32]	NB	0,93 [0,53; 1,64]	0,8027	1,05 [0,45; 2,48]	NB	1,02 [0,59; 1,76]	0,9431
QOLCE – Soziale Aktivitäten											
Soziale Aktivität [Studie 4, Teil 1, mITT]	26 (31,7)	22 (28,2)	22 (27,8)	1,28 [0,64; 2,54]	0,05 [-0,09; 0,19]	1,19 [0,74; 1,92]	0,4676	0,97 [0,48; 1,98]	-0,01 [-0,17; 0,14]	1,02 [0,62; 1,66]	0,9512
QOLCE – Verhalten											
Verhalten [Studie 4, Teil 1, mITT]	13 (17,3)	9 (13,2)	10 (14,3)	1,52 [0,58; 4,01]	NB	NB	NB	0,88 [0,29; 2,65]	NB	NB	NB
QOLCE – Allgemeine Gesundheit											
Allgemeine Gesundheit [Studie 4, Teil 1, mITT]	23 (28,4)	25 (32,1)	25 (31,3)	0,84 [0,41; 1,75]	-0,01 [-0,17; 0,15]	0,90 [0,59; 1,39]	0,6397	0,98 [0,49; 1,98]	0,01 [-0,14; 0,15]	0,94 [0,61; 1,46]	0,7955
QOLCE – Lebensqualität											

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

Endpunkt [Studie, Analyse- population]	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) (N = 89)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) (N = 87)	Placebo (N = 87)	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo				Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert
Lebensqualität Item [Studie 4, Teil 1, mITT]	24 (29,6)	33 (42,9)	23 (28,8)	1,30 [0,62; 2,71]	0,03 [-0,13; 0,19]	1,17 [0,75; 1,81]	0,4932	1,76 [0,88; 3,52]	0,11 [-0,04; 0,27]	1,40 [0,92; 2,12]	0,1135
Lebensqualität gesamt [Studie 4, Teil 1, mITT]	11 (13,4)	16 (20,3)	10 (12,5)	1,28 [0,49; 3,37]	0,03 [-0,14; 0,20]	NB	NB	1,69 [0,70; 4,08]	0,08 [-0,06; 0,23]	NB	NB

Hinweise: Ein OR > 1, ein RR > 1 und eine ARR > 0 weisen auf einen Vorteil von Fenfluramin hin. Die Ergebnisse werden nur angegeben, wenn die Rücklaufquote ≥ 70 % ist.

NB: Nicht berechenbar, da das Modell nicht konvergiert

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quellen: Tabellen 1.3.1.3, 1.3.1.4, (27)

Zusammenfassende Aussagen zum Zusatznutzen in der Kategorie Lebensqualität

Von den Endpunkten der Kategorie Lebensqualität lassen sich in Studie 4, Teil 1 keine differenzierenden Aussagen zum Zusatznutzen ableiten.

4.4.2.6.4 Studienendpunkte/-parameter und Ergebnisse in der Kategorie Verträglichkeit

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

4.4.2.6.4.1 Mortalität

Jeder im Studienverlauf aufgetretene Todesfall war unter Angabe des Studientags und der Todesursache sowie der Einschätzung der Prüfarztin bzw. des Prüfarztes zu dokumentieren, ob der Todesfall mit der Studienmedikation assoziiert war. Die Patientenrelevanz der Gesamtmortalität ergibt sich unmittelbar aus dem 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerFO des G-BA (11). In der pivotalen Studie Studie 4, Teil 1 wurde an Studientag 87 ein Todesfall beobachtet. Dieser trat bei einer Patientin bzw. einem Patienten in der Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag-Gruppe auf und war auf plötzlichen unerwarteten Tod bei Epilepsie (Sudden Unexpected Death in Epilepsy, SUDEP) zurückzuführen. Er wurde von der Studienärztin bzw. vom Studienarzt als nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend eingestuft, sondern auf die Epilepsie zurückgeführt (19).

4.4.2.6.4.2 Unerwünschte Ereignisse (UE), Schwerwiegende UE (SUE), Studienabbrüche wegen UE, Todesfälle und UE von besonderem Interesse (AESI)

Wesentliche Bestandteile der Verträglichkeitsanalyse waren die Beobachtung und Dokumentation der Art und Häufigkeit von UE, schwerwiegenden UE (SUE), Studienabbrüche wegen UE, Todesfälle und UE von besonderem Interesse (AESI). Die Patientenrelevanz unerwünschter Ereignisse ergibt sich unmittelbar aus dem 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerFO des G-BA (11). In Tabelle 4-75 wird die Operationalisierung dieser Endpunkte beschrieben. In Tabelle 4-76 wird das Verzerrungspotenzial bewertet und in Tabelle 4-77 die Gesamtraten zusammengefasst. Ab Tabelle 4-78 finden sich die detaillierten Ergebnisse.

Tabelle 4-75: Operationalisierung der Verträglichkeitsparameter „Unerwünschte Ereignisse (UE)“, „Schwerwiegende UE (SUE)“, „Therapieabbrüche wegen UE“, „Studienabbrüche wegen UE“, „Todesfälle“, „UE differenziert nach Schweregrad“ und „UE von besonderem Interesse (AESI)“

Studie	Operationalisierung
Studie 4, Teil 1	<p>Patientenrelevanz und klinische Relevanz</p> <p>Die Patientenrelevanz unerwünschter Ereignisse ergibt sich unmittelbar aus dem 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerFO des G-BA (11).</p> <p>Erhebung</p> <p>Der Beobachtungszeitraum für unerwünschte Ereignisse erstreckte sich von Visite 1 bis Visite 13. Alle Ereignisse wurden bei jeder Visite abgefragt und im eCRF dokumentiert.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Umgang mit fehlenden Daten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fehlende Datumsangaben zu unerwünschten Ereignissen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Der Ausdruck „Fehlendes Datum“ bedeutete, dass Datumsangaben komplett fehlen oder unvollständig waren. ○ Konservativ wurden UE mit fehlenden Einträgen zu „behandlungsbezogen (ja/nein)“ als behandlungsbezogene UE analysiert. <p>Eine detaillierte Beschreibung zur Imputation findet sich in Anhang 4-E.</p> <p>Dokumentation</p> <p>Die Dokumentation von UE, SUE, Studienabbrüchen wegen UE und AESI erfolgte gemäß des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 20.1) unter Verwendung der Systemorganklasse [SOC] und des Preferred Terms [PT].</p> <p><i>UE (Gesamt)</i></p> <p>Ein UE konnte jegliches nachteilige und unbeabsichtigte, temporär mit der Anwendung eines Arzneimittels oder einer Studienmedikation assoziierte Anzeichen (einschließlich eines anomalen Laborbefundes), Symptom oder Krankheit sein, unabhängig von einem möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation.</p> <p>Ein UE konnte z.B. sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschlimmerung (d. h. Zunahme der Häufigkeit oder des Schweregrads) einer bereits bestehenden Erkrankung. Eine Verschlimmerung von Anfällen wurde als UE betrachtet, wenn es eine Zunahme der Häufigkeit über die typischen Schwankungen vor der Studie hinaus oder wenn die Dauer der Anfälle in einer klinisch bedeutsamen Weise im Vergleich zum Ausgangswert verlängert oder wenn ein neuer Anfallstyp auftrat. • Ein klinisches Ereignis, das nach der Einwilligung, aber vor der Verabreichung der Studienmedikation auftritt. • Interkurrente Erkrankungen, die nach der Verabreichung der Studienmedikation begannen. <p><i>UE differenziert nach Schweregrad</i></p> <p>Der Schweregrad eines UE wurde vom Prüfarzt wie folgt klassifiziert: mild; moderat; schwer. Fehlten Angaben zum Schweregrad eines UE, wurde dieses als schwer klassifiziert.</p> <p>Ein möglicher kausaler Zusammenhang des UEs mit der Studienmedikation wurde von der Prüfarztin bzw. vom Prüfarzt wie folgt klassifiziert: kein Zusammenhang, im Zusammenhang. Ein UE stand mit der Studienmedikation in kausalem Zusammenhang, wenn es in zeitlich angemessenem Abstand nach der Verabreichung der Studienmedikation auftrat und nicht auf eine andere, zeitgleiche Erkrankung oder sonstige Medikationen zurückgeführt werden konnte.</p> <p>Die Dokumentation der UE erfolgte ab dem Zeitpunkt der Einverständniserklärung bis 15 Tage nach der letzten Gabe der Medikation oder letzten Visite bei jeder klinischen Bewertung und musste von der Prüfarztin bzw. vom Prüfarzt auf der entsprechenden Seite des eCRF bevorzugt als Diagnose und als Auflistung von Symptomen dokumentiert werden. Die Prüfarztin bzw. der Prüfarzt musste den Verlauf einer UE bis zur Auflösung oder Stabilisierung verfolgen, auch über das Studienende hinaus. Wenn während der Studienlaufzeit eine bereits bestehende Erkrankung, die zu Studienbeginn nicht dokumentiert wurde, festgestellt wurde, sollte diese retrospektiv im Abschnitt „Krankengeschichte“ des eCRF erfasst werden.</p> <p><i>SUE</i></p> <p>Als SUE wurde jedes UE gewertet, welches mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tödlich, • lebensbedrohlich, • einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erfordernd, • zu andauernder oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit führend,

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend, • medizinisch signifikant oder eine Intervention erforderlich, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern. <p>Details zur Klassifikation und Dokumentation des Status epilepticus als UE oder SUE finden sich in Kapitel 4.4.2.6.2.2.</p> <p>Die Dokumentation der SUE folgte den Vorgaben des ICH Topic E2A (Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting [1994]) (32). Alle SUE, die während der Studie auftraten (beginnend mit Unterzeichnung der Einverständniserklärung), egal ob ein kausaler Bezug zur Prüfsubstanz bestand oder nicht, mussten unverzüglich per Fax oder E-Mail innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden des Ereignisses durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt an den Sponsor oder den Medizinischen Monitor gemeldet werden.</p> <p>Für das unverzügliche Berichten waren mindestens die folgenden Informationen anzugeben:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Identifizierbare Patientin bzw. Patient 2. Vermutetes Medikament 3. Beschreibung des Ereignisses 4. Identifizierbare Berichtsquelle. <p>Zusätzlich musste die Prüffärztin bzw. der Prüfarzt folgende Aufgaben erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bericht aller SUE an das relevante IRB/IEC (Institutionelle Prüfungskommission/ Unabhängige Ethikkommission) innerhalb des vereinbarten Zeitrahmens 2. Einreichen von Folgeberichten bis zum Auflösen oder Stabilisieren des SUE an den Sponsor und den Medizinischen Monitor 3. Sicherstellen der korrekten Dokumentation im eCRF. <p>Jegliches SUE, das 15 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder der letzten Visite auftrat, musste unverzüglich per Fax oder E-Mail innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden des Ereignisses durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt an den Sponsor und den Medizinischen Monitor gemeldet werden.</p> <p>Folgende Ereignisse mussten dem medizinischen Monitor innerhalb von 72 Stunden berichtet werden, auch wenn es kein SUE waren:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hypersensitive Reaktionen 2. Pulmonale Hypertonie 3. Kardiale Symptome, die einen Eingriff erforderten, oder Herzklappenerkrankung außerhalb der studienbezogenen Überwachung. <p><i>UE, die zum Therapieabbruch führten</i></p> <p>UE, aufgrund derer eine Patientin bzw. ein Patient frühzeitig die Behandlung abbrach</p> <p><i>UE, die zum Studienabbruch führten</i></p> <p>UE, die zum Studienabbruch führten, sind UE aufgrund derer eine Patientin bzw. ein Patient nicht weiter an der Studie teilnahm.</p> <p><i>UE von besonderem Interesse (AESI)</i></p> <p>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) wurden in Übereinstimmung mit ICH E2F (33) definiert. Sie wurden pro Behandlungsgruppe und für jede individuelle Patientin bzw. jeden individuellen Patienten nach Systemorganklasse [SOC] und Preferred Term [PT] dokumentiert sowie nach Schweregrad (nicht schwer, schwer, schwerwiegend). Sie stammten aus den SOC Endokrine/Stoffwechsel-Erkrankungen (erhöhter Prolaktinspiegel ≥ 2 x über der oberen Grenze des Normalen (ULN)); Hypoglykämie (Referenzbereich $< 3,0$ mmol/l oder 54 mg/dl, abhängig davon, ob dieses Niveau mit Symptomen verbunden ist oder nicht) und neuropsychiatrische Erkrankungen (Selbstmordgedanken, -vorstellungen oder -gesten).</p> <p>Zusätzlich wurden alle ECHO-Befunde von einem zentralen Auswertenden und, falls erforderlich, in Absprache mit dem ICAB (Internationales Kardiologie-Advisory Board) bewertet. Befunde im Zusammenhang mit pulmonaler Hypertonie oder Herzklappenerkrankung an einer der vier Klappen (Aorten-, Mitralf-, Pulmonal-,</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Triskuspidalklappen) wurden der Prüferärztin bzw. dem Prüferarzt als abwesend, minimal, mild, moderat oder schwer mitgeteilt. Hatte der Schweregrad des ECHO-Ergebnisses seit der letzten Auswertung zugenommen, wurden zusätzliche Überwachungsmaßnahmen ergriffen.</p> <p><u>Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - UE (Gesamt) - SUE - UE, die zum Therapieabbruch führten - UE, die zum Studienabbruch führten - UE differenziert nach Schweregrad (mild, moderat, schwer) - UE, die zum Tod führten - UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm - UE bei ≥ 10 Patienten und mit ≥ 1 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm - SUE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm - Schwere UE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm - UE, die zum Studienabbruch führten (Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene werden deskriptiv dargestellt) - UE von besonderem Interesse (AESI)

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zur Verträglichkeit, Studie 4, Teil 1

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 4, Teil 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Für alle Endpunkte lag in Studie 4, Teil 1 eine Verblindung der Endpunkterheber vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse (UE)“, „Schwerwiegende UE (SUE)“, „Therapie- und Studienabbrüche wegen UE“, „Todesfälle“, „UE differenziert nach Schweregrad“ und „UE von besonderem Interesse (AESI)“ als niedrig eingeschätzt (Tabelle 4-76).

Ergebnisse

In Tabelle 4-77 finden sich die Gesamtraten für die Verträglichkeitsparameter. In Studie 4, Teil 1 wurde ein statistisch signifikanter Nachteil von 0,7 mg/kg Tag Fenfluramin gegenüber Placebo in Bezug auf moderate UE bis Studienende gesehen (RR = 1,82, 95 %-KI [1,07; 3,10], $p = 0,0278$). Nach Maßgabe der inferenzstatistischen Schwellenwerte für nicht schwere

Symptome (IQWiG 6.1 2022) ist die ermittelte Effektstärke für die Ausmaßkategorie „gering“ nicht groß genug (inverses 95 %-KI [0,32; 0,93], $0,93 > 0,90$) und daher nicht als klinisch relevant anzusehen. Alle anderen aggregierten Verträglichkeitsendpunkte zeigten weder statistisch signifikante Nachteile noch Vorteile von Fenfluramin gegenüber Placebo (Tabelle 4-77).

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

Tabelle 4-77: Gesamtraten für die Verträglichkeitsparameter, Studie 4, Teil 1

Endpunkt [Studie, Analyse- population]	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) (N = 89)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) (N = 87)	Placebo (N = 87)	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo				Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %- KI]	ARR [95 %- KI]	RR [95 %- KI]	p-Wert	OR [95 %- KI]	ARR [95 %- KI]	RR [95 %- KI]	p-Wert
UE [Studie 4, Teil 1, SP]	70 (78,7)	78 (89,7)	70 (80,5)	0,89 [0,43; 1,86]	-0,02 [-0,14; 0,10]	0,98 [0,84; 1,13]	0,7531	2,10 [0,88; 5,01]	0,09 [-0,01; 0,20]	1,11 [0,98; 1,26]	0,0961
SUE [Studie 4, Teil 1, SP]	4 (4,5)	10 (11,5)	4 (4,6)	0,99 [0,24; 4,13]	0,00 [-0,05; 0,05]	0,99 [0,26; 3,79]	0,9878	2,89 [0,85; 9,79]	0,04 [-0,03; 0,12]	2,59 [0,86; 7,81]	0,0911
Therapieabbruch wegen UE [Studie 4, Teil 1, SP]	4 (4,5)	6 (6,9)	0 (0)	NB	0,07 (-0,15, 0,28)	NB	NB	NB	0,08 (-0,14, 0,30)	NB	NB
Studienabbruch wegen UE [Studie 4, Teil 1, SP]	4 (4,5)	6 (6,9)	1 (1,1)	4,08 [0,45; 37,31]	0,04 [-0,05; 0,12]	3,91 [0,45; 34,28]	0,2178	6,35 [0,75; 53,92]	0,06 [-0,04; 0,16]	5,99 [0,74; 48,72]	0,0941
Todesfälle [Studie 4, Teil 1, SP]	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)	NB	NA	NB	NB	NB	0,02 [-0,22; 0,26]	NB	NB
UE differenziert nach Schweregrad (mild, moderat, schwer) bis Studienende											
Mild	47 (52,8)	46 (52,9)	53 (60,9)	0,71 [0,39; 1,30]	-0,08 [-0,23; 0,06]	0,86 [0,67; 1,11]	0,2538	0,72 [0,39; 1,31]	-0,08 [-0,23; 0,06]	0,86 [0,66; 1,12]	0,2569

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

Endpunkt [Studie, Analyse- population]	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) (N = 89)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) (N = 87)	Placebo (N = 87)	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo				Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %- KI]	ARR [95 %- KI]	RR [95 %- KI]	p-Wert	OR [95 %- KI]	ARR [95 %- KI]	RR [95 %- KI]	p-Wert
Moderat	22 (24,7)	29 (33,3)	16 (18,4)	1,46 [0,71; 3,02]	0,06 [-0,06; 0,19]	1,34 [0,76; 2,38]	0,3112	2,21 [1,10; 4,47]	0,15 [0,02; 0,28]	1,82 [1,07; 3,10]	0,0278
Schwer	1 (1,1)	3 (3,4)	1 (1,1)	1,00 [0,06; 16,53]	0,00 [-0,12; 0,12]	1,00 [0,06; 15,47]	> ,9999	3,32 [0,33; 33,37]	0,02 [-0,11; 0,15]	3,15 [0,34; 29,04]	0,3114

Hinweise: Ein OR > 1, ein RR > 1 und eine ARR > 0 weisen auf einen Vorteil von Fenfluramin hin.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 1.4.4.1, (27)

In Tabelle 4-78 finden sich die Ergebnisse für UE mit $\geq 10\%$ Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm nach Organsystemen und Einzelereignissen. Patientinnen und Patienten aller drei Behandlungsgruppen waren am häufigsten von UE betroffen, die sich der SOC "Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts" und der SOC "Infektionen und parasitäre Erkrankungen" zuordnen ließen. In der 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin-Gruppe traten statistisch signifikant häufiger UE aus der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ als in der Placebo-Gruppe auf (RR = 1,63 (95 %-KI [1,05; 2,53], $p = 0,0279$) (Tabelle 4-78). Da es sich nicht um schwere oder schwerwiegende Symptome handelte, kann hier kein bewertungsrelevanter Schaden abgeleitet werden.

„Verminderter Appetit“ war ein aufgrund des Wirkmechanismus erwartetes UE, das auch in den Studien zum Dravet-Syndrom zu Therapiebeginn bei einigen Patientinnen und Patienten beobachtet wurde und das in der Regel transient war (34–37). Das UE wurde während der Studie prospektiv überwacht. Es wurde in der 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin-Gruppe statistisch signifikant häufiger beobachtet als in der Placebo-Gruppe, wobei für den PT „Verminderter Appetit“ als auch für die SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ dieselben relativen Risiken und p-Werte ermittelt wurden (RR = 2,46 (95 %-KI [1,40; 4,32], $p = 0,0017$). Gegen eine Berücksichtigung bei der Bemessung des Zusatznutzens spricht, dass wie im Bericht zur Studie 4, Teil 1 beschrieben, ein Gewichtsverlust bei Patientinnen und Patienten mehrheitlich weder mit UE-Berichten zu Gewichtsverlusten noch mit berechneten Gewichtsveränderungen assoziiert waren. Außerdem war das Auftreten des verminderten Appetits dosisabhängig, mit einer höheren Inzidenz bei 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin (19). Zudem können auch andere AED wie Topiramaten den Appetit vermindern und mit einer Gewichtsabnahme einhergehen, so dass die Effekte von Fenfluramin additiv sein können (38). 12 Patientinnen und Patienten in der Placebo-Gruppe, 15 Patientinnen und Patienten in der 0,2 mg/kg/Tag-Gruppe und 8 Patientinnen und Patienten in der 0,7 mg/kg/Tag-Gruppe erhielten Topiramaten (Tabelle 4-78) (19).

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

Tabelle 4-78: UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA), Studie 4, Teil 1

Endpunkt SOC PT	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) (N = 89)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) (N = 87)	Placebo (N = 87)	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo				Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %- KI]	ARR [95 %- KI]	RR [95 %- KI]	p-Wert	OR [95 %- KI]	ARR [95 %- KI]	RR [95 %- KI]	p-Wert
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	31 (34,8)	33 (37,9)	22 (25,3)	1,59 [0,83; 3,05]	0,09 [-0,04; 0,23]	1,39 [0,88; 2,19]	0,1607	1,81 [0,94; 3,46]	0,13 [-0,01; 0,26]	1,50 [0,96; 2,35]	0,0775
Diarrhoe	10 (11,2)	11 (12,6)	4 (4,6)	2,65 [0,80; 8,80]	0,06 [-0,02; 0,14]	2,46 [0,80; 7,54]	0,1148	3,00 [0,92; 9,83]	0,08 [0,00; 0,16]	2,75 [0,91; 8,31]	0,0728
Erbrechen	12 (13,5)	9 (10,3)	5 (5,7)	2,64 [0,88; 7,94]	0,06 [-0,03; 0,14]	2,40 [0,89; 6,46]	0,0831	1,89 [0,60; 5,88]	0,05 [-0,04; 0,13]	1,80 [0,63; 5,15]	0,2738
Allgemeine Erkrankungen und Beschwer- den am Verab- reichungsort	23 (25,8)	28 (32,2)	27 (31,0)	0,78 [0,40; 1,50]	-0,06 [-0,19; 0,08]	0,85 [0,53; 1,35]	0,4855	1,05 [0,56; 2,00]	0,01 [-0,13; 0,15]	1,04 [0,67; 1,61]	0,8699
Ermüdung	8 (9,0)	16 (18,4)	11 (12,6)	0,68 [0,26; 1,78]	-0,03 [-0,13; 0,06]	0,71 [0,30; 1,67]	0,4285	1,54 [0,67; 3,57]	0,05 [-0,05; 0,16]	1,44 [0,71; 2,91]	0,3086
Fieber	11 (12,4)	9 (10,3)	11 (12,6)	0,99 [0,40; 2,47]	-0,04 [-0,12; 0,04]	1,04 [0,48; 2,22]	0,9267	0,81 [0,31; 2,08]	-0,02 [-0,11; 0,07]	0,84 [0,37; 1,90]	0,6685

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

Endpunkt SOC PT	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) (N = 89)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) (N = 87)	Placebo (N = 87)	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo				Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %- KI]	ARR [95 %- KI]	RR [95 %- KI]	p-Wert	OR [95 %- KI]	ARR [95 %- KI]	RR [95 %- KI]	p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	27 (30,3)	36 (41,4)	22 (25,3)	1,30 [0,67; 2,53]	0,05 [-0,08; 0,18]	1,20 [0,75; 1,93]	0,4508	2,12 [1,11; 4,06]	0,16 [0,03; 0,30]	1,63 [1,05; 2,53]	0,0279
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (11,2)	17 (19,5)	10 (11,5)	0,98 [0,39; 2,50]	0,04 [-0,06; 0,14]	0,95 [0,42; 2,16]	0,8965	1,93 [0,82; 4,53]	0,12 [0,02; 0,21]	1,65 [0,81; 3,39]	0,1692
Untersuchungen	10 (11,2)	16 (18,4)	16 (18,4)	0,56 [0,24; 1,31]	-0,07 [-0,17; 0,03]	0,61 [0,29; 1,26]	0,1805	0,99 [0,46; 2,14]	0,00 [-0,11; 0,12]	0,99 [0,53; 1,85]	0,9726
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	20 (22,5)	32 (36,8)	13 (14,9)	1,65 [0,76; 3,57]	0,07 [-0,04; 0,19]	1,50 [0,80; 2,81]	0,2107	3,39 [1,61; 7,16]	0,20 [0,07; 0,32]	2,46 [1,40; 4,32]	0,0017
Verminderter Appetit	18 (20,2)	32 (36,8)	13 (14,9)	1,44 [0,66; 3,16]	0,05 [-0,06; 0,16]	1,35 [0,71; 2,57]	0,3670	3,39 [1,61; 7,16]	0,20 [0,07; 0,32]	2,46 [1,40; 4,32]	0,0017
Erkrankungen des Nervensystems	31 (34,8)	32 (36,8)	29 (33,3)	1,07 [0,57; 2,00]	0,02 [-0,12; 0,16]	1,04 [0,69; 1,58]	0,8341	1,18 [0,63; 2,20]	0,03 [-0,11; 0,17]	1,12 [0,75; 1,68]	0,5736
Anfall	11 (12,4)	5 (5,7)	6 (6,9)	1,91 [0,67; 5,42]	0,05 [-0,03; 0,14]	1,80 [0,70; 4,65]	0,2256	0,83 [0,24; 2,83]	-0,01 [-0,08; 0,06]	0,84 [0,27; 2,65]	0,7676

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

Endpunkt SOC PT	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) (N = 89)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) (N = 87)	Placebo (N = 87)	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo				Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %- KI]	ARR [95 %- KI]	RR [95 %- KI]	p-Wert	OR [95 %- KI]	ARR [95 %- KI]	RR [95 %- KI]	p-Wert
Somnolenz	10 (11,2)	15 (17,2)	10 (11,5)	0,98 [0,38; 2,48]	0,00 [-0,10; 0,09]	0,98 [0,43; 2,23]	0,9546	1,61 [0,68; 3,80]	0,06 [-0,05; 0,16]	1,50 [0,71; 3,15]	0,285
Psychiatrische Erkrankungen	18 (20,2)	18 (20,7)	18 (20,7)	0,97 [0,47; 2,02]	0,00 [-0,12; 0,12]	0,98 [0,55; 1,75]	0,9354	1,00 [0,48; 2,09]	0,00 [-0,12; 0,12]	1,00 [0,56; 1,79]	>,9999
Reizbarkeit	9 (10,1)	4 (4,6)	5 (5,7)	1,84 [0,59; 5,74]	0,04 [-0,04; 0,12]	1,75 [0,61; 5,03]	0,2950	0,80 [0,21; 3,08]	-0,02 [-0,08; 0,05]	0,81 [0,23; 2,92]	0,7492
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	8 (9,0)	13 (14,9)	11 (12,6)	0,68 [0,26; 1,80]	-0,04 [-0,13; 0,05]	0,72 [0,30; 1,69]	0,4482	1,22 [0,51; 2,89]	0,02 [-0,08; 0,13]	1,18 [0,56; 2,50]	0,6576

Hinweise: Ein OR < 1, ein RR < 1 und eine ARR < 0 weisen auf einen Vorteil von Fenfluramin hin.

Wenn mindestens 10 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm einer SOC zugeordnet werden können, aber kein einziger PT in der SOC ≥ 10 % der Patienten hat, wird lediglich die SOC, aber kein PT angegeben.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 1.4.5.1, (27)

Die Ergebnisse zu UE mit ≥ 10 Patienten und mit ≥ 1 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm (Tabelle 1.4.5.4, (27)) sind identisch zu den Ergebnissen der UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm in Tabelle 4-78. Deswegen wurde an dieser Stelle auf eine Darstellung verzichtet.

Es traten keine schweren oder schwerwiegenden UE (SUE) bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auf (19). Deswegen wurde an dieser Stelle auf eine Darstellung verzichtet.

In Tabelle 4-79 finden sich die Gründe für die Studienabbrüche. In Studie 4, Teil 1 brach jeweils eine Patientin bzw. ein Patient in der Placebo-Gruppe wegen „Veränderung der Anfallssituation“ die Studie ab. In der 0,2 mg/kg/Tag-Gruppe brachen 6 Patientinnen und Patienten die Studie ab, davon drei wegen PT „Anfall“. In der 0,7 mg/kg/Tag-Gruppe brachen 7 Patientinnen und Patienten die Studie ab, davon drei wegen des PT „Somnolenz“ und eine Patientin bzw. ein Patient wegen des PT „Pleurothotonus“.

Tabelle 4-79: Gründe für Studienabbrüche auf SOC/PT-Ebene in Studie 4, Teil 1

Endpunkt SOC PT	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) (N = 89)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) (N = 87)	Placebo (N = 87)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (1,1)	0 (0)	0 (0)
Erbrechen	1 (1,1)	0 (0)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)
Pneumonie	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (1,1)	0 (0)	0 (0)
Verminderter Appetit	1 (1,1)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (3,4)	4 (4,6)	1 (1,1)
Veränderung der Anfallssituation	0 (0)	0 (0)	1 (1,1)
Pleurothotonus	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)
Anfall	3 (3,4)	0 (0)	0 (0)
Somnolenz	0 (0)	3 (3,4)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (1,1)	1 (1,1)	0 (0)
Aggression	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)

Endpunkt SOC PT	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) (N = 89)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) (N = 87)	Placebo (N = 87)
Agitiertheit	1 (1,1)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)
Lungenerkrankung	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)
Hinweise: UE wurden unter Verwendung der MedDRA Version 20.1 nach SOC und PT kodiert. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 1.4.7.1, (27)			

In Tabelle 4-80 finden sich die Ergebnisse zu AESI nach Organsystemen und Einzelereignissen. Das AESI „erhöhte Prolaktinspiegel im Blut“ trat bei 2 Patientinnen und Patienten und das AESI „Hyperprolaktinämie“ bei einer Patientin bzw. einem Patienten jeweils in der 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin-Gruppe auf. Das AESI „Hypoglykämie“ trat bei einer Patientin bzw. einem Patienten in der Placebo-Gruppe auf. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der AESI in den drei Behandlungsarmen. Das AESI „Suizidalität“ trat nicht auf.

Alle AESI waren nicht schwer (Tabelle 1.4.6.2, (27)). Deswegen wurde an dieser Stelle auf eine Darstellung nach Schweregrad verzichtet.

Insgesamt wurde die Therapie mit Fenfluramin gut vertragen und es traten keine neuen oder unerwarteten Signale auf. Aus der Gesamtschau der Verträglichkeitsaspekte lassen sich keine differenzierenden Aussagen zum Zusatznutzen ableiten.

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

Tabelle 4-80: UE von besonderem Interesse (AESI) nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA)“

Endpunkt SOC PT	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) (N = 89)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) (N = 87)	Placebo (N = 87)	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo				Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %- KI]	ARR [95 %- KI]	RR [95 %- KI]	P- Wert	OR [95 %- KI]	ARR [95 %- KI]	RR [95 %- KI]	P- Wert
Endokrine Erkrankung											
Erhöhte Prolaktinspiegel im Blut	0 (0)	2 (2,3)	0 (0)	NB	NA	NB	NB	NB	0,03 [-0,21; 0,27]	NB	NB
Untersuchungen											
Hyperprolaktinämie	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)	NB	NA	NB	NB	NB	0,02 [-0,22; 0,26]	NB	NB
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen											
Hypoglykämie	0 (0)	0 (0)	1 (1,1)	NB	-0,02 [-0,26; 0,22]	NB	NB	NB	-0,02 [-0,27; 0,23]	NB	NB

Hinweise: Ein OR < 1, ein RR < 1 und eine ARR < 0 weisen auf einen Vorteil von Fenfluramin hin.
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
 Quellen: Tabellen 1.4.6.1, 1.4.6.2, (27)

4.4.2.6.4.2.1 Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF-P/BRIEF/BRIEF-A)

In Tabelle 4-81 wird die Operationalisierung des Endpunkts „Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF-P/BRIEF/BRIEF-A)“ aus der Kategorie Verträglichkeit beschrieben. In Tabelle 4-82 wird das Verzerrungspotenzial bewertet, in Tabelle 4-83 die Rücklaufquoten gezeigt und in Tabelle 4-84 bis Tabelle 4-86 die Ergebnisse zusammengefasst.

Tabelle 4-81: Operationalisierung des Endpunkts „Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF-P/BRIEF/Brief-A)“

Studie	Operationalisierung
Studie 4, Teil 1	<p>Patientenrelevanz und klinische Relevanz</p> <p>Exekutive Funktionen sind Prozesse, die kognitive und emotionale Funktionen sowie Verhaltensfunktionen lenken und steuern. Sie sind bei der Planung von Handlungen oder schrittweisen Verfolgung von Intentionen von zentraler Bedeutung (39).</p> <p>Die EMA beschreibt in ihrer Leitlinie, dass im Rahmen pädiatrischer Studien die Auswirkungen der Testsubstanz auf kognitive Funktionen und Verhaltensänderungen in der Kategorie Verträglichkeit erfasst werden sollen. Ein bestimmtes Erhebungsinstrument wird nicht angegeben (29).</p> <p>Erhebung</p> <p>Die Erhebung dieses Verträglichkeitsendpunktes erfolgte in der Baselinephase zu Visite 3 und zum Studienende zu Visite 12 oder bei frühzeitiger Studienbeendigung.</p> <p>Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF-P/BRIEF/BRIEF-A)</p> <p>Bei dem Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF-P/BRIEF/BRIEF-A) handelt es sich um ein validiertes neuropsychologisches Testsystem zur Einschätzung von Kognition, Emotionen und Verhalten (40).</p> <p>BRIEF-P für Kinder im Alter von 2-5 Jahren besteht aus 63 von Eltern/Betreuenden zu beantwortenden Fragen, die der Abbildung von fünf Skalen dienen (Hemmen, Umstellen, emotionale Kontrolle, Arbeitsgedächtnis und Planen/Organisieren). Aus diesen werden die drei übergeordneten Indizes zu Inhibitorische Selbstkontrolle (ISCI), Flexibilität (FI) und Metakognitive Entwicklung (EMI) gebildet. Der ISCI wird aus den Antworten zu den Skalen Hemmen und emotionale Kontrolle gebildet. Der FI basiert auf den Skalen Umstellen und emotionale Kontrolle und der EMI auf den Skalen Arbeitsgedächtnis und Planen/Organisieren. Aus den Ergebnissen aller fünf Skalen wird der Globale Exekutive Gesamtwert (GEC) bestimmt.</p> <p>BRIEF für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 - 18 Jahren umfasst 86 Fragen, mit denen verschiedene Aspekte exekutiver Funktionen bewertet werden und die sich auf acht Skalen verteilen: Hemmen, Umstellen, emotionale Kontrolle, Initiative, Arbeitsgedächtnis, Planen/Strukturieren, Ordnen/Organisieren, Überprüfen. Aus den Ergebnissen werden drei Indizes (zwei Hauptindizes und ein Gesamtwert) bestimmt. Der Verhaltensregulations-Index (BRI) wird aus den Antworten zu den Skalen Hemmen, Umstellen und emotionale Kontrolle gebildet, der Metakognitions-Index (MI) aus denen zu den Skalen Initiative, Arbeitsgedächtnis, Planen/Strukturieren, Ordnen/Organisieren und Überprüfen. Aus den beiden Indizes wird der Globale Exekutive Gesamtwert (GEC) ermittelt.</p> <p>BRIEF-A wurde für Erwachsene im Alter von 19 - 35 Jahren verwendet und umfasst 75 Fragen, die auf die folgenden Skalen verteilt sind: Hemmen, Umstellen, emotionale Kontrolle, Selbstbeobachtung, Initiative, Arbeitsgedächtnis, Planen/Strukturieren, Ordnen/Organisieren, Überprüfen. Der Verhaltensregulations-Index (BRI) wird aus den Antworten zu den Skalen Hemmen, Umstellen, emotionale Kontrolle und Selbstbeobachtung gebildet, der Metakognitions-Index (MI) aus denen zu den Skalen Initiative, Arbeitsgedächtnis,</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Planen/Strukturieren, Ordnen/Organisieren und Überprüfen. Aus den beiden Indizes wird der Globale Exekutive Gesamtwert (GEC) ermittelt.</p> <p>Aufgrund der speziellen Bewertungssituation der Lennox-Gastaut-Patientinnen und -Patienten werden die Bogen von den Eltern/Betreuenden ausgefüllt.</p> <p>Eine Abnahme der Werte steht für eine Verbesserung.</p> <p>Die Reliabilität wurde mit einem Cronbachs α Koeffizienten zur internen Konsistenz von Eltern- und Lehrerfragebogen von 0,80 - 0,98 nachgewiesen. Die Test-Retest-Korrelation für die drei Indizes BRI, MI und GEC lag bei 0,84, 0,88 und 0,86. Die Validität wurde für Patientinnen und Patienten mit ADHD (Attentional Deficit Hyperactivity Disorder) nachgewiesen (40). Das Instrument ist erfolgreich bei Kindern mit Epilepsie eingesetzt worden (41) und es konnte damit nachgewiesen werden, dass eine eingeschränkte exekutive Funktion mit einer geringeren Lebensqualität verbunden ist (42).</p> <p>Änderung der Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF-P/BRIEF/BRIEF-A)</p> <p>Der Endpunkt wurde operationalisiert als Differenz der BRIEF-P/BRIEF/BRIEF-A-Werte zu Studierende und zu Baseline. Negative Differenzen zeigen eine Verbesserung in Kognition, Emotionen und Verhalten an.</p>

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF-P/BRIEF/BRIEF-A)“

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 4, Teil 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Für den Endpunkt lag eine Verblindung des Endpunkterhebers vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt „Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF-P/BRIEF/BRIEF-A)“ als niedrig eingeschätzt (Tabelle 4-82).

Rücklaufquoten

In der pivotalen Studie wurde zu jeder Visite das Quorum einer Rücklaufquote von mindestens 70 % erreicht (Tabelle 4-83).

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

Tabelle 4-83: Index-spezifische Rücklaufquoten für den Endpunkt „Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF-P/BRIEF/BRIEF-A)“ in Studie 4, Teil 1

Visite	Patienten mit Rücklauf (n)			Patienten SP in jeweiliger Altersgruppe (n)			Rücklaufquote (%)		
	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag)	Placebo	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag)	Placebo	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag)	Placebo
BRIEF-P									
Inhibitorische Selbst-kontrolle-Index (ISCI)									
Baseline	16	10	8	17	11	9	94	91	89
EOT	16	10	8	17	11	9	94	91	89
Flexibilitäts-Index (FI)									
Baseline	16	10	8	17	11	9	94	91	89
EOT	16	10	8	17	11	9	94	91	89
Metakognitive Entwicklungs-Index (EMI)									
Baseline	16	10	7	17	11	9	94	91	78
EOT	16	10	7	17	11	9	94	91	78
Globaler Exekutiver Gesamtwert (GEC)									
Baseline	16	10	7	17	11	9	94	91	78
EOT	16	11	7	17	11	9	94	91	78
(BRIEF)									
Verhaltensregulations-Index (BRI)									
Baseline	45	47	46	51	57	55	88	82	84
EOT	45	47	46	51	57	55	88	82	84
Metakognitions-Index (MI)									
Baseline	45	45	46	51	57	55	88	79	84
EOT	45	45	46	51	57	55	88	79	84
Globaler Exekutiver Gesamtwert (GEC)									
Baseline	45	45	46	51	57	55	88	79	84
EOT	45	45	46	51	57	55	88	79	84
(BRIEF-A)									
Verhaltensregulations-Index (BRI)									

Visite	Patienten mit Rücklauf (n)			Patienten SP in jeweiliger Altersgruppe (n)			Rücklaufquote (%)		
	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag)	Placebo	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag)	Placebo	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag)	Placebo
Baseline	18	16	23	20	20	25	90	80	92
EOT	18	16	23	20	20	25	90	80	92
Metakognitions-Index (MI)									
Baseline	18	16	23	20	20	25	90	80	92
EOT	18	16	23	20	20	25	90	80	92
Globaler Exekutiver Gesamtwert (GEC)									
Baseline	18	16	23	20	20	25	90	80	92
EOT	18	16	23	20	20	25	90	80	92
Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; SP: Sicherheitspopulation. Quellen: Tabellen 1.4.3.1, 1.4.3.2, 1.4.3.3, (27, 31)									

Ergebnisse

Für Patienten von 2 - 5 Jahren wurden die drei BRIEF-P Indexwerte „Inhibitorische Selbstkontrolle“ (ISCI), „Flexibilität“ (FI) und „Metakognitive Entwicklung“ (EMI) sowie der „Globale Exekutive Gesamtwert“ (GEC) ermittelt. Es zeigten sich beim BRIEF-P für zwei der vier Indexwerte (Hodges-Lehm. [95 %-KI] für ISCI: -2,50 [-10,00; 5,00], FI: -2,50 [-8,00; 3,00]) numerische Verbesserungen für Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag gegenüber den Ausgangswerten im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4-84).

Alle drei BRIEF-Indexwerte verbesserten sich in der Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag-Gruppe gegenüber den Ausgangswerten als in der Placebo-Gruppe (Hodges-Lehm. [95 %-KI] für BRI: -0,50 [-4,00; 3,00], GEC: -3,50 [-12,00; 5,00], MI: -3,50 [-9,00; 2,00]). In der 0,2 mg/kg/Tag-Gruppe war dies bei zwei der drei Index-Werte der Fall (Hodges-Lehm. [95 %-KI] GEC: -2,00 [-10,00; 6,00], MI: -2,00 [-8,00; 4,00]) (Tabelle 4-85).

Ebenso wurden auch nach dem BRIEF-A Verbesserungen gegenüber den Ausgangswerten bei allen drei Indexwerten in der Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag-Gruppe und bei zwei Indexwerten (BRI und GEC) für die Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag-Gruppe festgestellt, während sich die Werte in der Placebo-Gruppe verschlechterten (Tabelle 4-86).

Diese konsistenten Befunde weisen darauf hin, dass die Fenfluramin-Gaben keine negativen Auswirkungen auf die kognitiven Fähigkeiten hatten. Die Unterschiede zwischen den Fenfluramin- und Placebo-Gruppen waren in keiner der drei BRIEF-Altersgruppen statistisch signifikant. Differenzierende Aussagen zum Zusatznutzen von Fenfluramin lassen sich nicht ableiten.

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

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Analyse für den Endpunkt „Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF-P)“ für Patientinnen und Patienten von 2 - 5 Jahren, Studie 4, Teil 1

Endpunkt [Studie, Analyse- population]	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag)			Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag)			Placebo			Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo
	N	Median BL (Min; Max)	Median EOS (Min; Max)	N	Median BL (Min; Max)	Median EOS (Min; Max)	N	Median BL (Min; Max)	Median EOS (Min; Max)	Hedges' g [95 %-KI] Hodges-Lehm. [95 %- KI] p-Wert (Wilcoxon)	Hedges' g [95 %-KI] Hodges-Lehm. [95 %- KI] p-Wert (Wilcoxon)
Hemmen [Studie 4, Teil 1, SP]	16	31,00 (16,0; 46,0)	35,00 (17,0; 48,0)	10	30,00 (19,0; 44,0)	27,00 (16,0; 44,0)	8	35,50 (16,0; 46,0)	33,50 (17,0; 41,0)	0,47 [-0,38; 1,33] 3,50 [-2,00; 9,00] 0,2539	-0,31 [-1,24; 0,63] -2,00 [-7,00; 3,00] 0,6209
Umstellen [Studie 4, Teil 1, SP]	16	16,00 (10,0; 25,0)	18,50 (10,0; 30,0)	10	14,50 (12,0; 28,0)	13,00 (10,0; 27,0)	8	15,50 (10,0; 29,0)	15,00 (10,0; 28,0)	0,52 [-0,34; 1,39] 2,00 [-2,00; 6,00] 0,3063	-0,32 [-1,26; 0,61] -1,00 [-4,00; 2,00] 0,5387
Emotionale Kontrolle [Studie 4, Teil 1, SP]	16	19,00 (10,0; 25,0)	17,00 (10,0; 30,0)	10	15,00 (10,0; 25,0)	13,00 (10,0; 28,0)	8	16,00 (10,0; 27,0)	17,50 (10,0; 22,0)	0,50 [-3,00; 4,00] 0,50 [-3,00; 4,00] 0,7129	-0,14 [-1,07; 0,79] 0,00 [-2,00; 2,00] 0,8224
Arbeitsgedächtnis [Studie 4, Teil 1, SP]	16	35,50 (17,0; 50,0)	43,50 (17,0; 51,0)	10	37,50 (19,0; 50,0)	35,50 (17,0; 51,0)	7	41,00 (23,0; 45,0)	39,00 (18,0; 49,0)	0,65 [-0,25; 1,56] 4,00 [-2,00; 10,00] 0,1629	-0,06 [-1,02; 0,91] 2,50 [-6,00; 11,00] 0,8852
Planen/Strukturieren [Studie 4, Teil 1, SP]	16	18,00 (10,0; 29,0)	22,50 (10,0; 30,0)	10	19,00 (11,0; 28,0)	20,00 (10,0; 29,0)	8	19,50 (10,0; 30,0)	22,50 (10,0; 27,0)	0,36 [-0,49; 1,22] 2,00 [-2,00; 6,00] 0,4306	-0,01 [-0,31; 0,29] 1,00 [-4,00; 6,00] 1,0000

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

Endpunkt [Studie, Analyse- population]	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag)			Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag)			Placebo			Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo
	N	Median BL (Min; Max)	Median EOS (Min; Max)	N	Median BL (Min; Max)	Median EOS (Min; Max)	N	Median BL (Min; Max)	Median EOS (Min; Max)	Hedges' g [95 %-KI] Hodges-Lehm. [95 %- KI] p-Wert (Wilcoxon)	Hedges' g [95 %-KI] Hodges-Lehm. [95 %- KI] p-Wert (Wilcoxon)
Inhibitorische Selbst- kontrolle-Index (ISCI) [Studie 4, Teil 1, SP]	16	50,50 (26,0; 67,0)	50,50 (28,0; 78,0)	10	45,00 (31,0; 69,0)	43,50 (26,0; 72,0)	8	51,00 (26,0; 73,0)	46,50 (29,0; 61,0)	0,35 [-0,51; 1,20] 2,00 [-7,00; 11,00] 0,4331	-0,29 [-1,22; 0,64] -2,50 [-10,00; 5,00] 0,6613
Flexibilitäts-Index (FI) [Studie 4, Teil 1, SP]	16	35,00 (20,0; 48,0)	35,50 (20,0; 60,0)	10	31,50 (22,0; 53,0)	26,00 (20,0; 55,0)	8	32,50 (20,0; 52,0)	30,50 (20,0; 50,0)	0,42 [-0,44; 1,28] 2,50 [-4,00; 9,00] 0,4324	-0,28 [-1,22; 0,65] -2,50 [-8,00; 3,00] 0,6608
Metakognitive Entwicklungs-Index (EMI) [Studie 4, Teil 1, SP]	16	52,00 (27,0; 77,0)	66,00 (27,0; 81,0)	10	57,00 (30,0; 78,0)	57,50 (27,0; 80,0)	7	59,00 (34,0; 72,0)	62,00 (29,0; 76,0)	0,43 [-0,46; 1,33] 4,50 [-5,00; 14,00] 0,3761	-0,16 [-1,13; 0,81] 1,00 [-11,00; 13,00] 0,7729
Globaler Exekutiver Gesamtwert (GEC) [Studie 4, Teil 1, SP]	16	122,50 (63,0; 163,0)	133,50 (66,0; 189,0)	10	117,50 (73,0; 175,0)	115,50 (63,0; 179,0)	7	121,00 (72,0; 162,0)	125,00 (70,0; 164,0)	0,35 [-0,54; 1,24] 14,00 [-8,00; 36,00] 0,4307	-0,46 [-1,43; 0,52] 5,50 [-21,00; 32,00] 0,3671

Hinweise: Die Ergebnisse werden nur angegeben, wenn die Rücklaufquote $\geq 70\%$ ist.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 1.4.3.2, (27)

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

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Analyse für den Endpunkt „Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF)“ für Patientinnen und Patienten von 6 bis 18 Jahren

Endpunkt [Studie, Analyse- population]	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag)			Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag)			Placebo		Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo	
	N	Median BL (Min; Max)	Median EOS (Min; Max)	N	Median BL (Min; Max)	Median EOS (Min; Max)	N	Median BL (Min; Max)	Median EOS (Min; Max)	Hedges' g [95 %- KI] Hodges-Lehm. [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %- KI] Hodges-Lehm. [95 %-KI] p-Wert
Hemmen [Studie 4, Teil 1, SP]	45	19,00 (10,0; 30,0)	19,00 (10,0; 30,0)	47	22,00 (10,0; 30,0)	18,00 (10,0; 30,0)	46	18,50 (10,0; 29,0)	19,00 (10,0; 30,0)	-0,05 [-0,46; 0,37] 0,00 [-1,00; 1,00] 0,8609	-0,25 [-0,66; 0,15] -1,50 [-3,00; 0,00] 0,1051
Umstellen [Studie 4, Teil 1, SP]	45	14,00 (8,0; 23,0)	13,00 (8,0; 24,0)	47	15,00 (8,0; 23,0)	15,00 (8,0; 24,0)	46	15,00 (8,0; 24,0)	13,00 (8,0; 23,0)	0,14 [-0,27; 0,55] 0,50 [-1,00; 2,00] 0,3083	0,14 [-0,27; 0,55] 0,00 [-1,00; 1,00] 0,6544
Emotionale Kontrolle [Studie 4, Teil 1, SP]	45	17,00 (10,0; 30,0)	15,00 (10,0; 27,0)	47	19,00 (10,0; 30,0)	18,00 (10,0; 30,0)	46	18,00 (10,0; 27,0)	19,50 (10,0; 29,0)	-0,19 [-0,61; 0,22] -0,50 [-2,00; 1,00] 0,6611	0,02 [-0,39; 0,43] 0,00 [-1,00; 1,00] 0,9938
Initiative [Studie 4, Teil 1, SP]	45	16,00 (8,0; 24,0)	17,00 (8,0; 23,0)	47	17,00 (8,0; 23,0)	17,00 (8,0; 24,0)	46	16,00 (8,0; 23,0)	16,00 (8,0; 23,0)	-0,37 [-0,78; 0,05] -1,00 [-2,00; 0,00] 0,1124	-0,21 [-0,61; 0,20] -0,50 [-2,00; 1,00] 0,2778
Arbeitsgedächtnis [Studie 4, Teil 1, SP]	45	25,00 (11,0; 30,0)	24,00 (10,0; 30,0)	47	26,00 (10,0; 30,0)	24,00 (10,0; 30,0)	46	25,50 (10,0; 30,0)	23,00 (10,0; 30,0)	0,02 [-0,39; 0,43] 0,00 [-2,00; 2,00] 0,8956	0,07 [-0,33; 0,48] 0,50 [-1,00; 2,00] 0,7816

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

Endpunkt [Studie, Analyse- population]	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag)			Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag)			Placebo		Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo	
	N	Median BL (Min; Max)	Median EOS (Min; Max)	N	Median BL (Min; Max)	Median EOS (Min; Max)	N	Median BL (Min; Max)	Median EOS (Min; Max)	Hedges' g [95 %- KI] Hodges-Lehm. [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %- KI] Hodges-Lehm. [95 %-KI] p-Wert
Planen/Strukturieren [Studie 4, Teil 1, SP]	45	26,00 (12,0; 36,0)	26,00 (12,0; 36,0)	45	26,00 (12,0; 36,0)	24,00 (12,0; 36,0)	46	23,50 (12,0; 36,0)	24,00 (12,0; 36,0)	-0,15 [-0,56; 0,26] -0,50 [-2,00; 1,00] 0,5049	-0,30 [-0,72; 0,11] -2,00 [-4,00; 0,00] 0,1456
Ordnen/Organisieren [Studie 4, Teil 1, SP]	45	13,00 (6,0; 18,0)	12,00 (6,0; 18,0)	47	12,00 (6,0; 18,0)	11,00 (6,0; 18,0)	46	12,00 (6,0; 18,0)	12,00 (6,0; 18,0)	-0,07 [-0,48; 0,34] -0,50 [-2,00; 1,00] 0,5519	0,03 [-0,38; 0,44] 0,00 [-1,00; 1,00] 0,9529
Überprüfen [Studie 4, Teil 1, SP]	45	18,00 (8,0; 24,0)	18,00 (8,0; 24,0)	47	20,00 (8,0; 24,0)	17,00 (8,0; 24,0)	46	19,00 (8,0; 24,0)	17,50 (8,0; 24,0)	-0,13 [-0,54; 0,28] -0,09 [-0,39; 0,20] -0,50 [-2,00; 1,00] 0,6757	-0,21 [-0,62; 0,19] -1,00 [-2,00; 0,00] 0,2487
Verhaltensregulations- Index (BRI) [Studie 4, Teil 1, SP]	45	49,00 (28,0; 81,0)	46,00 (28,0; 77,0)	47	55,00 (28,0; 81,0)	51,00 (28,0; 81,0)	46	51,50 (28,0; 80,0)	53,00 (28,0; 78,0)	0,07 [-0,34; 0,48] 1,00 [-2,00; 4,00] 0,5445	0,02 [-0,39; 0,43] -0,50 [-4,00; 3,00] 0,8358
Metakognitions-Index (MI) [Studie 4, Teil 1, SP]	45	99,00 (46,0; 127,0)	97,00 (44,0; 130,0)	45	100,00 (44,0; 128,0)	98,00 (44,0; 130,0)	46	97,50 (44,0; 126,0)	93,50 (44,0; 131,0)	-0,19 [-0,60; 0,22] -2,00 [-8,00; 4,00] 0,4019	-0,23 [-0,64; 0,18] -3,50 [-9,00; 2,00] 0,2506

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

Endpunkt [Studie, Analyse- population]	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag)			Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag)			Placebo		Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo	
	N	Median BL (Min; Max)	Median EOS (Min; Max)	N	Median BL (Min; Max)	Median EOS (Min; Max)	N	Median BL (Min; Max)	Median EOS (Min; Max)	Hedges' g [95 %- KI] Hodges-Lehm. [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %- KI] Hodges-Lehm. [95 %-KI] p-Wert
Globaler Exekutiver Gesamtwert (GEC) [Studie 4, Teil 1, SP]	45	150,00 (77,0; 208,0)	138,00 (72,0; 207,0)	45	157,00 (72,0; 205,0)	151,00 (72,0; 211,0)	46	145,00 (72,0; 200,0)	145,00 (72,0; 209,0)	-0,14 [-0,55; 0,27] -2,00 [-10,00; 6,00] 0,5987	-0,12 [-0,53; 0,30] -3,50 [-12,00; 5,00] 0,5399
Hinweise: Die Ergebnisse werden nur angegeben, wenn die Rücklaufquote $\geq 70\%$ ist. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 1.4.3.1, (27)											

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Analyse für den Endpunkt „Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF-A)“ für Patientinnen und Patienten von 19 bis 35 Jahren

Endpunkt [Studie, Analyse- population]	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag)			Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag)			Placebo		Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo	
	N	Median BL (Min; Max)	Median EOS (Min; Max)	N	Median BL (Min; Max)	Median EOS (Min; Max)	N	Median BL (Min; Max)	Median EOS (Min; Max)	Hedges' g [95 %- KI] Hodges-Lehm. [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %- KI] Hodges-Lehm. [95 %-KI] p-Wert
Hemmen [Studie 4, Teil 1, SP]	18	14,50 (8,0; 20,0)	13,00 (8,0; 22,0)	16	16,00 (8,0; 21,0)	14,00 (8,0; 24,0)	23	13,00 (8,0; 21,0)	14,00 (8,0; 22,0)	-0,11 [-0,73; 0,50] -0,50 [-2,00; 1,00] 0,8743	-0,32 [-0,96; 0,32] -1,50 [-3,00; 0,00] 0,1183

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

Endpunkt [Studie, Analyse- population]	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag)			Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag)			Placebo		Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo	
	N	Median BL (Min; Max)	Median EOS (Min; Max)	N	Median BL (Min; Max)	Median EOS (Min; Max)	N	Median BL (Min; Max)	Median EOS (Min; Max)	Hedges' g [95 %- KI] Hodges-Lehm. [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI] Hodges-Lehm. [95 %-KI] p-Wert
Umstellen [Studie 4, Teil 1, SP]	18	13,50 (6,0; 17,0)	12,00 (6,0; 18,0)	16	13,00 (7,0; 18,0)	11,00 (6,0; 18,0)	23	12,00 (6,0; 18,0)	12,00 (6,0; 18,0)	-0,24 [-0,86; 0,38] -1,00 [-3,00; 1,00] 0,2065	-0,34 [-0,99; 0,30] -1,50 [-3,00; 0,00] 0,0891
Emotionale Kontrolle [Studie 4, Teil 1, SP]	18	17,50 (10,0; 27,0)	18,00 (10,0; 30,0)	16	17,50 (10,0; 29,0)	15,00 (10,0; 29,0)	23	18,00 (10,0; 30,0)	19,00 (10,0; 29,0)	-0,02 [-0,64; 0,59] 0,00 [-3,00; 3,00] 0,8231	-0,24 [-0,88; 0,40] -1,00 [-4,00; 2,00] 0,6577
Selbstbeobachtung [Studie 4, Teil 1, SP]	18	14,00 (6,0; 17,0)	12,00 (6,0; 18,0)	16	11,50 (6,0; 18,0)	12,00 (6,0; 18,0)	23	10,00 (6,0; 18,0)	12,00 (6,0; 17,0)	-0,05 [-0,67; 0,56] -1,00 [-3,00; 1,00] 0,4131	0,01 [-0,63; 0,65] -0,50 [-3,00; 2,00] 0,7742
Initiative [Studie 4, Teil 1, SP]	18	16,50 (8,0; 24,0)	15,50 (8,0; 22,0)	16	20,50 (8,0; 24,0)	19,00 (8,0; 24,0)	23	15,00 (8,0; 23,0)	17,00 (8,0; 24,0)	-0,30 [-0,92; 0,32] -1,00 [-3,00; 1,00] 0,2355	-0,14 [-0,77; 0,50] -2,00 [-5,00; 1,00] 0,1545
Arbeitsgedächtnis [Studie 4, Teil 1, SP]	18	19,00 (8,0; 24,0)	18,00 (8,0; 24,0)	16	22,00 (8,0; 24,0)	21,50 (8,0; 24,0)	23	16,00 (8,0; 24,0)	20,00 (8,0; 24,0)	-0,34 [-0,96; 0,28] -1,50 [-3,00; 0,00] 0,1028	-0,08 [-0,71; 0,56] -1,50 [-4,00; 1,00] 0,3331
Planen/Strukturieren [Studie 4, Teil 1, SP]	18	22,00 (10,0; 29,0)	19,50 (10,0; 28,0)	16	23,00 (10,0; 30,0)	23,00 (10,0; 30,0)	23	21,00 (10,0; 30,0)	23,00 (10,0; 30,0)	-0,26 [-0,88; 0,36] -2,50 [-6,00; 1,00] 0,2023	-0,22 [-0,86; 0,42] -3,50 [-7,00; 0,00] 0,1524

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

Endpunkt [Studie, Analyse- population]	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag)			Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag)			Placebo		Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag) vs. Placebo	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) vs. Placebo	
	N	Median BL (Min; Max)	Median EOS (Min; Max)	N	Median BL (Min; Max)	Median EOS (Min; Max)	N	Median BL (Min; Max)	Median EOS (Min; Max)	Hedges' g [95 %- KI] Hodges-Lehm. [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI] Hodges-Lehm. [95 %-KI] p-Wert
Ordnen/Organisieren [Studie 4, Teil 1, SP]	18	11,00 (8,0; 23,0)	10,50 (8,0; 24,0)	16	14,50 (8,0; 24,0)	17,00 (8,0; 24,0)	23	13,00 (8,0; 24,0)	15,00 (8,0; 24,0)	-0,36 [0,98; 0,26] -2,50 [-5,00; 0,00] 0,0849	-0,27 [-0,91; 0,37] -2,00 [-5,00; 1,00] 0,1666
Überprüfen [Studie 4, Teil 1, SP]	18	13,50 (6,0; 18,0)	12,50 (6,0; 18,0)	16	13,00 (6,0; 18,0)	14,00 (6,0; 18,0)	23	12,00 (6,0; 18,0)	13,00 (6,0; 18,0)	-0,55 [-1,18; 0,08] -1,50 [-3,00; 0,00] 0,0269	-0,36 [-1,00; 0,28] -2,00 [-4,00; 0,00] 0,1177
Verhaltensregulations- Index (BRI) [Studie 4, Teil 1, SP]	18	58,00 (31,0; 74,0)	57,50 (30,0; 84,0)	16	59,00 (32,0; 82,0)	52,00 (30,0; 89,0)	23	55,00 (30,0; 86,0)	60,00 (30,0; 82,0)	-0,18 [-0,80; 0,44] -2,00 [-8,00; 4,00] 0,5838	-0,38 [-1,02; 0,27] -4,00 [-9,00; 1,00] 0,1303
Metakognitions-Index (MI) [Studie 4, Teil 1, SP]	18	88,00 (40,0; 112,0)	76,00 (40,0; 111,0)	16	94,50 (40,0; 118,0)	95,00 (40,0; 120,0)	23	78,00 (40,0; 119,0)	85,00 (40,0; 119,0)	-0,34 [-0,96; 0,28] -8,00 [-18,00; 2,00] 0,1380	-0,21 [-0,85; 0,43] -10,50 [-23,00; 2,00] 0,1241
Globaler Exekutiver Gesamtwert (GEC) [Studie 4, Teil 1, SP]	18	148,50 (71,0; 175,0)	128,50 (70,0; 194,0)	16	148,50 (75,0; 196,0)	147,50 (70,0; 209,0)	23	136,00 (70,0; 205,0)	147,00 (71,0; 201,0)	-0,36 [-0,98; 0,26] -12,00 [-26,00; 2,00] 0,1056	-0,37 [-1,01; 0,28] -15,00 [-31,00; 1,00] 0,0711

Hinweise: Die Ergebnisse werden nur angegeben, wenn die Rücklaufquote $\geq 70\%$ ist.
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
 Quelle: Tabelle 1.4.3.3, (27)

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

In Tabelle 4-87 wird die Operationalisierung des Endpunkts „Auftreten von Suizidalität/selbstverletzendem Verhalten mittels Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)“ aus der Kategorie Verträglichkeit beschrieben. In Tabelle 4-88 wird das Verzerrungspotenzial bewertet und in Tabelle 4-89 die Rücklaufquoten.

Tabelle 4-87: Operationalisierung des Endpunkts „Auftreten von Suizidalität/selbstverletzendem Verhalten mittels Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)“

Studie	Operationalisierung																								
Studie 2	<p>Patientenrelevanz und klinische Relevanz</p> <p>Der G-BA hat den Endpunkt zur Bewertung von Suizidalität in der vorliegenden Indikation als patientenrelevant eingestuft (14).</p> <p>Erhebung</p> <p>Die Erhebung dieses Verträglichkeitseindpunktes erfolgte in der Baselinephase zu den Visiten 1 und 3, in der Erhaltungsphase zu den Visiten 6, 8 und 10 sowie zum Studienende zu Visite 12 oder bei frühzeitiger Studienbeendigung.</p> <p>Die Auswertung erfolgte für mittels deskriptiver Statistik für die Sicherheitspopulation. Anzahl und Prozentsatz an Patientinnen und Patienten mit Suizidgedanken sowie Anzahl und Prozentsatz an Patientinnen und Patienten, die während der T+E-Phase in jeder der Kategorien 1 - 5 mit „Ja“ geantwortet hatten, wurden bestimmt. Bei der Berechnung diente die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die die C-SSRS in der T+E-Phase mindestens einmal abgeschlossen hatte, als Nenner. Die Auswertungen zu suizidalem Verhalten (Kategorie 6 - 10) erfolgten analog. Eine zusammenfassende Gesamtbewertung wurde durch Bestimmung der Anzahl und dem Prozentsatz an Patientinnen und Patienten, die während der T+E-Phase mindestens einmal in einer der Kategorien 1 - 10 mit „Ja“ geantwortet hatte, erstellt.</p> <p>Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)</p> <p>Die Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) ist ein validiertes Messinstrument zur Beurteilung von Suizidalität. Mithilfe eines Fragebogens werden Suizidgedanken, suizidales Verhalten und selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht bewertet.</p> <p>Fragen folgender Kategorien dienen der Bewertung von Selbstmordgedanken und werden mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategorie</th> <th>Beschreibung des Zustands</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Wunsch, tot zu sein</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Unspezifische, aktive Selbstmordgedanken</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Aktive Suizidgedanken mit Überlegungen zur Methode (nicht zu einem Plan), aber ohne Vorsatz zu handeln</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Aktive Suizidgedanken mit einem gewissen Vorsatz zu handeln, aber ohne spezifischen Plan</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Aktive Suizidgedanken mit spezifischem Plan und Vorsatz</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Antwort „Ja“ in einer der aufgeführten Kategorien zu einem beliebigen Erhebungszeitpunkt in der T+E-Phase wurde als Vorhandensein von Selbstmordgedanken gewertet.</p> <p>Fragen folgender Kategorien dienen der Bewertung von suizidalem Verhalten und werden mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategorie</th> <th>Beschreibung des Zustands</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6</td> <td>Vorbereitende Handlungen oder vorbereitendes Verhalten</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>Abgebrochener Suizidversuch</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>Unterbrochener Suizidversuch</td> </tr> <tr> <td>9</td> <td>Tatsächlicher Suizidversuch (nicht tödlich)</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>Suizid</td> </tr> </tbody> </table>	Kategorie	Beschreibung des Zustands	1	Wunsch, tot zu sein	2	Unspezifische, aktive Selbstmordgedanken	3	Aktive Suizidgedanken mit Überlegungen zur Methode (nicht zu einem Plan), aber ohne Vorsatz zu handeln	4	Aktive Suizidgedanken mit einem gewissen Vorsatz zu handeln, aber ohne spezifischen Plan	5	Aktive Suizidgedanken mit spezifischem Plan und Vorsatz	Kategorie	Beschreibung des Zustands	6	Vorbereitende Handlungen oder vorbereitendes Verhalten	7	Abgebrochener Suizidversuch	8	Unterbrochener Suizidversuch	9	Tatsächlicher Suizidversuch (nicht tödlich)	10	Suizid
Kategorie	Beschreibung des Zustands																								
1	Wunsch, tot zu sein																								
2	Unspezifische, aktive Selbstmordgedanken																								
3	Aktive Suizidgedanken mit Überlegungen zur Methode (nicht zu einem Plan), aber ohne Vorsatz zu handeln																								
4	Aktive Suizidgedanken mit einem gewissen Vorsatz zu handeln, aber ohne spezifischen Plan																								
5	Aktive Suizidgedanken mit spezifischem Plan und Vorsatz																								
Kategorie	Beschreibung des Zustands																								
6	Vorbereitende Handlungen oder vorbereitendes Verhalten																								
7	Abgebrochener Suizidversuch																								
8	Unterbrochener Suizidversuch																								
9	Tatsächlicher Suizidversuch (nicht tödlich)																								
10	Suizid																								

Studie	Operationalisierung
	<p>Die Antwort „Ja“ in einer der aufgeführten Kategorien zu einem beliebigen Erhebungszeitpunkt in der T+E-Phase wurde als Vorhandensein von suizidalem Verhalten gewertet.</p> <p>Patientinnen und Patienten im Alter von ≤ 7 Jahren und Patientinnen und Patienten, die aufgrund ihrer mentalen Entwicklung nicht in der Lage waren, die Fragen zu beantworten, führten die Bewertung nicht durch. In diesen Fällen sollte die Prüferin bzw. der Prüfer entsprechend seines Urteilsvermögens mithilfe von an den Intellekt der Patientin bzw. des Patienten angepassten Fragen, die Tendenz zur Selbstverletzung bewerten.</p>

Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Auftreten von Suizidalität/selbstverletzendem Verhalten mittels Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)“

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 4, Teil 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Für den Endpunkt lag eine Verblindung des Endpunkterhebers vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt „Auftreten von Suizidalität/ selbstverletzendem Verhalten mittels Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)“ als niedrig eingeschätzt (Tabelle 4-88).

Rücklaufquoten

Die Rücklaufquoten lagen deutlich unter 70 % (Tabelle 4-89), so dass die Ergebnisse der binären Analyse zum C-SSR nicht tabellarisch dargestellt, sondern nur beschrieben werden.

Tabelle 4-89: Rücklaufquoten für den Fragebogen C-SSRS in Studie 4, Teil 1

Visite	Studien-tag	Patienten mit Rücklauf (n)			Patienten mITT (n)			Rücklaufquote (%)		
		Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag)	Placebo	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag)	Placebo	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag)	Placebo
1/3 (Baseline)	-28/-1	10	13	15	89	87	87	11	15	17
6/8/10 (kombinierte T+E)	15/43/71	9	12	14	89	87	87	10	14	16

Visite	Studien- tag	Patienten mit Rücklauf (n)			Patienten mITT (n)			Rücklaufquote (%)		
		Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag)	Placebo	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag)	Placebo	Fenfluramin (0,2 mg/kg/Tag)	Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag)	Placebo
<p>Jeder Patient wurde nur einmal gezählt, wobei die schwerste Kategorie des C-SSRS während der Behandlung verwendet wurde.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Studienbericht, Tabelle 14.4.5.1.1, (19, 31)</p>										

Ergebnisse

In den Fenfluramin-Gruppen der Studie 4, Teil 1 äußerte keine Patientin bzw. kein Patient zu irgendeinem Zeitpunkt Selbstmordgedanken oder zeigte suizidales Verhalten. Von jeweils einer Patientin bzw. einem Patienten in der Placebo-Gruppe wurden Suizidgedanken bzw. selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht berichtet (Tabelle 1.4.8.1, (27)). Differenzierende Aussagen zum Zusatznutzen lassen sich nicht ableiten.

4.4.2.6.4.2.2.1 Verträglichkeitsergebnisse der Langzeit-Verlängerungsstudie Studie 4, Teil 2, Datenschnitt 19.10.2022

Die Verträglichkeitsergebnisse der Studie 4, Teil 2 finden sich in Tabelle 4-90 bis Tabelle 4-95.

In Tabelle 4-90 finden sich die Ergebnisse zu den Gesamtraten für „Unerwünschte Ereignisse (UE)“, „Schwerwiegende UE (SUE)“, „Therapieabbruch wegen UE“, „Studienabbruch wegen UE“ und „Todesfälle“, „UE differenziert nach Schweregrad“ in Studie 4, Teil 2. Diese traten in einer vergleichbaren Größenordnung wie in der pivotalen Studie auf. Es gab einen Todesfall in der 0,4 - < 0,6 mg/kg/Tag Fenfluramin-Gruppe. Es handelte sich um eine 31-jährige Patientin mit einer Lungenentzündung durch Aspiration. Der Todesfall wurde von der Studienärztin bzw. den Studienarzt als nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend eingestuft, sondern auf einen zwei Tage zuvor erlittenen Status epilepticus zurückgeführt (Tabelle 4-90) (18).

Tabelle 4-90: Gesamtraten für die Verträglichkeitsparameter „Unerwünschte Ereignisse (UE)“, „Schwerwiegende UE (SUE)“, „Therapieabbruch wegen UE“, „Studienabbruch wegen UE“, „Todesfälle“ und „UE differenziert nach Schweregrad“, Studie 4, Teil 2

Endpunkt [Studie, Analysepopulation]	Fenfluramin (0,2 - < 0,4 mg/kg/Tag) (N = 101)	Fenfluramin (0,4 - < 0,6 mg/kg/Tag) (N = 107)	Fenfluramin (0,6 - ≤ 0,7 mg/kg/Tag) (N = 18)
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
UE [Studie 4, Teil 2, SP]	85 (84,2)	89 (83,2)	16 (88,9)
SUE [Studie 4, Teil 2, SP]	12 (11,9)	25 (23,4)	0 (0)
Therapieabbruch wegen UE [Studie 4, Teil 2, SP]	8 (7,9)	2 (1,9)	0 (0)
Studienabbruch wegen UE [Studie 4, Teil 2, SP]	6 (5,9)	2 (1,9)	0 (0)
Todesfälle [Studie 4, Teil 2, SP]	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)
UE differenziert nach Schweregrad (mild, moderat, schwer) bis Studienende			
Mild	50 (49,5)	36 (33,6)	12 (66,7)
Moderat	31 (30,7)	43 (40,2)	4 (22,2)
Schwer	4 (4,0)	10 (9,3)	0
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabellen 2.5.1.1, 2.5.1.2, 2.5.2.1, 2.5.3.1, 2.5.3.2, 2.5.3.3, (27)			

In Tabelle 4-91 finden sich die Ergebnisse zu UE mit $\geq 10\%$ Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA). Sie spiegeln das Auftreten in Studie 4, Teil 1 wider.

Tabelle 4-91: UE mit $\geq 10\%$ Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA), Studie 4, Teil 2

Endpunkt SOC PT	Fenfluramin (0,2 - < 0,4 mg/kg/Tag) (N = 101)	Fenfluramin (0,4 - < 0,6 mg/kg/Tag) (N = 107)	Fenfluramin (0,6 - ≤ 0,7 mg/kg/Tag) (N = 18)
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	13 (12,9)	27 (25,2)	5 (27,8)

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

Endpunkt SOC PT	Fenfluramin (0,2 - < 0,4 mg/kg/Tag) (N = 101)	Fenfluramin (0,4 - < 0,6 mg/kg/Tag) (N = 107)	Fenfluramin (0,6 - ≤ 0,7 mg/kg/Tag) (N = 18)
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Verstopfung	4 (4,0)	12 (11,2)	1 (5,6)
Diarrhoe	3 (3,0)	8 (7,5)	2 (11,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	27 (26,7)	27 (25,2)	5 (27,8)
Ermüdung	18 (17,8)	10 (9,3)	2 (11,1)
Fieber	7 (6,9)	13 (12,1)	3 (16,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	38 (37,6)	54 (50,5)	6 (33,3)
Nasopharyngitis	14 (13,9)	13 (12,1)	2 (11,1)
Infektion der oberen Atemwege	2 (2,0)	13 (12,1)	1 (5,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	21 (20,8)	23 (21,5)	2 (11,1)
Untersuchungen	20 (19,8)	17 (15,9)	4 (22,2)
Gewichtsabnahme	4 (4,0)	6 (5,6)	2 (11,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	21 (20,8)	19 (17,8)	6 (33,3)
Verminderter Appetit	17 (16,8)	15 (14,0)	6 (33,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3 (3,0)	2 (1,9)	2 (11,1)
Erkrankungen des Nervensystems	38 (37,6)	49 (45,8)	9 (50,0)
Veränderung der Anfallssituation	5 (5,0)	14 (13,1)	2 (11,1)
Anfall	9 (8,9)	11 (10,3)	3 (16,7)
Somnolenz	7 (6,9)	13 (12,1)	1 (5,6)
Psychiatrische Erkrankungen	20 (19,8)	20 (18,7)	6 (33,3)
Schlaflosigkeit	5 (5,0)	4 (3,7)	2 (11,1)
Schlafstörung	1 (1,0)	1 (0,9)	2 (11,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (11,9)	17 (15,9)	1 (5,6)

Endpunkt SOC PT	Fenfluramin (0,2 - < 0,4 mg/kg/Tag) (N = 101)	Fenfluramin (0,4 - < 0,6 mg/kg/Tag) (N = 107)	Fenfluramin (0,6 - ≤ 0,7 mg/kg/Tag) (N = 18)
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	7 (6,9)	5 (4,7)	2 (11,1)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 2.5.1.1, (27)			

In Tabelle 4-92 finden sich die Ergebnisse zu SUE $\geq 5\%$ Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA). Diese traten bei sehr wenigen Patientinnen und Patienten auf und waren auf Infektionen und parasitäre Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems zurückzuführen.

Tabelle 4-92: SUE mit $\geq 5\%$ Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA), Studie 4, Teil 2

Endpunkt SOC PT	Fenfluramin (0,2 - < 0,4 mg/kg/Tag) (N = 101)	Fenfluramin (0,4 - < 0,6 mg/kg/Tag) (N = 107)	Fenfluramin (0,6 - ≤ 0,7 mg/kg/Tag) (N = 18)
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (3,0)	7 (6,5)	0
Erkrankungen des Nervensystems	8 (7,9)	10 (9,3)	0
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 2.5.1.2, (27)			

Schwere UE mit $\geq 5\%$ Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm traten in Studie 4, Teil 2 nicht auf. Auf eine tabellarische Darstellung wird verzichtet.

In Tabelle 4-93 finden sich die Ergebnisse zu UE bei ≥ 10 Patienten und mit $\geq 1\%$ Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA). Sie spiegeln das Auftreten in Studie 4, Teil 1 wider.

Tabelle 4-93: UE bei ≥ 10 Patienten und mit ≥ 1 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA), Studie 4, Teil 2

Endpunkt SOC PT	Fenfluramin (0,2 - < 0,4 mg/kg/Tag) (N = 101)	Fenfluramin (0,4 - < 0,6 mg/kg/Tag) (N = 107)	Fenfluramin (0,6 - \leq 0,7 mg/kg/Tag) (N = 18)
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	13 (12,9)	27 (25,2)	5 (27,8)
Verstopfung	4 (4,0)	12 (11,2)	1 (5,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	27 (26,7)	27 (25,2)	5 (27,8)
Ermüdung	18 (17,8)	10 (9,3)	2 (11,1)
Fieber	7 (6,9)	13 (12,1)	3 (16,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	38 (37,6)	54 (50,5)	6 (33,3)
Nasopharyngitis	14 (13,9)	13 (12,1)	2 (11,1)
Infektion der oberen Atemwege	2 (2,0)	13 (12,1)	1 (5,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	21 (20,8)	23 (21,5)	2 (11,1)
Untersuchungen	20 (19,8)	17 (15,9)	4 (22,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	21 (20,8)	19 (17,8)	6 (33,3)
Verminderter Appetit	17 (16,8)	15 (14,0)	6 (33,3)
Erkrankungen des Nervensystems	38 (37,6)	49 (45,8)	9 (50,0)
Veränderung der Anfallssituation	5 (5,0)	14 (13,1)	2 (11,1)
Anfall	9 (8,9)	11 (10,3)	3 (16,7)
Somnolenz	7 (6,9)	13 (12,1)	1 (5,6)
Psychiatrische Erkrankungen	20 (19,8)	20 (18,7)	6 (33,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (11,9)	17 (15,9)	1 (5,6)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 2.5.1.1, (27)			

In Tabelle 4-94 finden sich die Ergebnisse zu AESI nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) für Studie 4, Teil 2. AESI traten nur bei sehr wenigen Patientinnen und Patienten auf.

Tabelle 4-94: UE von besonderem Interesse (AESI) nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA), Studie 4, Teil 2

Endpunkt SOC, PT	Fenfluramin (0,2 - < 0,4 mg/kg/Tag) (N = 101)	Fenfluramin (0,4 - < 0,6 mg/kg/Tag) (N = 107)	Fenfluramin (0,6 - ≤ 0,7 mg/kg/Tag) (N = 18)
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems			
Hämolytisch-urämisches Syndrom	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)
Untersuchungen			
Hyperprolaktinämie	1 (1,0)	0	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Gastroenteritis	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)
Endokrine Erkrankung			
Erhöhte Prolaktinspiegel im Blut	1 (1,0)	4 (3,7)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Hypoglykämie	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems			
Status epilepticus	1 (1,0)	1 (0,9)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Lungenentzündung durch Aspiration	0	1 (0,9)	0
Lungenentzündung	0	1 (0,9)	0
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 2.5.4.1, (27)			

In Tabelle 4-95 finden sich die Ergebnisse zu AESI nach Schweregrad und nach Organsystemen und Einzelereignissen. Es wurden wenige AESI beobachtet, die überwiegend mild oder moderat waren.

Tabelle 4-95: UE von besonderem Interesse (AESI) nach Schweregrad und nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA), Studie 4, Teil 2

Endpunkt , AnalysepopulationPT Schweregrad	Fenfluramin (0,2 - < 0,4 mg/kg/Tag) (N = 101)	Fenfluramin (0,4 - < 0,6 mg/kg/Tag) (N = 107)	Fenfluramin (0,6 - ≤ 0,7 mg/kg/Tag) (N = 18)
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Hämolytisch-urämisches Syndrom			
Mild	0	0	0
Moderat	0	0	0
Schwer	0	1 (0,9)	0
Hyperprolaktinämie			
Mild	1 (1,0)	0	0
Moderat	0	0	0
Schwer	0	0	0
Gastroenteritis			
Mild	0	0	0
Moderat	0	1 (0,9)	0
Schwer	0	0	0
Erhöhte Prolaktinspiegel im Blut			
Mild	1 (1,0)	2 (1,9)	0
Moderat	0	2 (1,9)	0
Schwer	0	0	0

Endpunkt , AnalysepopulationPT Schweregrad	Fenfluramin (0,2 - < 0,4 mg/kg/Tag) (N = 101)	Fenfluramin (0,4 - < 0,6 mg/kg/Tag) (N = 107)	Fenfluramin (0,6 - ≤ 0,7 mg/kg/Tag) (N = 18)
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Hypoglykämie			
Mild	0	1 (0,9)	0
Moderat	0	0	0
Schwer	0	0	0
Status epilepticus			
Mild	0	0	0
Moderat	1 (1,0)	0	0
Schwer	0	1 (0,9)	0
Lungenentzündung durch Aspiration			
Mild	0	0	0
Moderat	0	0	0
Schwer	0	1 (0,9)	0
Lungenentzündung			
Mild	0	1 (0,9)	0
Moderat	0	0	0
Schwer	0	0	0

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Tabelle 2.5.4.2, (27)

In Tabelle 4-96 finden sich die Rücklaufquoten für die Endpunkte BRIEF-P/BRIEF/BRIEF-A. Diese lagen nicht alle über dem Quorum von 70 %. Wie schon in Studie 4, Teil 1 gezeigt, lassen sich auch für die Verlängerungsstudie Studie 4, Teil 2 keine differenzierten Aussagen zum

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

Ausmaß des Zusatznutzen bzgl. des BRIEF-P/BRIEF/BRIEF-A machen (Tabelle 4-96) (Tabellen 2.4.3.1, 2.4.3.2, 2.4.3.3., (27, 31)). Daher wird auf die Darstellung verzichtet.

Tabelle 4-96: Index-spezifische Rücklaufquoten für den Endpunkt „Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF-P/BRIEF/BRIEF-A)“ in Studie 4, Teil 2

Visite	Patienten mit Rücklauf (n)			Patienten SP in Fenfluramin - Gruppe (N)			Rücklaufquote (%)		
	Fenfluramin (0,2 - < 0,4 mg/kg/Tag) (N = 101)	Fenfluramin (0,4 - < 0,6 mg/kg/Tag) (N = 107)	Fenfluramin (0,6 - ≤ 0,7 mg/kg/Tag) (N = 18)	Fenfluramin (0,2 - < 0,4 mg/kg/Tag) (N = 101)	Fenfluramin (0,4 - < 0,6 mg/kg/Tag) (N = 107)	Fenfluramin (0,6 - ≤ 0,7 mg/kg/Tag) (N = 18)	Fenfluramin (0,2 - < 0,4 mg/kg/Tag) (N = 101)	Fenfluramin (0,4 - < 0,6 mg/kg/Tag) (N = 107)	Fenfluramin (0,6 - ≤ 0,7 mg/kg/Tag) (N = 18)
BRIEF-P									
Inhibitorische Selbstkontrolle-Index (ISCI)									
Visite 15	13	14	5	13	16	5	100	88	100
EOT	11	14	5	13	16	5	85	88	100
Flexibilitäts-Index (FI)									
Visite 15	13	14	5	13	16	5	100	88	100
EOT	11	14	5	13	16	5	85	88	100
Metakognitive Entwicklungs-Index (EMI)									
Visite 15	12	14	5	13	16	5	92	88	100
EOT	11	14	5	13	16	5	85	88	100
Globaler Exekutiver Gesamtwert (GEC)									
Visite 15	12	14	5	13	16	5	92	88	100
EOT	11	14	5	13	16	5	85	88	100
BRIEF									
Verhaltensregulations-Index (BRI)									
Visite 15	49	61	10	54	71	12	91	86	83
EOT	48	60	10	54	71	12	89	85	83
Metakognitions-Index (MI)									
Visite 15	48	60	10	54	71	12	89	85	83
EOT	47	59	10	54	71	12	87	83	83
Globaler Exekutiver Gesamtwert (GEC)									
Visite 15	48	60	10	54	71	12	89	85	83
EOT	47	59	10	54	71	12	87	83	83

Visite	Patienten mit Rücklauf (n)			Patienten SP in Fenfluramin - Gruppe (N)			Rücklaufquote (%)		
	Fenfluramin (0,2 - < 0,4 mg/kg/Tag) (N = 101)	Fenfluramin (0,4 - < 0,6 mg/kg/Tag) (N = 107)	Fenfluramin (0,6 - ≤ 0,7 mg/kg/Tag) (N = 18)	Fenfluramin (0,2 - < 0,4 mg/kg/Tag) (N = 101)	Fenfluramin (0,4 - < 0,6 mg/kg/Tag) (N = 107)	Fenfluramin (0,6 - ≤ 0,7 mg/kg/Tag) (N = 18)	Fenfluramin (0,2 - < 0,4 mg/kg/Tag) (N = 101)	Fenfluramin (0,4 - < 0,6 mg/kg/Tag) (N = 107)	Fenfluramin (0,6 - ≤ 0,7 mg/kg/Tag) (N = 18)
BRIEF-A									
Verhaltensregulations-Index (BRI)									
Visite 15	33	17	1	34	22	2	97	77	50
EOT	29	17	1	34	22	2	85	77	50
Metakognitions-Index (MI)									
Visite 15	33	17	1	34	22	2	97	77	50
EOT	29	17	1	34	22	2	85	77	50
Globaler Exekutiver Gesamtwert (GEC)									
Visite 15	33	17	1	34	22	2	97	77	50
EOT	29	17	1	34	22	2	85	77	50
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: Tabellen 2.4.3.1, 2.4.3.2, 2.4.3.3, (27, 31)									

4.4.2.6.4.2.2.2 Verträglichkeitsergebnisse der Langzeit-Verlängerungsstudie Studie 5, Datenschnitt 19.10.2022

Die Ergebnisse der Studie 5 finden sich in Tabelle 4-97 bis Tabelle 4-100.

In Tabelle 4-97 finden sich die Ergebnisse zu den Gesamtraten für „Unerwünschte Ereignisse (UE)“, „Schwerwiegende UE (SUE)“, „Therapieabbruch wegen UE“, „Studienabbruch wegen UE“, „Todesfälle“ sowie „UE differenziert nach Schweregrad“. Diese traten in Studie 4, Teil 2 in einer vergleichbaren Größenordnung wie in der pivotalen Studie auf. Es gab keinen Todesfall (Tabelle 4-97) (20).

Tabelle 4-97: Gesamtraten für die Verträglichkeitsparameter „Unerwünschte Ereignisse (UE)“, „Schwerwiegende UE (SUE)“, „Therapieabbruch wegen UE“, „Studienabbruch wegen UE“, „Todesfälle“ und „UE differenziert nach Schweregrad“, Studie 5

Endpunkt [Studie, Analysepopulation]	Fenfluramin (0,2 - < 0,4 mg/kg/Tag) (N = 31)	Fenfluramin (0,4 - < 0,6 mg/kg/Tag) (N = 49)	Fenfluramin (0,6 - ≤ 0,7 mg/kg/Tag) (N = 11)	Fenfluramin Gesamt (N = 91)
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
UE [Studie 5, SP]	11 (35,5)	22 (44,9)	5 (45,5)	38 (41,8)
SUE [Studie 5, SP]	2 (6,5)	2 (4,1)	1 (9,1)	5 (5,5)
Therapieabbruch wegen UE [Studie 5, SP]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Studienabbruch wegen UE [Studie 5, SP]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Todesfälle [Studie 5, SP]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
UE differenziert nach Schweregrad (mild, moderat, schwer) bis Studienende				
Mild	8 (25,8)	18 (36,7)	4 (36,4)	30 (33,0)
Moderat	6 (19,4)	9 (18,4)	2 (18,2)	17 (18,7)
Schwer	0 (0)	1 (2,0)	0 (0)	1 (1,1)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: Tabellen 3.5.1.1, 3.5.1.2, 3.5.2.1, 3.5.3.1, 3.5.3.3, (28)				

In Tabelle 4-98 finden sich die Ergebnisse zu UE mit $\geq 10\%$ Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA). Diese spiegeln das Auftreten in Studie 4, Teil 1 wider.

Tabelle 4-98: UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA), Studie 5

Endpunkt SOC PT	Fenfluramin (0,2 - < 0,4 mg/kg/Tag) (N = 31)	Fenfluramin (0,4 - < 0,6 mg/kg/Tag) (N = 49)	Fenfluramin (0,6 - \leq 0,7 mg/kg/Tag) (N = 11)	Fenfluramin Gesamt (N = 91)
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (16,1)	1 (2,0)	0 (0)	6 (6,6)
Fatigue	4 (12,9)	0 (0)	0 (0)	4 (4,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (6,5)	10 (20,4)	4 (36,4)	16 (17,6)
Virale Gastroenteritis	0 (0)	0 (0)	2 (18,2)	2 (2,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (6,5)	3 (6,1)	2 (18,2)	7 (7,7)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (22,6)	7 (14,3)	2 (18,2)	16 (17,6)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Tabelle 3.5.1.1, (28)

In Tabelle 4-99 finden sich die Ergebnisse zu SUE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA). Diese traten bei sehr wenigen Patientinnen und Patienten auf und waren auf Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen und Erkrankungen des Nervensystems zurückzuführen.

Tabelle 4-99: SUE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA), Studie 5

Endpunkt SOC PT	Fenfluramin (0,2 - < 0,4 mg/kg/Tag) (N = 31)	Fenfluramin (0,4 - < 0,6 mg/kg/Tag) (N = 49)	Fenfluramin (0,6 - \leq 0,7 mg/kg/Tag) (N = 11)	Fenfluramin Gesamt (N = 91)
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0)	0 (0)	1 (9,1)	1 (1,1)

Endpunkt SOC PT	Fenfluramin (0,2 - < 0,4 mg/kg/Tag) (N = 31)	Fenfluramin (0,4 - < 0,6 mg/kg/Tag) (N = 49)	Fenfluramin (0,6 - ≤ 0,7 mg/kg/Tag) (N = 11)	Fenfluramin Gesamt (N = 91)
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Fraktur der oberen Gliedmaße	0 (0)	0 (0)	1 (9,1)	1 (1,1)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (6,5)	0 (0)	0 (0)	2 (2,2)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Tabelle 3.5.1.2, (28)

Es traten keine schweren UE bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in einem Behandlungsarm auf (20).

In Tabelle 4-100 finden sich die Ergebnisse zu UE bei ≥ 10 Patienten und mit ≥ 1 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA). Diese traten wie in Studie 4, Teil 1 bei wenigen Patientinnen und Patienten auf.

Tabelle 4-100: UE bei ≥ 10 Patienten und mit ≥ 1 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA), Studie 5

Endpunkt	Fenfluramin (0,2 - < 0,4 mg/kg/Tag) (N = 31)	Fenfluramin (0,4 - < 0,6 mg/kg/Tag) (N = 49)	Fenfluramin (0,6 - ≤ 0,7 mg/kg/Tag) (N = 11)	Fenfluramin Gesamt (N = 91)
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (6,5)	10 (20,4)	4 (36,4)	16 (17,6)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Tabelle 3.5.1.1, (28)

Es traten keine UE von besonderem Interesse (AESI) auf (20). Für den Endpunkt C-SSRS lag die Rücklaufquote unter 70 %, so dass die Ergebnisse nicht dargestellt werden (20).

Zusammenfassende Aussagen zum Zusatznutzen in der Kategorie Verträglichkeit

Die Analysen der Verträglichkeitsparameter und Verträglichkeitsendpunkte aus Studie 4, Teil 1 erbrachte keine relevanten Aussagen zum Zusatznutzen von Fenfluramin im vorliegenden Anwendungsgebiet. Somit wurde weder ein höherer noch ein geringerer Schaden von Fenfluramin gegenüber Placebo belegt.

Vor diesem Hintergrund ist es gleichermaßen bedeutsam, dass auch außerhalb der zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen pivotalen klinischen Studie auch in den Langzeit-Verlängerungsstudien keine neuen oder unerwarteten Signale beobachtet wurden.

4.4.2.7 Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen waren in der pivotalen Studie 4, Teil 1 gemäß SAP (16) für den primären Wirksamkeitsendpunkt vorgesehen. Folgende Trennpunkte waren präspezifiziert:

- Alter I: 2 - < 6, 6 - < 12, 12 - < 18
- Alter II: 2 - < 18, 18 - 35 Jahre.
- Geschlecht: Männlich, weiblich
- Ausgangsgewicht: < 37,5 kg, \geq 37,5 kg
- Anzahl von antiepileptischen Begleitmedikationen: \leq 2, 3, \geq 4 (Krankheitsschwere)
- Anzahl früher eingenommener antiepileptischer Begleitmedikationen: 0 - 3, 4 - 6, 7 - 9, \geq 10 (Krankheitsschwere)
- Frequenz von Sturzanfällen zu Baseline (Ereignisse/28 Tage): basierend auf beobachteten Terzilen (Krankheitsschwere)
- Einnahme spezieller antiepileptischer Begleitmedikationen (top 3 basierend auf Datenreview): ja, nein.

Da Patientinnen und Patienten mehr als eine Begleitmedikation einnehmen durften und daher die Top 3 Begleitmedikationen zu nicht disjunkten Analysedatensätzen führen, werden die entsprechenden Subgruppenanalysen nicht im Dossier dargestellt.

Zudem waren Subgruppen für UE (SOC/PT) nach Alter, Geschlecht und antiepileptischer Begleitmedikation präspezifiziert.

In der Dossievorlage (Modul 4) wird vom G-BA die Untersuchung der Studienergebnisse im Hinblick auf Zentrums- und Ländereffekte gefordert. Subgruppenanalysen im Hinblick auf Zentrumseffekte wurden in den beiden Studien nicht durchgeführt. Für eine belastbare Analyse zu Zentrumseffekten müsste ein Zentrum mehr als 10 Patientinnen und Patienten pro Behandlungsarm betreuen. In Studie 4, Teil 1 hatte keines der 65 Zentren mehr als 10 Patientinnen und Patienten pro Behandlungsarm eingeschlossen. In Anbetracht der Patientenzahlen in beiden Studien und ihrer geografischen Verbreitung wurde die Region mit den zwei Ausprägungen Nordamerika und Europa/Australien als Subgruppenmerkmal bestimmt.

In Tabelle 4-101 findet sich eine Matrix über alle relevanten Subgruppenanalysen. Bei den PRO wie z.B. BRIEF-P und BRIEF-A werden nur Subgruppenanalysen zu Endpunkten mit einer Rücklaufquote \geq 70 % gezeigt. Zudem sind die Subgruppenanalysen auf diejenigen Merkmale beschränkt, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patientinnen und Patienten umfassten. Ebenso werden Subgruppenanalysen nur für solche binären Ereignisse je Merkmal dargestellt, bei denen in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

Grundsätzlich wird abgewogen, ob sich der Effekt in einer Subgruppe bei gleicher Effektrichtung in geringerer oder größerer Ausprägung als in der gesamten Zulassungspopulation zeigt, oder ob sich entgegengesetzt gerichtete Effekte in der gesamten Zulassungspopulation und einer bestimmten Subgruppe oder in unterschiedlichen Subgruppen zeigen. Um aus medizinischer Sicht auf eine echte Effektmodifikation durch die weiteren Wirksamkeitsendpunkte schließen zu können, sollte sich ein einheitliches Muster im Sinne konsistenter, gleichgerichteter Effekte zeigen. Folgende Subgruppenmerkmale zeigen ein Signal für überzufällig häufige Interaktionen ($p < 0,05$) (43):

Anzahl von antiepileptischen Begleitmedikationen

Auffällig sind statistisch signifikante Heterogenitäten in den Ergebnissen zu den BRIEF-Skalen Arbeitsgedächtnis, Planen/Strukturieren und Überprüfen, die ihrerseits die statistisch signifikanten Heterogenitätstests des Metakognitions-Indexes und Globalen Exekutiven Gesamtwerts erklären (Tabelle 4-101). Die Effekte in den Subgruppen sind jedoch nicht konsistent gleichgerichtet (Tabelle 4.1.4.3.1, UCB 2022), so dass allein aufgrund dieses Befundes ein Subgruppeneffekt ausgeschlossen werden kann.

Anzahl früher eingenommener antiepileptischer Begleitmedikationen (AED)

Für die Endpunkte „ ≤ 0 % (Verschlechterung) Reduktion der Frequenz aller zählbaren nicht-motorischen Anfälle“, „ > 0 % Reduktion der Frequenz aller zählbaren nicht-motorischen Anfälle“, „ ≥ 25 % Reduktion der Frequenz aller zählbaren nicht-motorischen Anfälle“, „CGI-I: Verschlechterung“ und „QOLCE – Körperliche Aktivität, Energie/Fatigue“ wurde für das Subgruppenmerkmal „Anzahl früher eingenommener antiepileptischer Begleitmedikationen“ statistisch signifikante Interaktionen identifiziert (Tabelle 4-101). Grundsätzlich könnte eine medizinische Rationale für eine unterschiedliche Wirksamkeit in Abhängigkeit von den früher eingenommenen antiepileptischen Begleitmedikationen vorliegen. Für das aufgeführte Merkmal würde man aber aus medizinischer Sicht deutlich unterschiedliche Ergebnisse sowie ein konsistentes, gleichgerichtetes Muster über eine größere Anzahl an weiteren Wirksamkeitsendpunkten und/oder Verträglichkeitsendpunkten erwarten, wenn eine Effektmodifikation vorläge. Bei den Endpunkten „ ≤ 0 % (Verschlechterung) Reduktion der Frequenz aller zählbaren nicht-motorischen Anfälle“, „ > 0 % Reduktion der Frequenz aller zählbaren nicht-motorischen Anfälle“ und „ ≥ 25 % Reduktion der Frequenz aller zählbaren nicht-motorischen Anfälle“ zeigten sich in der Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit 7 - 9 früher eingenommenen AED statistisch signifikante Nachteile von Fenfluramin gegenüber Placebo. Dies ist jedoch kein konsistentes Muster: Beispielsweise hat die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit 7 - 9 früher eingenommenen AED in Bezug auf den primären Endpunkt im Gegensatz zu den anderen Subgruppen, d.h. Patientinnen und Patienten mit 0 - 3, 4 - 6 oder ≥ 10 früher eingenommenen AED, einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Placebo. In der Gesamtschau lässt sich eine Effektmodifikation durch die Anzahl früher eingenommener antiepileptischer Begleitmedikationen auf die dargestellten Endpunkte ausschließen (Tabellen 4.1.2.1.1, 4.1.2.5.3 und 4.1.2.6.3, (43)).

Frequenz von Sturzanfällen zu Baseline

Für die Endpunkte „ $\leq 0\%$ (Verschlechterung) Reduktion der Frequenz aller zählbaren Anfälle“ und „ $> 0\%$ Reduktion der Frequenz aller zählbaren Anfälle“ wurden für das Subgruppenmerkmal „Frequenz von Sturzanfällen zu Baseline“ statistisch signifikante Interaktionen identifiziert (Tabelle 4-101). Da sich diese Heterogenität bei keinem anderen Endpunkt widerspiegelt und die klinische Relevanz dieser beiden Endpunkte als niedrig einzuschätzen ist, gibt auch dieser Befund keinen Anlass für eine subgruppenspezifische Erörterung des Zusatznutzens (Tabelle 4.1.2.5.4, (43)).

Ein bedeutender Befund ist, dass das *Ausgangsgewicht* kein Effektmodifikator ist. Der Trennpunkt $< 37,5\text{ kg}$, $\geq 37,5\text{ kg}$ markiert den Übergang von der Gewichts-abhängigen Maximaldosierung, d.h. $0,7\text{ mg/kg/Tag}$, zur Gewichts-unabhängigen, konstanten Maximaldosis, d.h. 26 mg/Tag . Die Limitierung der Tagesdosis führt also nicht dazu, dass schwerere Patientinnen und Patienten weniger von Fenfluramin profitieren als leichtere.

Insgesamt ist eine Subgruppen-spezifische Betrachtung des Zusatznutzens von Fenfluramin nicht angezeigt.

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

Tabelle 4-101: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin)

Subgruppenmerkmal	● Alter I	● Alter II	● Geschlecht	● Ausgangsgewicht	● Anzahl von antiepileptischen Begleitmedikationen	● Anzahl früher eingenommener antiepileptischer Begleitmedikationen	● Frequenz von Sturzanfällen zu Baseline	○ Geografische Region	○ Abstammung
Änderung (%) der Frequenz der Sturzanfälle	0,9273	0,9232	0,5560	0,7191	0,2569	0,4003	0,2683	0,6441	0,9482
	I ² = 0,0	I ² = 49,6	I ² = 36,1	I ² = 48,0	I ² = 0,0	I ² = 0,0			
Änderung der Frequenz aller zählbaren motorischen Anfälle	0,9013	0,9551	0,4581	0,7989	0,2988	0,4329	0,5390	0,6021	0,9497
	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 14,0	I ² = 0,0	I ² = 45,5	I ² = 33,4	I ² = 12,4	I ² = 0,0	I ² = 0,0
Änderung der Frequenz aller zählbaren nicht-motorischen Anfälle	0,6420	0,7418	0,5835	0,5348	0,2710	0,2543	0,5055	0,1267	0,9372
	I ² = 8,4	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 49,1	I ² = 49,5	I ² = 18,5	I ² = 68,7	I ² = 0,0
Änderung der Frequenz aller zählbaren Anfälle	0,9977	0,9564	0,8432	0,7737	0,7067	0,8062	0,0684	0,9785	0,9015
	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 69,0	I ² = 0,0	I ² = 0,0				
≤ 0 % (Verschlechterung) Reduktion der Frequenz von Sturzanfällen	0,6060	0,3083	0,7739	0,2804	0,2334	0,2786	0,5659	0,8026	0,9890
	I ² = 6,4	I ² = 30,4	I ² = 0,0	I ² = 39,4	I ² = 48,9	I ² = 42,9	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 0,0
> 0 % Reduktion der Frequenz von Sturzanfällen	0,7499	0,5841	0,5723	0,6848	0,1196	0,2340	0,4888	0,9045	0,9132
	I ² = 0,0	I ² = 10,7	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 54,3	I ² = 43,0	I ² = 24,1	I ² = 0,0	I ² = 0,0
≥ 25 % Reduktion der Frequenz von Sturzanfällen	0,8795	0,9858	0,3194	0,3499	0,3963	0,6846	0,1470	0,8157	0,9386
	I ² = 0,0	I ² = 11,2	I ² = 60,6	I ² = 0,0	I ² = 53,5	I ² = 3,2	I ² = 66,9	I ² = 39,1	I ² = 30,4
≥ 50 % Reduktion der Frequenz von Sturzanfällen	0,7601	0,4086	0,4494	0,5654	0,5600	0,5968	0,5566	0,6878	0,4273
	I ² = 18,2	I ² = 66,2	I ² = 51,9	I ² = 43,7	I ² = 49,2	I ² = 17,4	I ² = 31,6	I ² = 65,6	I ² = 50,0
≤ 0 % (Verschlechterung) Reduktion der Frequenz aller zählbaren motorischen Anfälle	0,6225	0,3577	0,9228	0,4617	0,2874	0,3152	0,7750	0,6989	0,9569
	I ² = 8,7	I ² = 25,2	I ² = 0,0	I ² = 17,3	I ² = 44,7	I ² = 44,7	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 0,0
> 0 % Reduktion der Frequenz aller zählbaren motorischen Anfälle	0,6212	0,3019	0,7843	0,8322	0,1333	0,2409	0,7358	0,6431	0,8319
	I ² = 0,0	I ² = 25,2	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 43,0	I ² = 40,5	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 0,0

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

Subgruppenmerkmal	● Alter I	● Alter II	● Geschlecht	● Ausgangsgewicht	● Anzahl von antiepileptischen Begleitmedikationen	● Anzahl früher eingenommener antiepileptischen Begleitmedikationen	● Frequenz von Sturzanfällen zu Baseline	○ Geografische Region	○ Abstammung
≥ 25 % Reduktion der Frequenz aller zählbaren motorischen Anfälle	0,8426	0,7560	0,1175	0,1708	0,4227	0,7646	0,2386	0,4815	0,8928
	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 73,2	I ² = 0,0	I ² = 42,9	I ² = 0,0	I ² = 54,3	I ² = 43,2	I ² = 0,0
≥ 50 % Reduktion der Frequenz aller zählbaren motorischen Anfälle	0,7640	0,5011	0,4675	0,8887	0,2800	0,6930	0,5871	0,7403	0,4347
	I ² = 18,5	I ² = 62,5	I ² = 33,2	I ² = 42,9	I ² = 59,7	I ² = 15,1	I ² = 36,7	I ² = 59,2	I ² = 59,5
≤ 0 % (Verschlechterung) Reduktion der Frequenz aller zählbaren nicht-motorischen Anfälle	0,4925	0,2162	0,4404	0,6895	0,3406	0,0010	0,3028	0,4746	0,7837
	I ² = 0,0	I ² = 33,1	I ² = 14,2	I ² = 0,0	I ² = 34,6	I² = 74,7	I ² = 27,8	I ² = 0,0	I ² = 0,0
> 0 % Reduktion der Frequenz aller zählbaren nicht-motorischen Anfälle	0,4856	0,2205	0,4328	0,6631	0,4087	0,0010	0,3128	0,4833	0,7998
	I ² = 7,4	I ² = 35,9	I ² = 18,1	I ² = 0,0	I ² = 27,2	I² = 76,4	I ² = 28,3	I ² = 0,0	I ² = 0,0
≥ 25 % Reduktion der Frequenz aller zählbaren nicht-motorischen Anfälle	0,7932	0,6185	0,4052	0,3692	0,1526	0,0488	0,3537	0,2116	0,9601
	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 27,6	I ² = 16,0	I ² = 52,3	I² = 61,3	I ² = 31,4	I ² = 10,0	I ² = 0,0
≥ 50 % Reduktion der Frequenz aller zählbaren nicht-motorischen Anfälle	0,5163	0,5850	0,6883	0,7721	0,2612	0,1464	0,4534	0,2535	0,6392
	I ² = 31,0	I ² = 37,6	I ² = 25,8	I ² = 0,0	I ² = 16,4	I ² = 55,8	I ² = 24,5	I ² = 20,3	I ² = 0,0
≤ 0 % (Verschlechterung) Reduktion der Frequenz aller zählbaren Anfälle	0,9222	0,5875	0,7459	0,9542	0,9400	0,7998	0,0067	0,7111	0,8926
	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I² = 72,9	I ² = 0,0	I ² = 0,0				
> 0 % Reduktion der Frequenz aller zählbaren Anfälle	0,9742	0,8762	0,6485	0,8762	0,8249	0,8254	0,0056	0,8064	0,8588
	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I² = 77,5	I ² = 0,0	I ² = 0,0				
≥ 25 % Reduktion der Frequenz aller zählbaren Anfälle	0,8665	0,8290	0,2863	0,2845	0,6779	0,3321	0,3697	0,4665	0,8795
	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 60,4	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 46,4	I ² = 27,3	I ² = 41,1	I ² = 0,0
≥ 50 % Reduktion der Frequenz aller zählbaren Anfälle	0,9543	0,8102	0,7273	0,9205	0,4056	0,9357	0,7718	0,4981	0,2699
	I ² = 0,0	I ² = 1,1	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 29,0	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 47,2	I ² = 48,7
	0,5448	0,9053	0,4216	0,8476	0,6426	0,1789	0,0642	0,1472	0,9273

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

Subgruppenmerkmal	● Alter I	● Alter II	● Geschlecht	● Ausgangsgewicht	● Anzahl von antiepileptischen Begleitmedikationen	● Anzahl früher eingenommener antiepileptischen Begleitmedikationen	● Frequenz von Sturzanfällen zu Baseline	○ Geografische Region	○ Abstammung
Häufigkeit von Status epilepticus, Inzidenz (Tagebuchdaten)	I ² = 7,9	I ² = 0,0	I ² = 17,5	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 47,8	I ² = 68,7	I ² = 64,7	I ² = 0,0
Status epilepticus (Tagebuchdaten, ohne UE)	0,7368	0,8726	0,3724	0,3053	0,5616	0,3981	0,2768	0,5130	0,1725
	I ² = 100,0	I ² = 100,0	I ² = 33,5	I ² = 72,1	I ² = 10,7	I ² = 44,1	I ² = 48,7	I ² = 0,7	I ² = 81,7
CGI-I: Leichte, starke oder sehr starke Verbesserung	0,6336	0,4149	0,5146	0,8417	0,1679	0,9834	0,1316	0,7773	0,4902
	I ² = 10,5	I ² = 33,4	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 53,6	I ² = 0,0	I ² = 63,3	I ² = 0,0	I ² = 0,0
CGI-I: Starke oder sehr starke Verbesserung	0,4788	0,5317	0,6544	0,7716	0,0913	NB	0,7350	0,8106	0,5931
	I ² = ND	I ² = 77,2	I ² = 73,7	I ² = 68,0	I ² = ND		I ² = ND	I ² = 78,3	I ² = 71,8
CGI-I: Verschlechterung	0,5299	0,3017	0,3759	0,4037	0,6046	0,0329	0,4765	0,8477	0,4246
	I ² = ND	I ² = 48,5	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 16,9	I² = ND	I ² = 23,4	I ² = 0,0	I ² = ND
QOLCE, Gesamtscore	0,2136	0,2775	0,1618	0,1010	0,9994	0,4166	0,7914	0,8687	0,4083
	I ² = 52,1	I ² = 48,1	I ² = 64,3	I ² = 71,4	I ² = 0,0	I ² = 32,5	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 20,8
QOLCE – Körperliche Aktivität, Körperliche Einschränkungen	0,1702	0,0991	0,8771	0,0710	0,4137	0,1723	0,8660	0,7903	0,8377
	I ² = 57,4	I ² = 71,5	I ² = 0,0	I ² = 75,4	I ² = 32,9	I ² = 54,7	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 0,0
QOLCE – Körperliche Aktivität, Energie/ Fatigue	0,7532	0,8452	0,7899	0,1472	0,1164	0,0394	0,2998	0,3965	0,9016
	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 66,1	I ² = 64,2	I² = 69,9	I ² = 46,5	I ² = 29,2	I ² = 0,0
QOLCE – Wohlbefinden, Depression	0,4998	0,6739	0,3445	0,0943	0,6672	0,4776	0,8932	0,7149	0,6455
	I ² = 28,0	I ² = 0,0	I ² = 39,2	I ² = 72,7	I ² = 0,0	I ² = 32,0	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 0,0
QOLCE – Wohlbefinden, Angst	0,3557	0,6728	0,8261	0,5959	0,3156	0,5434	0,7389	0,1336	0,0931
	I ² = 37,8	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 43,6	I ² = 23,5	I ² = 0,0	I ² = 66,9	I ² = 69,0
QOLCE – Kognition,	0,8901	0,8075	0,0485	0,5701	0,6534	0,5302	0,9980	0,7374	0,9854

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

Subgruppenmerkmal	● Alter I	● Alter II	● Geschlecht	● Ausgangsgewicht	● Anzahl von antiepileptischen Begleitmedikationen	● Anzahl früher eingenommener antiepileptischen Begleitmedikationen	● Frequenz von Sturzanfällen zu Baseline	○ Geografische Region	○ Abstammung
Aufmerksamkeit/ Konzentration	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I² = 78,4	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 24,4	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 0,0
QOLCE – Soziale Aktivitäten, Soziale Aktivität	0,9435	0,6048	0,4778	0,5367	0,7372	0,3237	0,9515	0,7534	0,5879
	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 8,8	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 41,9	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 0,0
QOLCE – Verhalten, Verhalten	0,1474	0,3770	0,2948	0,4848	0,1580	0,4336	0,7232	0,0336	0,9737
	I ² = 60,3	I ² = 32,3	I ² = 46,8	I ² = 7,7	I ² = 60,9	I ² = 35,4	I ² = 0,0	I² = 80,4	I ² = 0,0
QOLCE – Allgemeine Gesundheit Allgemeine Gesundheit	0,4496	0,2799	0,3338	0,9894	0,8940	0,6679	0,4329	0,4698	0,3431
	I ² = 32,3	I ² = 48,1	I ² = 39,4	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 32,6	I ² = 11,9	I ² = 41,5
QOLCE – Lebensqualität, Lebensqualität Item	0,2136	0,2775	0,1618	0,1010	0,9994	0,4166	0,7914	0,8687	0,4083
	I ² = 52,1	I ² = 48,1	I ² = 64,3	I ² = 71,4	I ² = 0,0	I ² = 32,5	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 20,8
QOLCE – Lebensqualität, Lebensqualität gesamt	0,7294	0,8454	0,2630	0,2269	0,5557	0,1283	0,8651	0,0940	0,5322
	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 50,6	I ² = 55,6	I ² = 10,0	I ² = 60,0	I ² = 0,0	I ² = 71,9	I ² = 0,0
Responderanalyse: QOLCE, Gesamtscore	0,4360	0,4540	0,0889	0,4751	0,9727	0,7634	0,9517	0,7753	0,0935
	I ² = 8,3	I ² = 0,0	I ² = 51,8	I ² = 0,0	I ² = 11,2	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 11,2
Responderanalyse: QOLCE, Körperliche Einschränkungen	0,0260	0,3847	0,8546	0,0509	0,4664	0,0780	0,2971	0,8784	0,4197
	I² = ND	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 49,3	I ² = 16,5	I ² = ND	I ² = ND	I ² = 0,0	I ² = 15,1
Responderanalyse: QOLCE, Energie/ Fatigue	0,6326	0,6673	0,1338	0,4405	0,3331	0,8602	0,4625	0,2580	0,2325
	I ² = 1,1	I ² = 0,0	I ² = 58,9	I ² = 8,9	I ² = 38,5	I ² = 0,0	I ² = 24,0	I ² = 0,0	I ² = 12,1
Responderanalyse: QOLCE, Depression	NB	0,1566	0,1648	0,2458	0,1213	NB	0,7218	0,5788	0,4957
		I ² = ND	I ² = 67,7	I ² = 60,8	I ² = ND		I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 37,5
Responderanalyse: QOLCE, Angst	0,1054	0,5808	0,4563	0,5898	0,2143	0,3067	0,4938	0,1554	0,0801
	I ² = 46,2	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 48,2	I ² = 33,8	I ² = 15,5	I ² = 63,3	I ² = 53,3

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

Subgruppenmerkmal	● Alter I	● Alter II	● Geschlecht	● Ausgangsgewicht	● Anzahl von antiepileptischen Begleitmedikationen	● Anzahl früher eingenommener antiepileptischen Begleitmedikationen	● Frequenz von Sturzanfällen zu Baseline	○ Geografische Region	○ Abstammung
Responderanalyse: QOLCE, Aufmerksamkeit/ Konzentration	0,3332	0,5399	0,0832	0,4019	0,6259	0,5459	0,9761	0,4423	0,9665
	I ² = 28,6	I ² = 0,0	I ² = 48,3	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 7,1	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 0,0
Responderanalyse: QOLCE, Soziale Aktivitäten	0,7282	0,408	0,3531	0,8612	0,8825	0,3305	0,2782	0,2063	0,6296
	I ² = 0,0	I ² = 16,7	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 39,5	I ² = 45,3	I ² = 55,9	I ² = 0,0
Responderanalyse: QOLCE, Verhalten	NB	0,6605	0,8425	0,9234	0,7517	0,8945	0,6246	0,1627	0,3041
		I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 55,2	I ² = 0,0
Responderanalyse: QOLCE, Allgemeine Gesundheit	0,8137	0,5627	0,5420	0,9063	0,8000	0,7194	0,7994	0,0630	0,6542
	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 73,1	I ² = 0,0
Responderanalyse: QOLCE, Lebensqualität Item	0,4360	0,4540	0,0889	0,4751	0,9727	0,7634	0,9517	0,7753	0,0935
	I ² = 8,3	I ² = 0,0	I ² = 51,8	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 11,2
Responderanalyse: QOLCE, Lebensqualität gesamt	0,6232	0,7031	0,9871	0,2772	0,7300	0,1086	0,2010	0,0714	0,6799
	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 6,8	I ² = 0,0	I ² = ND	I ² = 46,9	I ² = 46,2	I ² = 0,0
UE	0,4688	0,1152	0,1589	0,9183	0,9775	0,8898	0,6872	0,7617	NB
	I ² = 27,3	I ² = 68,9	I ² = 60,1	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 0,0	
SUE	NB	0,2040	0,8940	0,9487	NB	NB	NB	0,6642	0,2118
		I ² = ND	I ² = 0,0	I ² = 0,0				I ² = 0,0	I ² = 0,0
UE (leicht)	0,7946	0,5062	0,3530	0,5969	0,8607	0,9722	0,9851	0,5814	0,6223
	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 42,7	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 4,0	I ² = 0,0
UE (moderat)	0,7650	0,6004	0,6307	0,4316	0,9241	0,9202	0,8883	0,7719	0,0578
	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 2,5	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 59,4
BRIEF	0,7492	0,5873	0,7380	0,3854	0,0954	0,0943	0,4099	0,1258	0,2079

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

Subgruppenmerkmal	● Alter I	● Alter II	● Geschlecht	● Ausgangsgewicht	● Anzahl von antiepileptischen Begleitmedikationen	● Anzahl früher eingenommener antiepileptischen Begleitmedikationen	● Frequenz von Sturzanfällen zu Baseline	○ Geografische Region	○ Abstammung
Hemmen	I ² = 100,0	I ² = 100,0	I ² = 0,0	I ² = 65,0	I ² = 67,3	I ² = 69,9	I ² = 33,4	I ² = 68,4	I ² = 78,6
Umstellen	0,3894	0,1317	0,8208	0,3004	0,0764	0,6723	0,9650	0,6238	0,3457
	I ² = 100,0	I ² = 100,0	I ² = 0,0	I ² = 72,4	I ² = 68,1	I ² = 19,1	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 67,2
Emotionale Kontrolle	0,1672	0,0669	0,7178	0,4684	0,2324	0,8973	0,8592	0,3235	0,4665
	I ² = 100,0	I ² = 100,0	I ² = 0,0	I ² = 56,0	I ² = 54,1	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 41,7	I ² = 55,5
Initiative	0,5306	0,2669	0,5058	0,1900	0,1821	0,1208	0,9967	0,8113	0,8714
	I ² = 100,0	I ² = 100,0	I ² = 2,5	I ² = 80,1	I ² = 57,7	I ² = 68,7	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 0,0
Arbeitsgedächtnis	0,0218	0,0276	0,6492	0,0099	0,0405	0,2915	0,4507	0,9808	0,6721
	I² = 100,0	I² = 100,0	I ² = 0,0	I² = 93,0	I² = 74,8	I ² = 55,3	I ² = 28,9	I ² = 0,0	I ² = 12,3
Planen/Strukturieren	0,8672	0,7998	0,7804	0,3866	0,0264	0,6893	0,9717	0,4504	0,9205
	I ² = 100,0	I ² = 100,0	I ² = 0,0	I ² = 65,1	I² = 76,9	I ² = 16,4	I ² = 0,0	I ² = 16,7	I ² = 0,0
Ordnen/Organisieren	0,7367	0,4768	0,5955	0,8608	0,2903	0,0931	0,5026	0,0983	0,5258
	I ² = 100,0	I ² = 100,0	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 47,2	I ² = 71,6	I ² = 18,8	I ² = 71,8	I ² = 48,6
Überprüfen	0,9183	0,8129	0,9341	0,2396	0,0444	0,0718	0,8499	0,4437	0,3454
	I ² = 100,0	I ² = 100,0	I ² = 0,0	I ² = 76,8	I² = 72,9	I ² = 72,2	I ² = 0,0	I ² = 19,1	I ² = 68,3
Verhaltensregulations-Index (BRI)	0,3774	0,2052	0,9360	0,2465	0,0877	0,3407	0,6724	0,0920	0,3242
	I ² = 100,0	I ² = 100,0	I ² = 0,0	I ² = 76,3	I ² = 66,9	I ² = 51,6	I ² = 0,0	I ² = 72,6	I ² = 68,8
Metakognitions-Index (MI)	0,5247	0,4741	0,8173	0,1182	0,0308	0,0968	0,8241	0,6500	0,8680
	I ² = 100,0	I ² = 100,0	I ² = 0,0	I ² = 84,6	I² = 75,9	I ² = 70,2	I ² = 0,0	I ² = 0,0	I ² = 0,0
Globaler Exekutiver Gesamtwert (GEC)	0,3690	0,3163	0,7567	0,0813	0,0222	0,0819	0,9082	0,5100	0,8679
	I ² = 100,0	I ² = 100,0	I ² = 0,0	I ² = 86,9	I² = 77,1	I ² = 71,6	I ² = 0,0	I ² = 1,7	I ² = 0,0

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

Subgruppenmerkmal	● Alter I	● Alter II	● Geschlecht	● Ausgangsgewicht	● Anzahl von antiepileptischen Begleitmedikationen	● Anzahl früher eingenommener antiepileptischen Begleitmedikationen	● Frequenz von Sturzanfällen zu Baseline	○ Geografische Region	○ Abstammung
<p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Präspezifiziert ○ Nicht präspezifiziert <p>Quellen: Tabellen 1.1.1.1.1, 1.1.2.1.1, 1.1.3.1.1, (27)</p>									

4.4.2.8 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung ist die RCT Studie 4, Teil 1 mit endpunktbezogen hoher Ergebnissicherheit und den entsprechenden statistisch signifikanten Effekten dargestellt worden. Nachfolgend wird die Aussagekraft der RCT für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit (interne Validität) und der Alltagsnähe (externe Validität) dargestellt.

Interne Validität (Ergebnissicherheit)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig, da es sich bei Studie 4, Teil 1 um eine adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete randomisierte, kontrollierte, verblindete klinische Studie handelt (Anhang 4-F). Darüber hinaus wurden in der Studie patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit mit einem niedrigen endpunktspezifischen Verzerrungspotential untersucht. Aus dem Fehlen von endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Verzerrungsaspekten resultiert eine hohe Ergebnissicherheit.

Externe Validität (Alltagsnähe)

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

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

Die Population der Studie ist nach Maßgabe der allgemeinen Patientencharakteristika mit der Zielpopulation in Deutschland vergleichbar.

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

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

Datenqualität

In dem klinischen Studienbericht wird zur Sicherstellung der Datenqualität auf die Wahrung der Datengüte in klinischen Studien nach den Prinzipien der „Deklaration von Helsinki“ verwiesen (19, 44). Die erfolgte Zulassung seitens FDA und EMA ist eine Bestätigung für die hohen Standards, die bei der Datenqualität der Studien angelegt wurden.

Interne Konsistenz

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

Validität der Endpunkte

Alle für dieses Dossier herangezogenen Endpunkte der Kategorien Morbidität und Lebensqualität sind für das Lennox-Gastaut-Syndrom etabliert und alltagsnah und haben dadurch eine hohe externe Validität. Die interne Validität ergibt sich durch das niedrige Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

Aussagesicherheit

Die Zulassungsstudie Studie 4, Teil 1 entspricht dem Evidenzgrad Stufe 1b und hat ein niedriges Verzerrungspotenzial. Die Aussagekraft der studienspezifischen Nachweise ist als „hoch“ einzustufen und erfüllt die Anforderungen für die Kategorie „Hinweis“ bei der Aussagesicherheit.

4.4.2.9 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Tabelle 4-102 zeigt eine Zusammenstellung aller für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Fenfluramin relevanten Ergebnisse der Analyse der pivotalen Studie. Diese Zusammenstellung verdichtet die ausführlichen Betrachtungen der Kategorien Mortalität (4.4.2.6.1), Morbidität (4.4.2.6.2), Lebensqualität (4.4.2.6.3) und Verträglichkeit (4.4.2.6.4).

Tabelle 4-102: Relevante Studienergebnisse für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin für die Behandlung von Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom

Kategorie Endpunkt	Relatives Risiko [95 %-KI] Inverses relatives Risiko ^A p-Wert ^B	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
Mortalität			↔
Morbidität			↑↑
Anteil Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der Frequenz von Sturzanfällen pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)			
Studie 4, Teil 1	RR: 2,34 [1,14; 4,78] invRR: 0,43 [0,21; 0,88] p = 0,0202	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	↑↑
Anteil Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der Frequenz aller zählbaren motorischen Anfälle (GTC, SGTC, TS, AS, TA, CS, FS, HS) pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)			
Studie 4, Teil 1	RR: 2,63 [1,23; 5,61] invRR: 0,38 [0,18; 0,81] p = 0,0123	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	↑↑

Kategorie Endpunkt	Relatives Risiko [95 %-KI] Inverses relatives Risiko ^A p-Wert ^B	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
Anteil Patienten mit ≥ 25 % Reduktion der Frequenz von Sturzanfällen pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)			
Studie 4, Teil 1	RR: 1,67 [1,15; 2,42] invRR: 0,60 [0,41; 0,87] p = 0,0067	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	↑↑
Anteil Patienten mit ≥ 25 % Reduktion der Frequenz aller zählbaren motorischen Anfälle (GTC, SGTC, TS, AS, TA, CS, FS, HS) pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)			
Studie 4, Teil 1	RR: 1,49 [1,04; 2,13] invRR: 0,67 [0,47; 0,96] p = 0,0317	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	↑↑
Anteil Patienten mit Verbesserung (starke oder sehr starke Verbesserung) des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) aus Sicht der Eltern/Betreuenden bis Studienende			
Studie 4, Teil 1	RR: 6,96 [2,56; 18,98] invRR: 0,14 [0,05; 0,39] p = 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	↑↑
Anteil Patienten mit Verbesserung (leichte, starke oder sehr starke Verbesserung) des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) aus Sicht der Eltern/Betreuenden bis Studienende			
Studie 4, Teil 1	RR: 1,65 [1,18; 2,31] invRR: 0,61 [0,43; 0,85] p = 0,0032	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	↑↑
Lebensqualität			↔
Verträglichkeit			↔
<p>Endpunkte sind in der Reihenfolge abnehmender, angenommener Patientenrelevanz unabhängig von der Effektstärke genannt.</p> <p>A: Inverse relative Risiken (Kehrwerte) zum Vergleich mit vom IQWiG publizierten, inferenzstatistischen Schwellenwerten</p> <p>B: p-Werte ermittelt durch logistische Regression adjustiert für den Stratifizierungsfaktor Gewicht (< 37,5 kg, \geq 37,5 kg)</p> <p>Statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑)</p> <p>Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔)</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Die pivotale RCT Studie 4, Teil 1 zeigte Hinweise auf statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von Fenfluramin im Vergleich zu Placebo in der Kategorie Morbidität, denen keine relevanten Nachteile in den Kategorien Mortalität, Lebensqualität und Verträglichkeit gegenüberstehen. Wie in Abschnitt 4.4.2.4 dargelegt, sind die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Mit Fenfluramin wird eine „bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 erreicht [...], insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“ (Verfahrensordnung des G-BA, (11)).

In der Gesamtschau ergibt sich für Fenfluramin für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

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

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

Tabelle 4-103: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

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

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Europäisches Parlament. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden: Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften; 1999 [Stand: 04.01.2023]. Verfügbar unter: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:02000R0141-20090807&from=NL>.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

2. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation Fenfluramine hydrochloride for the treatment of Lennox Gastaut syndrome; 2017 [Stand: 04.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/17/1836-public-summary-opinion-orphan-designation-fenfluramine-hydrochloride-treatment-lennox-gastaut_en.pdf.
3. European Medicines Agency. Opinion of the committee for medicinal products for human use on a type II variation to the terms of the marketing authorisation: EMA/CHMP/916921/2022; 2022.
4. Bundesministeriums der Justiz und für Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung; 2020 [Stand: 04.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/__35a.html.
5. Zogenix ROI Limited. Fachinformation Fintepla 2,2 mg/ml Lösung zum Einnehmen; 2023. Verfügbar unter: www.fachinfo.de; https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230124158297/anx_158297_de.pdf.
6. Bast T. Lennox-Gastaut-Syndrom: Wie behandeln? Z. Epileptol. 2021; 34(2):136–45. doi: 10.1007/s10309-021-00396-2.
7. Cross JH, Auvin S, Falip M, Striano P, Arzimanoglou A. Expert Opinion on the Management of Lennox-Gastaut Syndrome: Treatment Algorithms and Practical Considerations. Front Neurol 2017; 8:505. doi: 10.3389/fneur.2017.00505.
8. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabbout R, Riney K, Samia P et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia 2022; 63(6):1398–442. doi: 10.1111/epi.17241.
9. Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Expanding the Treatment Landscape for Lennox-Gastaut Syndrome: Current and Future Strategies. CNS Drugs 2021; 35(1):61–83. doi: 10.1007/s40263-020-00784-8.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage II.1: Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards, Stand 20.02.2020; 2020 [Stand: 04.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2020-02-20_An12_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. In Kraft getreten am 04.02.2023; 2023 [Stand: 07.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3055/VerfO_2022-10-20_iK_2023-02-04.pdf.
12. European Commission. Adoption of COMMISSION IMPLEMENTING DECISION amending the marketing authorisation granted by Decision C(2020)9497(final) for

- “Fintepla - fenfluramine”, an orphan medicinal product for human use: EU/1/20/1491 - EMEA/H/C/003933/II/0012; 2023 [Stand: 04.02.2023]. Verfügbar unter: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1491.htm>.
13. Bundesministeriums der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130bSGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV); 2019 [Stand: 04.01.2023]. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
 14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Cannabidiol – AWG B 2021 [Stand: 04.01.2023]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/599/#nutzenbewertung>.
 15. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ (Clinical research ed.)* 2010; 340:c332.
 16. Zogenix International Limited. Study ZX008-1601: A Two-Part Study of ZX008 in Children and Adults with Lennox-Gastaut Syndrome (LGS); Part 1: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Two Fixed Doses of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution as Adjunctive Therapy for Seizures in Children and Adults with LGS, Followed by Part 2: An Open-label Extension to Assess Long-Term Safety of ZX008 in Children and Adults with LGS: Statistischer Analyseplan (Version 2.0 dated 08-January-2020); 2020.
 17. UCB Pharma GmbH. Analysis Specifications: Benefit Dossier; Compound: Fenfluramine; 2023.
 18. Zogenix International Limited. Study ZX008-1601: A Two-Part Study of ZX008 in Children and Adults with Lennox-Gastaut Syndrome (LGS); Part 1: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Two Fixed Doses of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution as Adjunctive Therapy for Seizures in Children and Adults with LGS, Followed by Part 2: An Open-label Extension to Assess Long-Term Safety of ZX008 in Children and Adults with LGS: Interim Clinical Study Report Part 2 Cohort A; 2021.
 19. Zogenix International Limited. Study ZX008-1601: A Two-Part Study of ZX008 in Children and Adults with Lennox-Gastaut Syndrome (LGS); Part 1: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Two Fixed Doses of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution as Adjunctive Therapy for Seizures in Children and Adults with LGS, Followed by Part 2: An Open-label Extension to Assess Long-Term Safety of ZX008 in Children and Adults with LGS: Clinical Study Report Part 1 Cohort A; 2021.
 20. Zogenix International Limited. Study ZX008-1900: An Open-Label Extension Trial To Assess The Long-Term Safety Of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution As An Adjunctive Therapy For Seizures In Patients With Rare Seizure Disorders Such As

Epileptic Encephalopathies Including Dravet Syndrome And Lennox–Gastaut Syndrome.: Clinical Study Report; 2021.

21. Food and Drug Administration. Naming of Drug Products Containing Salt Drug Substances; 2015 [Stand: 04.01.2023]. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/87247/download>.
22. Zogenix International Limited. ZX008 Dose Conversion from 2.5mg/ml Fenfluramine HCl salt to 2.2mg/ml Free Base; 2020.
23. Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B, Sullivan JE, Nickels KC, Lagae L et al. Efficacy and Safety of Fenfluramine for the Treatment of Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2022; 79(6):554–64. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.0829.
24. Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B, Sullivan J, Nickels KC, Lagae L et al. Fenfluramine provides clinically meaningful reduction in frequency of drop seizures in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia* 2022. doi: 10.1111/epi.17431.
25. Zogenix International Limited. Study ZX008-1601: A Two-Part Study of ZX008 in Children and Adults with Lennox-Gastaut Syndrome (LGS); Part 1: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Two Fixed Doses of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution as Adjunctive Therapy for Seizures in Children and Adults with LGS, Followed by Part 2: An Open-label Extension to Assess Long-Term Safety of ZX008 in Children and Adults with LGS: Clinical Study Protocol Part 1 Cohort A; 2019.
26. Strzelczyk A, Schubert-Bast S, Simon A, Wyatt G, Holland R, Rosenow F. Epidemiology, healthcare resource use, and mortality in patients with probable Lennox-Gastaut syndrome: A population-based study on German health insurance data. *Epilepsy Behav* 2021; 115:107647. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107647.
27. UCB Pharma GmbH. Studie 4, Teil 1 und 2 - eigene Berechnungen; 2022.
28. UCB Pharma GmbH. Studie 5 - eigene Berechnungen; 2022.
29. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders (Draft): CHMP/EWP/566/98 Rev.3, Committee for medicinal products for human use (CHMP); 2018 [Stand: 04.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-2_en.pdf.
30. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S et al. A definition and classification of status epilepticus-Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015; 56(10):1515–23. doi: 10.1111/epi.13121.
31. UCB Pharma GmbH. Studie 4, Teil 1 und 2 - eigene Berechnungen zu Rücklaufquoten; 2022.
32. European Medicines Agency. ICH Topic E2A: Clinical Safety Data Management: Definitions and standards for expedited reporting; 1995 [Stand: 04.01.2023]. Verfügbar

unter: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e2a-clinical-safety-data-management-definitions-standards-expedited-reporting>.

33. European Medicines Agency. ICH guideline E2F on development safety update report; 2011 [Stand: 04.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-e2f-development-safety-update-report-step-5_en.pdf.
34. Ceulemans B, Boel M, Leyssens K, van Rossem C, Neels P, Jorens PG et al. Successful use of fenfluramine as an add-on treatment for Dravet syndrome. *Epilepsia* 2012; 53(7):1131–9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03495.x.
35. Ceulemans B, Schoonjans A-S, Marchau F, Paelinck BP, Lagae L. Five-year extended follow-up status of 10 patients with Dravet syndrome treated with fenfluramine. *Epilepsia* 2016; 57(7):e129-34. doi: 10.1111/epi.13407.
36. Lagae L, Sullivan J, Knupp K, Laux L, Polster T, Nikanorova M et al. Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394(10216):2243–54. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32500-0.
37. Nabbout R, Mistry A, Zuberi S, Villeneuve N, Gil-Nagel A, Sanchez-Carpintero R et al. Fenfluramine for Treatment-Resistant Seizures in Patients With Dravet Syndrome Receiving Stiripentol-Inclusive Regimens: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2019; 77(3):300–8. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.4113.
38. JANSSEN-CILAG GmbH. Fachinformation Topamax ® 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten; 2022 [Stand: 04.01.2023]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014374>.
39. Stuss DT, Alexander MP. Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychological research* 2000; 63(3-4):289–98.
40. Gioia GA, Isquith PK, Guy SC, Kenworthy L. Behavior rating inventory of executive function. *Child neuropsychology : a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence* 2000; 6(3):235–8. doi: 10.1076/chin.6.3.235.3152.
41. Parrish J, Geary E, Jones J, Seth R, Hermann B, Seidenberg M. Executive functioning in childhood epilepsy: parent-report and cognitive assessment. *Developmental medicine and child neurology* 2007; 49(6):412–6. doi: 10.1111/j.1469-8749.2007.00412.x.
42. Sherman EMS, Slick DJ, Eyrl KL. Executive dysfunction is a significant predictor of poor quality of life in children with epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47(11):1936–42. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00816.x.
43. UCB Pharma GmbH. Subgruppenanalysen Studie 4, Teil 1 - eigene Berechnungen; 2022.
44. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects – WMA – The World Medical Association; 2018 [Stand: 04.01.2023]. Verfügbar unter: <https://www.wma.net/policies-post/wma->

declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname		
Suchoberfläche		
Datum der Suche		
Zeitsegment		
Suchfilter		
#	Suchbegriffe	Ergebnis

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	
Internetadresse	
Datum der Suche	
Eingabeoberfläche	
Suchstrategie	
Treffer	

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. (10, 11) (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-104 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür jede Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-104 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-104 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 4 (ZX008-1601, Teil 1, Kohorte A, NCT03355209, 2017-002628-26)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel</p> <p>Das Ziel der vorliegenden randomisierten Phase III-Studie war es, die Wirksamkeit von Fenfluramin (ZX008) in zwei verschiedenen Dosierungen gegenüber Placebo als Zusatztherapie bei Kindern und Erwachsenen im Alter von 2-35 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) nachzuweisen (Studie ZX008-1601, Teil 1, Kohorte A, Synonym Studie 4 Teil 1 Kohorte A, Kurzform Studie 4, Teil 1). Des Weiteren wurde die Verträglichkeit von Fenfluramin im Vergleich zu Placebo untersucht.</p> <p>Im Anschluss an den Teil 1 der Studie 4 konnten geeignete Patientinnen und Patienten in den offenen Teil 2 der Studie 4 zur Untersuchung der Langzeitsicherheit von Fenfluramin wechseln.</p> <p>Primäres Studienziel</p> <p>Das primäre Studienziel war der Nachweis der überlegenen Wirksamkeit von 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin im Vergleich zu Placebo als Zusatztherapie zur Behandlung unkontrollierter Anfälle bei Kindern und Erwachsenen mit LGS, basierend auf der Änderung (%) der Frequenz der Sturzanfälle pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte Titrations- und Erhaltungsphase (T+E*)).</p> <p>*Dauer der Titrationsphase: 2 Wochen; Dauer der Erhaltungsphase: 12 Wochen</p> <p>Sekundäre Studienziele</p> <p><u>Wirksamkeit</u></p> <p>Vorrangiges sekundäres Wirksamkeitsziel war der Nachweis der Wirksamkeit von 0,2 mg/kg/Tag Fenfluramin im Vergleich zu Placebo als Zusatztherapie zur Behandlung unkontrollierter Anfälle bei Kindern und Erwachsenen mit LGS, basierend auf der Änderung (%) der Frequenz der Sturzanfälle pro 28 Tage zu Baseline.</p> <p>Ein weiteres sekundäres Wirksamkeitsziel war der Nachweis der Wirksamkeit von 0,2 und 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin im Vergleich zu Placebo im Hinblick auf den Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer ≥ 50 %igen Reduktion der Frequenz von Sturzanfällen gegenüber der Baselinephase.</p> <p><u>Verträglichkeit und Pharmakokinetik</u></p> <p>Zum Nachweis der Verträglichkeit von Fenfluramin in einer Dosierung von 0,2 und 0,7 mg/kg/Tag im Vergleich zu Placebo wurden unerwünschte Ereignisse (UE) und Laborparameter erfasst, körperliche und neurologische Untersuchungen durchgeführt, Vitalzeichen (Blutdruck, Herzfrequenz, Körpertemperatur, Atemfrequenz) bestimmt, Elektrokardiogramm und Echokardiografie durchgeführt, das Körpergewicht bestimmt und kognitive Funktionen erfasst.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Pharmakokinetik von Fenfluramin und seines Metaboliten Norfenfluramin wurde an Plasmaproben anhand verschiedener Parameter bestimmt.</p> <p>Fragestellung</p> <p>Ist eine Behandlung von Patientinnen und Patienten mit LGS (Alter: 2-35 Jahre) mit Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag) als Zusatztherapie Placebo überlegen?</p> <p>Hypothese</p> <p>Nullhypothese: Änderung für den primären Endpunkt vom Baselinewert ist für die Fenfluramin-Gruppe und die Placebo-Gruppe gleich.</p> <p>Alternativhypothese: Änderung für den primären Endpunkt vom Baselinewert ist für die Fenfluramin-Gruppe signifikant größer als für die Placebo-Gruppe.</p> <p>Im Rahmen der Überlegenheitstestung kann die Nullhypothese abgelehnt werden, wenn das zweiseitige Niveau kleiner 0,05 ist.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die Studie ZX008-1601, Teil 1 wurde mit zwei Patientinnen- und Patienten-Kohorten (A und B) durchgeführt.</p> <p>Kohorte A: In Kohorte A wurden Patientinnen und Patienten aus Nordamerika, Europa und Australien randomisiert. Diese Kohorte wird in dem vorliegenden Dossier berücksichtigt.</p> <p>Kohorte B: In Kohorte B wurden nur Patientinnen und Patienten aus Japan randomisiert. Diese Kohorte wird in dem vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt, weil noch keine Ergebnisse vorliegen.</p> <p>Studie ZX008-1601, Teil 1, Kohorte A (Kurzform: Studie 4, Teil 1): Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie mit zwei parallelen Gruppen zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Fenfluramin als Zusatztherapie bei Kindern und Erwachsenen mit LGS und unkontrollierten Anfällen unter einer bestehenden antiepileptischen Therapie. Standardtherapie (ein bis vier AED).</p> <p>Studie 4, Teil 1</p> <p>Allokation: randomisiert und stratifiziert nach Körpergewicht (< 37,5kg und ≥ 37,5kg)</p> <p>Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert auf Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag oder Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag oder Placebo.</p> <p>Hinweis: Patientinnen und Patienten, die gleichzeitig Stiripentol (STP) einnahmen, wurden auf Fenfluramin 0,4 mg/kg/Tag oder einer entsprechenden Menge Placebo randomisiert. STP erhöht die Bioverfügbarkeit von Fenfluramin, weshalb eine Dosis von Fenfluramin 0,4 mg/kg/Tag als bioäquivalent zu 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin in einem Behandlungsregime ohne STP anzusehen ist.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Gewicht (< 37,5 kg, ≥ 37,5 kg), um vergleichbare Behandlungsarme zu schaffen.</p> <p>Verblindung: doppelblind</p> <p>Studienhorizont: 20 Wochen (Teil 1, Tag -28 bis Tag 99 (EOS, Visite 12), Tag 113 (Post Dosing, Visite 13))</p> <p>Follow-up: Standard-Nachuntersuchungen fanden 3 und 6 Monate nach der letzten Dosis statt. In Deutschland, Frankreich und den Niederlanden fanden diese bis zu 24 Monate nach der letzten Dosis statt. Gab es bei Visite 13 Beschwerden; fanden bis zum Abklingen oder bis zur Stabilisierung alle drei Monate Nachuntersuchungen statt.</p> <p>Design: parallel, Placebo-kontrolliert</p> <p>Studienorganisation: multizentrisch</p> <p>Phase: III</p> <p>Studienphasen und Nachbeobachtung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4-wöchige Baselinephase • 2-wöchige Titrationsphase (Tag 1 bis Tag 15) • 12-wöchige Erhaltungsphase (Tag 16 bis Tag 99) • 2-wöchige Ausschleichphase für Patientinnen und Patienten, die die Studie beendeten und 2-wöchige Übergangsphase für Patientinnen und Patienten, die in die offene Verlängerungsstudie (Teil 2) wechselten (Tag 99 bis Tag 113) • Kardiologische Nachbeobachtung nach Einnahme der letzten Dosis des Studienmedikaments: <ul style="list-style-type: none"> o nach 3 Monaten für Patientinnen und Patienten, die 2-13 Wochen behandelt wurden o nach 3-6 Monaten für Patientinnen und Patienten, die > 13 Wochen behandelt wurden o zusätzlich nach 24 Monaten für Patientinnen und Patienten, die in Deutschland, Frankreich oder den Niederlanden eingeschlossen wurden o bei Auftreten von Auffälligkeiten weitere Nachbeobachtungen alle drei Monate bis zur Stabilisierung.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Protokolländerungen</p> <p>Zum Originalprotokoll der Studie 4, Teil 1 vom 13. Juli 2017 (Version 1.0) gab es zwei Protokolländerungen (Amendment 1.0: 10.01.2018, Amendment 2.1: 29.07.2019), die im Folgenden zusammengefasst werden.</p> <p>Protokolländerung 1 (Amendment 1.0 ROW) vom 10.01.2018</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung und Erläuterungen zu den kardiologischen Nachbeobachtungen • Hinzufügen von myoklonischen Anfällen, die zu einem Sturz führen, zu den Anfallstypen, die als sekundäre Endpunkte analysiert werden • Klärung der Ein- und Ausschlusskriterien

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Präzisierung der Informationen zur Berichterstattung von UE. <p>Protokolländerung 2 (Amendment 2.1) vom 29.06.2019</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusammenfassung der Einzelheiten aller länderspezifischen Protokolle in einem Gesamtdokument • Korrektur der maximalen Dosis für Patientinnen und Patienten, die gleichzeitig STP einnehmen • Aktualisierung von Hintergrundinformationen zu abgeschlossenen und laufenden klinischen Studien • Aktualisierte Informationen zu: <ul style="list-style-type: none"> o minimalen Regurgitationen bei der Echokardiografie o Endpunkten und Zielen o statistischen Analysen o Erhöhung der Anzahl an einzuschließenden Patientinnen und Patienten o Zeiträume der Visiten beim Übergang von Teil 1 zu Teil 2 o Bedingungen für die Fortsetzung der Behandlung nach Ablauf der Studie o nicht zulässigen Begleitmedikationen o akzeptierten Methoden zum Sammeln von Urin o Optionen der telefonischen Visiten (Visite 13 und 23) o Parametern für die erneute Entnahme von Laborproben während der Baselinephase o Korrekturen der Volumina bei den Blutentnahmen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Jedes der folgenden Einschlusskriterien musste erfüllt sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männliche oder weibliche, nicht-schwangere und nicht-laktierende Personen, die am Tag des Screening-Besuchs 2 bis 35 Jahre einschließlich alt waren. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter durften nicht schwanger sein oder stillen. Gebärfähige Patientinnen mussten einen negativen Urin-Schwangerschaftstest nachweisen. Alle gebärfähigen oder zeugungsfähigen Patientinnen und Patienten mussten medizinisch akzeptable Formen der Empfängnisverhütung verwenden, einschließlich Abstinenz, während der Behandlung in dieser Studie und für 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation 2. Diagnose von LGS und Vorliegen von Sturzanfällen, die durch die derzeitige antiepileptische Behandlung nicht vollständig kontrolliert werden (bei Fehlen einer formalen LGS-Diagnose ist ein Einschluss nach Ermessen der Prüferin oder des Prüf arztes möglich, wenn alle anderen Kriterien erfüllt sind) 3. Folgende vier Kriterien des LGS mussten erfüllt sein: <ol style="list-style-type: none"> a. Beginn der Anfälle im Alter von 11 Jahren oder früher

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>b. Multiple Anfallstypen (TS oder TA musste enthalten sein), einschließlich zählbarer motorischer Sturzanfälle; zählbare motorische Anfallstypen, die in Frage kamen, waren: GTC, TS, CS, AS, FS mit beobachtbaren motorischen Symptomen und MS, die zu einem Sturz führen.</p> <p>c. Anormale kognitive Entwicklung</p> <p>d. Nachweis eines EEG in der Anamnese, dass anormale Hintergrundaktivität mit langsamen Spike- und Wellenmustern < 2,5 Hz zeigt (akzeptiert wurde eine Kopie der EEG-Kurve, ein EEG-Bericht oder eine ärztliche Notiz, in der die EEG-Befunde angemessen beschrieben wurden)</p> <p>4. Mindestens acht Sturzanfälle innerhalb der letzten vier Wochen vor dem Screening (mindestens vier Anfälle in den ersten zwei Wochen und vier Anfälle in den letzten zwei Wochen vor der Baselinephase) nach Bericht der Eltern/Betreuenden an die Prüferin oder den Prüfer oder nach den Aufzeichnungen der Prüferin oder des Prüfers</p> <p>5. Einnahme von mindestens einem bis zu vier AED als Begleitmedikation; ketogene Diät und Vagusnerv-Stimulator/Stimulation sind erlaubt und waren bei der Gesamtzahl der AED nicht berücksichtigt. Ebenso wurden Notfallmedikamente bei der Gesamtzahl der AED nicht berücksichtigt</p> <p>6. Stabile Einnahme aller Medikamente oder Interventionen gegen Epilepsie (einschließlich ketogene Diät und Vagusnerv-Stimulator/Stimulation) über mindestens vier Wochen vor dem Screening und blieben voraussichtlich während der gesamten Studie stabil</p> <p>7. Die Patientin bzw. der Patient wurden über die Art der Studie informiert und von dem rechtlich verantwortlichen Elternteil oder der/dem Erziehungsberechtigten wurde nach Aufklärung eine schriftliche Einwilligung (Informed Consent) eingeholt.</p> <p>8. Falls möglich, Erteilen der Einwilligung in Übereinstimmung mit den Anforderungen der Institutionellen Prüfungskommission (Institutional Review Board; IRB)/der Ethikkommission</p> <p>9. Bereitschaft und Fähigkeit der Eltern/Betreuenden, das Anfall-Tagebuch zu führen, die Einhaltung der Visiten zu gewährleisten und die Medikamenteneinnahme sicherzustellen.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Eine Patientin bzw. ein Patient konnte nicht eingeschlossen werden, wenn sie bzw. er eines der folgenden Kriterien erfüllte:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 1. Bekannte Überempfindlichkeit gegen Fenfluramin oder einen der Hilfsstoffe in der Studienmedikation 2. Vorliegen einer degenerativen neurologischen Erkrankung als Ursache für die Anfälle 3. Hemiklonische Anfälle im ersten Lebensjahr in der Anamnese 4. Vorliegen von Clustern von Sturzanfällen, bei denen einzelne Anfälle nicht zuverlässig gezählt werden konnte 5. Pulmonale arterielle Hypertonie 6. Aktuell oder früher kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Erkrankung, wie z.B. Herzklappenerkrankung, Myokardinfarkt oder Schlaganfall oder klinisch signifikante strukturelle Herzanomalien, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Mitralklappenprolaps, Vorhof- oder Ventrikelseptumdefekte, offener Ductus arteriosus (Hinweis: Persistierendes Foramen ovale oder eine bikuspidale Klappe galten nicht als Ausschlusskriterien) 7. Aktuell oder in der jüngsten Vorgeschichte Anorexia nervosa oder Bulimie oder im Vorjahr Depressionen, die für eine Dauer von > 1 Monat eine medizinische oder psychologische Behandlung erforderten 8. Aktuell oder früher ein Glaukom 9. Anoxische Episode, die eine Reanimation erforderte im Zeitraum von 6 Monaten vor der Screening-Visite 10. Moderate oder schwere Leberinsuffizienz; asymptotische Patientinnen und Patienten mit leichter Leberinsuffizienz (erhöhte Leberenzyme < dreifache Obergrenze von normalem [ULN] und/oder erhöhtem Bilirubin < zweifache ULN) konnten nach Überprüfung und Genehmigung durch den Medizinischen Monitor und in Abstimmung mit dem Sponsor in die Studie eingeschlossen werden unter Berücksichtigung möglicher Ursachen, Begleitmedikationen und anderer Risikofaktoren. 11. Schwere Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73 m²) 12. Begleittherapie mit: zentral wirkenden anorektischen Mitteln, Monoaminoxidase-Hemmern, zentral wirkenden Medikamenten mit klinisch relevanter Eigenschaft eines Serotonin-Agonisten oder Antagonisten, einschließlich Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, anderen zentral wirkenden noradrenergen Agonisten, einschließlich Atomoxetin, oder Cyproheptadin (eine vollständige Liste der nicht zulässigen Medikamente findet sich in Anhang 1 des Protokolls); Hinweis: der kurzfristige Bedarf eines nicht zulässigen Medikaments konnte von Fall zu Fall durch den medizinischen Monitor geprüft werden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 13. Positives Ergebnis (gemäß der Definition im Laborhandbuch) für Tetrahydrocannabinol (THC)-Derivate im Urin oder Serum oder Cannabidiol (CBD) im Vollblut bei der Screening-Visite 14. Einnahme von Felbamat für < ein Jahr vor dem Screening und/oder keine stabilen Leberfunktionstests oder hämatologischen Labortests und/oder keine stabile Dosis für mindestens 60 Tage vor der Screening-Visite 15. Positiv für das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) 16. Aktive virale Hepatitis (B oder C) 17. Aktuell Therapie mit einem Prüfpräparat 18. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb der letzten 30 Tage (gerechnet ab der letzten geplanten Visite der Studie); die Teilnahme an Studien, die nicht einer Behandlung dienen, wurde vom medizinischen Monitor geprüft 19. Gefahr von Selbst- oder Fremdverletzung nach Ansicht der Prüffärztin oder des Prüfarztes, basierend auf klinischen Interviews und/oder Antworten auf die Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS); Patientinnen und Patienten mussten ausgeschlossen werden, wenn sie in den letzten sechs Monaten, gemessen mit der C-SSRS beim Screening oder in der Baselinephase, Selbstmordverhalten zeigten, dies beinhaltete Selbstmordgedanken mit Absicht und Plan (Item 5). Wenn eine Patientin oder ein Patient ohne konkreten Plan Selbstmordgedanken (Item 4) gemeldet hatte und die Prüffärztin oder der Prüfarzt der Ansicht war, dass die Patientin oder der Patient für die Studie unter Berücksichtigung der potenziellen Risiken geeignet war, musste die Prüffärztin oder der Prüfarzt die Eignung für die Aufnahme dokumentieren und mit dem Elternteil oder der Betreuerin oder dem Betreuer besprechen, besonders auf Stimmungsschwankungen oder Verhaltensänderungen zu achten, insbesondere bei Dosisanpassungen 20. Fehlende Bereitschaft oder Unfähigkeit, die geplanten Visiten, den Medikamenteneinnahmeplan, Laboruntersuchungen, andere Studienverfahren und Studienbeschränkungen einzuhalten 21. Unterbringung in einem allgemeinen Pflegeheim (d. h. in einer Einrichtung, die keine qualifizierte Epilepsiepflege anbot) 22. Fehlen einer zuverlässigen Betreuungsperson, die während der gesamten Studie das Anfallstagebuch führte 23. Klinisch signifikanter Zustand, einschließlich chronisch obstruktiver Lungenerkrankung interstitielle Lungenerkrankung oder portale Hypertension oder Symptome oder eine Erkrankung in den 4 Wochen vor der Screening-Visite, mit Ausnahme von Epilepsie, die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>sich negativ auf die Teilnahme an der Studie oder auf die Erhebung von Studiendaten auswirken würden oder für die betroffene Person ein Risiko darstellten.</p> <p>Einschlusskriterien für die Randomisierung</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bewilligung der Aufnahme in die Studie durch das Epilepsie-Studienkonsortium 2. Kein Nachweis einer kardiovaskulären oder kardiopulmonalen Anomalie basierend auf dem Screening ECHO und EKG oder körperlicher Untersuchung, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Spuren und Bewilligung der Aufnahme durch den zentralen kardiologischen Gutachter; ausschließende Anomalien sind (beschränken sich aber nicht auf diese): <ol style="list-style-type: none"> a. Geringfügige oder größere Mitral- oder Aortenklappeninsuffizienz bei Patientinnen und Patienten < 18 Jahre b. Milde oder stärkere Mitral- oder Aortenklappeninsuffizienz bei Patientinnen und Patienten > 18 Jahre c. Mögliche Anzeichen einer pulmonalen Hypertonie mit abnormalen oder über dem oberen Bereich der Normalwerte liegenden Werten d. Anzeichen einer linksventrikulären Dysfunktion (systolisch oder diastolisch) 3. Stabile Ausgangslage mit ≥ 2 Sturzanfällen pro Woche während der 4-wöchigen Baselinephase 4. Ordnungsgemäßes Ausfüllen des Tagebuchs durch die Eltern/Betreuenden während der Baselinephase nach Ansicht der Prüffärztin oder des Prüffarztes.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>An der Studie 4, Teil 1 nahmen insgesamt 65 Zentren teil in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nordamerika (34): USA (31), Kanada (2), Mexiko (1) • Australien (2) • Europa (29): Deutschland (6), Frankreich (6), Italien (5), Spanien (4), Belgien (3), Polen (2), Schweden (1), Dänemark (1), Niederlande (1).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Studienmedikation und Placebo wurden zweimal täglich, morgens und abends in einem Abstand von ca. 12 h mit Nahrung verabreicht. Dabei wurde die tägliche Gesamtdosis auf zwei gleiche Dosen verteilt.</p> <p>Der Abstand zwischen zwei Gaben sollte mindestens 8 und maximal 12 h betragen.</p> <p>Eine ausgelassene Dosis konnte innerhalb eines Zeitraums von 8 h vor der nächsten geplanten Dosis nachgeholt werden; andernfalls wurde die Dosis nicht verabreicht.</p> <p>Wirkstoff INN: Fenfluramin</p> <p>Wässrige Lösung von Fenfluramin-Hydrochlorid, pH 5, in Konzentrationen von 1,25 mg/ml, 2,5 mg/ml und 5 mg/ml.</p> <p>Komparator INN: Placebo</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Baselinephase (Dauer: 4 Wochen) <ol style="list-style-type: none"> a. Screening

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>b. Randomisierung</p> <p>2. Titrationsphase (Dauer: 2 Wochen) Stufe 1: Tag 1-4 Stufe 2: Tag 5-8 Stufe 3: Tag 9-14</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag Stufe 1-3: 0,2 mg/kg/Tag • Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag (0,4 mg/kg/Tag in Kombination mit STP): Stufe 1: 0,2 mg/kg/Tag Stufe 2: 0,4 mg/kg/Tag Stufe 3: 0,7 mg/kg/Tag (0,4 mg/kg/Tag in Kombination mit STP) • Placebo: Stufe 1-3: Placebo <p>Die maximale Fenfluramin-Dosis betrug 26 mg/Tag bzw. 17 mg/Tag bei gleichzeitiger Einnahme von STP.</p> <p>3. Erhaltungsphase (12 Wochen) Wirkstoff INN: Fenfluramin</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag • Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag (0,4 mg/kg/Tag in Kombination mit STP) <p>Die maximale Dosis betrug 26 mg/Tag bzw. 17 mg/Tag Fenfluramin bei gleichzeitiger Einnahme von STP.</p> <p>Komparator INN: Placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo <p>4. Ausschleichphase (2 Wochen) Stufe 1: Tag 1-4 nach Studienende oder vorzeitigem Abbruch Stufe 2: Tag 5-8 nach Studienende oder vorzeitigem Abbruch Ab Tag 9: keine Medikamenteneinnahme</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag Stufe 1 + 2: Placebo • Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag (0,4 mg/kg/Tag in Kombination mit STP): Stufe 1: 0,4 mg/kg/Tag Stufe 2: 0,2 mg/kg/Tag • Placebo: Stufe 1 + 2: Placebo <p>5. Übergangsphase (2 Wochen) für Patienten, die in die offene Verlängerungsstudie (Teil 2) wechselten Stufe 1: Tag 1-4 nach Visite 12 Stufe 2: Tag 5-8 nach Visite 12 Ab Tag 9: keine Medikamenteneinnahme</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag Stufe 1 + 2: 0,2 mg/kg/Tag • Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag (0,4 mg/kg/Tag in Kombination mit STP):

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Stufe 1: 0,4 mg/kg/Tag Stufe 2: 0,2 mg/kg/Tag <ul style="list-style-type: none"> • Placebo: Stufe 1 + 2: Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Wirksamkeitspunkt Änderung (%) der Frequenz der Sturzanfälle pro 28 Tage zu Baseline unter Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag gegenüber Placebo in der kombinierten T+E-Phase.</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität: Änderung der Frequenz von Anfällen, anfallsfreien Tagen und Intervallen zwischen den Anfällen <ul style="list-style-type: none"> o Änderung (%) der Frequenz der Sturzanfälle pro 28 Tage zu Baseline unter Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag (kombinierte T+E) o Änderung (%) der Frequenz aller Anfälle, die typischerweise zu Stürzen führten (GTC, SGTC, TS, AS, TA, CS, FS, HS; ESC-bestätigt oder nicht) pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E) o Änderung (%) der Frequenz aller zählbaren motorischen Anfälle (GTC, SGTC, TS, AS, TA, CS, FS, HS) pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E) o Änderung (%) der Frequenz aller zählbaren nicht-motorischen Anfälle (Absencen, myoklonisch, fokal ohne beobachtbare motorische Zeichen, infantile Spasmen und epileptisch Spasmen) pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E) o Änderung (%) der Frequenz aller zählbaren Anfälle (motorisch und nicht-motorisch) pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E) o Änderung (%) der Frequenz der Sturzanfälle pro 28 Tage zu Baseline (E) (ESC bestätigt) o Änderung (%) der Frequenz der Anfälle, die typischerweise zu Stürzen führten, pro 28 Tage zu Baseline (E) o Änderung (%) der Frequenz aller zählbaren motorischen Anfälle pro 28 Tage zu Baseline (E) o Änderung (%) der Frequenz aller zählbaren nicht-motorischen Anfälle pro 28 Tage zu Baseline (E) o Änderung (%) der Frequenz aller zählbaren Anfälle (motorisch und nicht-motorisch) pro 28 Tage zu Baseline (E) o Anzahl anfallsfreier Tage (definiert als Tage ohne Sturzanfälle (ESC-bestätigt) und ohne zählbare motorische Anfälle) pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E und E) o Längstes anfallsfreies Intervall in Tagen zwischen Sturzanfällen o Anzahl der Tage ohne Sturzanfälle

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> o Änderung (%) der Frequenz der nicht zu Stürzen führenden Anfälle pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E) • Morbidität: Responder in Bezug auf die Reduktion der Anfallsfrequenz <ul style="list-style-type: none"> o Anteil Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der Frequenz von Sturzanfällen pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E und E) o Anteil Patienten mit Verschlechterung der Frequenz von Sturzanfällen (≤ 0 % Reduktion; ESC-bestätigt), aller Anfälle, die typischerweise zu Stürzen führten, aller zählbaren motorischen und nicht-motorischen Anfälle und aller zählbaren Anfälle pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E und E) o Anteil Patienten mit > 0 %, ≥ 25 %, ≥ 50 %, ≥ 75 % oder 100 % Reduktion der Frequenz von Sturzanfällen (ESC-bestätigt), aller Anfälle, die typischerweise zu Stürzen führten, aller zählbaren motorischen und nicht-motorischen Anfälle zu Baseline, aller zählbaren Anfälle pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E und E) • Morbidität: Schwere von Anfällen <ul style="list-style-type: none"> o Häufigkeit von Status epilepticus pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E und E) • Morbidität: Weitere Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> o Anteil Patienten mit Verbesserung (leicht, starke oder sehr starke Verbesserung) des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) aus Sicht der Eltern/Betreuenden o Anteil Patienten mit Verschlechterung des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) aus Sicht der Eltern/Betreuenden o Zeitlicher Verlauf der Anzahl der Responder (Patientinnen und Patienten, die eine Verbesserung erreichen (leicht, stark oder sehr stark) nach Behandlung o Häufigkeit des Bedarfs an Notfallmedikationen (kombinierte T+E und E) o Anzahl der Tage, an denen Notfallmedikamente verabreicht wurden (kombinierte T+E und E) o Inanspruchnahme medizinischer Leistungen zur Behandlung von Anfällen (kombinierte T+E und E) o Änderung des Verhaltens mittels Vineland Adaptive Behavior Scale (VABS) zu Baseline o Änderung der Belastung der Betreuenden mittels Zarit Caregiver Burden Inventory bis Studienende zu Baseline

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> o Änderung der affektiven Symptome der Betreuenden mittels Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) bis Studienende zu Baseline o Häufigkeit von Hospitalisierungen. <p>Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE) bis Studienende zu Baseline. <p>Verträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) • UE mit Todesfolge bis zum Ende der Studie (Mortalität) • Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF-P/BRIEF/BRIEF-A) bis Studienende zu Baseline • Auftreten von Suizidalität/selbstverletzendem Verhalten mittels Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) (kombinierte T+E) • Laborparameter (Hämatologie, Urinanalyse, laborchemische Diagnostik) • Vitalzeichen (Blutdruck, Herzfrequenz, Körpertemperatur, Atemfrequenz) • Körperliche Untersuchung • Neurologische Untersuchung • Doppler-Echo-Sonografie • EKG • Tanner Stadium • Körpergewicht, Größe, BMI. <p>Pharmakokinetik (PK)</p> <p>Pharmakokinetische Daten für Fenfluramin und seinen Metaboliten Norfenfluramin.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>UE wurden fortlaufend während der gesamten Studie erfasst.</p> <p><u>Baselinephase (Visite 1-3 (Tag -28 bis Tag -1):</u></p> <p>Bei der Screening-Visite (Visite 1, Tag: -29 bis -28 oder -28 bis -27) wurden erhoben: medizinische und neurologische Anamnese, Epilepsien in der Vorgeschichte, aktueller Epilepsie-Status, Einträge in Anfall-Tagebuch (falls vorhanden), vorherige Medikation, neurologische und körperliche Untersuchung (inkl. Gewicht und Größe), EKG, ECHO-Sonografie (oder Visite 2), Vitalzeichen, Schwangerschaftstest, Laborparameter, Urin oder Serum THC, CBD im Blut, C-SSR, Ausgabe des Anfall-Tagebuchs und Einweisung von Eltern/Betreuenden in die Nutzung des Anfall-Tagebuch.</p> <p>Bei der Visite 2 (Tag -15) erfolgte die telefonische Abfrage von UE und der Tagebucheinträge.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Bei der Randomisierung (Visite 3, Tag -1) wurden erhoben: Medikation seit letzter Visite, ausführliche körperliche Untersuchung, verkürzte neurologische Untersuchung, Vitalzeichen, EKG, Thorax-Röntgen (nur Patientinnen und Patienten, die in Frankreich oder der Niederlande eingeschlossen wurden), Schwangerschaftstest, Laborparameter, Blut für PK-Analysen, Urin oder Serum THC, CBD im Blut, Tanner-Stadium (Patientinnen und Patienten > 7 bis 18 Jahre alt), Tagebucheinträge, C-SSRS, BRIEF, VABS, QOLCE, HADS, Zarit Caregiver Burden Inventory, UE.</p> <p>Außerdem wurde bei Visite 2 die Studienmedikation ausgegeben.</p> <p>Optional konnte bei Visite 2 eine Blutprobe zur Analyse des Epilepsie-Genotyps entnommen werden. Dies konnte auch bei Visite 12 erfolgen.</p> <p><u>Kombinierte T+E-Phase (Visite 5-12):</u></p> <p>An Tag 1 der zweiwöchigen Titrationsphase (T) wurde die Studienmedikation zum ersten Mal verabreicht.</p> <p>Bei den telefonische Visiten 4 und 5 (T: Tag 4 und Tag 8), Visite 7 (Erhaltungsphase (E): Tag 29), Visite 9 (E: Tag 57) und Visite 11 (E: Tag 85) wurden UE und Begleitmedikation erhoben.</p> <p>Bei der Visite 6 (T: Tag 15) wurden erhoben: KG, Vitalzeichen, Tagebucheinträge, C-SSRS, CGI-I, UE, verkürzte körperliche und/oder neurologische Untersuchung, wenn angesagt, Blut für PK-Analysen.</p> <p>Bei der Visite 8 (T: Tag 43) wurde erhoben (vor Einnahme der morgendlichen Dosis): aktuelle Anfallsaktivität (Anzahl, Art und Dauer), Begleitmedikation, KG (falls das KG ± 25 % des KG zu Beginn der Studie betrug, wurde die Medikamentendosis neu berechnet), Vitalzeichen, EKG, ECHO-Sonografie, Schwangerschaftstest, Laborparameter, Urin oder Serum THC, CBD im Blut, Blut für PK-Analysen, Tagebucheinträge, C-SSRS, Zarit Caregiver Burden Inventory, VABS, CGI-I, verkürzte körperliche und/oder neurologische Untersuchung, wenn angesagt, UE.</p> <p>Bei der Visite 10 (E: Tag 71) wurde erhoben: aktuelle Anfallsaktivität (Anzahl, Art und Dauer), Begleitmedikation, KG, Vitalzeichen, Tagebucheinträge, C-SSRS, CGI-I, verkürzte körperliche und/oder neurologische Untersuchung, wenn angesagt, UE, Blut für PK-Analysen.</p> <p>Patientinnen und Patienten, die das Medikament gut vertragen hatten, wurde bei Visite 10 die Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der offenen Verlängerungsstudie (OLE) vorgelegt. Im Falle einer Teilnahme an dieser Studie sollte die Einwilligungserklärung bei Visite 12 oder früher unterzeichnet werden.</p> <p>Bei den Visiten 6, 8 und 10 wurden außerdem verbrauchte, teilweise oder nicht-verbrauchte Studienmedikamente erfasst. Dies wurde gemeinsam mit den Eltern/Betreuenden durchgeführt und geprüft. Des Weiteren wurden neue Studienmedikamente ausgegeben.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Bei der Visite 12 (E: Tag 99, Behandlungsende (EOT, d.h. Ende der Studie (EOS) oder vorzeitige Beendigung)) wurden erhoben: aktuelle Anfallsaktivität (Anzahl, Art und Dauer), Begleitmedikation, ausführliche körperliche Untersuchung (inkl. Gewicht und Größe), ausführliche neurologische Untersuchung, Vitalzeichen, EKG, ECHO-Sonografie (beliebig innerhalb von Tag 90 und Tag 113; bei vorzeitiger Beendigung sobald wie möglich), Thorax-Röntgen (nur Patientinnen und Patienten, die in Frankreich oder der Niederlande eingeschlossen wurden), Schwangerschaftstest, Laborparameter, Urin oder Serum THC, CBD im Blut, Blut für PK-Analysen, Tanner-Stadium (Patientinnen und Patienten > 7 bis 18 Jahre alt), C-SSRS, CGI-I, BRIEF, VABS, QOLCE, HADS, Zarit Caregiver Burden Inventory, UE.</p> <p>Die EOT-Erhebungen erfolgten grundsätzlich nach Erhalt des Studienmedikaments für 12 Wochen. Danach war ein Übergang von geeigneten Patientinnen und Patienten in die OLE-Studie (Teil 2) möglich.</p> <p>Außerdem erfolgte bei Visite 12 die Erfassung von verbrauchter, teilweise oder nicht-verbrauchter Studienmedikamente. Dies wurde gemeinsam mit den Eltern/Betreuenden durchgeführt und geprüft. Des Weiteren wurden neue Studienmedikamente an Patientinnen und Patienten ausgegeben, die in die OLE (Teil 2) wechselten.</p> <p>Die EOT-Erhebungen erfolgten außerdem bei vorzeitiger Beendigung der Studie aus folgenden Gründen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patientin oder Patient trat von der Studie zurück oder wurde ausgeschlossen. 2. Der Sponsor beendete die Studie. <p>Weitere Erhebungen nach Ende der Studie (Nachverfolgungsvisite, Visite 13) (für Patientinnen und Patienten aus Teil 1, inkl. Patienten, die die Studie vorzeitig abgebrochen hatten)</p> <p>Bei der Visite 13 (Tag 113) wurde erhoben: aktuelle Anfallsaktivität (Anzahl, Art und Dauer), UE, Begleitmedikation, Tagebucheinträge, Erfassung von verbrauchten, teilweise oder nicht-verbrauchten Studienmedikamenten unter Beteiligung der Eltern/Betreuenden.</p> <p>Kardiologisches Follow-up (Visite 14, 3-24 Monate nach der letzten Dosis je nach regionalen Anforderungen): Nur für Patientinnen und Patienten, die mit Fenfluramin behandelt wurden. Wenn sich nach Entblindung herausstellte, dass die Behandlung mit Placebo erfolgte, wurde kein kardiologisches Follow-up durchgeführt. Beim Follow-up wurde erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECHO-Sonografie, EKG, körperliche Untersuchung und Röntgen-Thorax (nur Patientinnen und Patienten, die in Frankreich oder der Niederlande eingeschlossen wurden) <p>Die Erhebungen erfolgten in Abhängigkeit von der Dauer der Fenfluramin-Einnahme wie folgt:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Fenfluramin-Einnahme weniger als zwei Wochen: kein Follow-up • Fenfluramin-Einnahme 2 bis < 13 Wochen: Follow-up alle 3 Monate • Fenfluramin-Einnahme > 13 Wochen: <ul style="list-style-type: none"> o ECHO und EKG: alle 3 und 6 Monate; zusätzlich nach 24 Monaten in Deutschland, Frankreich und den Niederlanden o Körperliche Untersuchung: nur nach 3 Monaten o Röntgen-Thorax: nach 3, 6 und 24 Monaten. <p>Bei Auftreten von kardiologischen Beschwerden erfolgten die Erhebungen von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECHO, EKG für 3-24 Monate nach der Behandlung und alle 3 Monate, bis die Beschwerden abgeklungen oder stabil waren und sich wahrscheinlich nicht ändern würden • Körperliche Untersuchungen 3 Monate nach der Behandlung und alle 3 Monate, bis die Beschwerden abgeklungen oder stabil waren und sich wahrscheinlich nicht ändern würden • Röntgen-Thorax nach 3, 6 und 24 Monate nach der Behandlung und alle 3 Monate, bis die Beschwerden abgeklungen oder stabil waren und sich wahrscheinlich nicht ändern würden. <p>Schulung</p> <p>Eltern und Betreuende wurden zu Beginn der Studie in die Nutzung des Tagebuchs eingewiesen. Bei schlechter Compliance (d.h. < 90 % Tagebucheintragungen) konnte die Schulung bei jeder Visite wiederholt werden.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Protokolländerung 1 (Amendment 1.0 ROW) vom 10.01.2018</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen von myoklonischen Anfällen, die zu einem Sturz führen, zu den Anfallstypen, die als sekundäre Endpunkte analysiert werden. <p>Protokolländerung 2 (Amendment 2.1) vom 29.06.2019</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierte Informationen zu: <ul style="list-style-type: none"> o Endpunkten und Zielen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die erforderliche Fallzahl für Studie 4 Teil 1 Kohorte A wurde unter der Annahme geschätzt, dass die Zugabe von Fenfluramin in einer Dosierung von 0,7 mg/kg/Tag zu einer bestehenden Therapie zu einer mittleren Reduktion von Sturzanfällen führte, die 30 Prozentpunkte größer war als bei Zugabe von Placebo zu der bestehenden Therapie. Wenn z.B. die Gabe von Placebo zu einer Reduktion der Anfälle um 10 % führte, würde die Gabe der hohen Dosis von Fenfluramin zu einer Reduktion der Anfälle um voraussichtlich mindestens 40 % führen.</p> <p>Die zu erwartende Variabilität in der Studie wurde anhand einer Phase III-Studie zum Einsatz von Clobazam bei</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten mit LGS (Studie OV-1012) geschätzt, was zu der Annahme führte, dass die SD 50 % beträgt. Zu den weiteren Annahmen gehört die Berücksichtigung von 20 % Drop-outs zwischen Randomisierung und Beginn der Erhaltungsphase.</p> <p>Aufgrund dieser Annahmen und bei Einsatz des Wilcoxon-Rangsummen-Tests für den primären Vergleich des Fenfluramin-Arms (0,7 mg/kg/Tag) mit dem Placebo-Arm, ermöglicht eine Fallzahl von 63 pro Behandlungsgruppe, dass mit einer Power von 90 % ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden konnte, der auf dem Niveau von $\alpha = 0,05$ signifikant war. Ausgehend von 20 % Drop-outs vor Beginn der Erhaltungsphase, ergab sich, dass zusätzlich 16 Patientinnen und Patienten pro Gruppe benötigt wurden (Gesamtfallzahl: 79 pro Gruppe).</p> <p>Vergleichbare Berechnungen für den 0,2 mg/kg/Tag Fenfluramin-Arm führten zu einer erforderlichen Gesamtstichprobengröße von 237.</p> <p>Insgesamt wurde die Zahl der zu randomisierenden Patientinnen und Patienten aufgrund der langen Baselinephase auf etwa 250 geschätzt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Für Studie 4 Teil 1 war keine formelle Zwischenanalyse geplant. Die Analyse von Teil 1, Kohorte A erfolgte, bevor Kohorte B diesen Teil der Studie abgeschlossen hatte.</p> <p>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</p> <p>Patientinnen und Patienten konnten jederzeit freiwillig die Teilnahme an der Studie beenden.</p> <p>Ein Patient galt als von der Studie ausgeschlossen, wenn er nicht zu den Visiten erschien oder aus irgendeinem Grund während der Nachbeobachtung ausschied (Lost to Follow-up).</p> <p>Datum und Grund des Ausscheidens sollten im eCRF und in der Krankenakte dokumentiert werden. Wenn möglich, sollte die gesetzlich bevollmächtigte Vertreterin oder der gesetzlich bevollmächtigte Vertreter der Patientin bzw. des Patienten die Entscheidung schriftlich bestätigen.</p> <p>Alle Patientinnen und Patienten, die mit einer bestehenden UE aus der Studie ausschieden, mussten weiter beobachtet werden, bis das UE abgeklungen oder eine Stabilisierung eingetreten war. Bei vorzeitigem Ausscheiden nach Verabreichung der Studienmedikation sollten alle Daten, die bei Studienabbruch zu erheben waren, vor dem Ausscheiden bzw. der geplanten Entlassung erhoben werden.</p> <p>Bei Lost to Follow-up sollten die Prüfärztin oder der Prüfarzt mit gebührender Sorgfalt alle Schritte dokumentieren, die unternommen wurden, um die Patientin oder den Patienten zu kontaktieren.</p> <p>Aus folgenden Gründen konnten Patientinnen und Patienten ausgeschlossen werden, wenn Sponsor oder Prüfärztin bzw. Prüfarzt dies für angemessen hielten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entwicklung von Anzeichen oder Symptomen, die auf eine Herzklappenerkrankung (Mitral-, Aorten-, Trikuspidal-, Pulmonalklappen) oder pulmonale Hypertonie hindeuteten, so dass nach Meinung eines

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>unabhängigen Data and Safety Monitoring Committee (IDSMC) in Absprache mit der Herzspezialistin oder dem Herzspezialisten und der Prüfärztin oder dem Prüfarzt das Risiko gegenüber dem Nutzen bei Fortsetzung der Behandlung überwog</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorliegen einer Protokollverletzung • Bedarf für oder Beginn einer inakzeptablen oder kontraindizierten Begleitmedikation • Veränderungen derart, dass Einschlusskriterien nicht mehr oder Ausschlusskriterien erfüllt wurden • Laufend oder wiederholt fehlende Konformität mit im Protokoll festgelegten Verfahren • UE, dass einen Studienabbruch oder Therapieabbruch rechtfertigte • Nach Meinung der Prüfärztin oder des Prüfarztes oder der Patientin oder des Patienten bzw. der Betreuerin oder dem Betreuer klinisch signifikante Verschlimmerung von Anfällen, so dass im Interesse der Patientin oder des Patienten eine Behandlung außerhalb der Studie mit einer anderen Substanz erfolgen sollte. Der häufige oder vermehrte Einsatz von Notfallmedikationen konnte als Hinweis für eine Verschlechterung angesehen werden • Ein „tatsächlicher Selbstmordversuch“ nach C-SSRS Einstufung • Fortsetzung der Studie nach Meinung der Prüfärztin und des Prüfarztes nicht im Interesse der Patientin und des Patienten • Auftreten einer Schwangerschaft im Verlauf der Studie; Studienabbruch nach Ausschleichen und Erhebung aller Verträglichkeitsendpunkte. <p>Die Entscheidung über einen Abbruch der Studie wurde an jedem teilnehmenden Standort durch die Prüfärztin oder den Prüfarzt getroffen. Das IDMSC entschied über Abbrüche aufgrund von kardiovaskulären oder kardiopulmonalen Komplikationen.</p> <p>Falls möglich sollte der Prozess des Studienabbruchs mit dem medizinischen Monitor diskutiert werden. Dazu zählten: Abbruch der Behandlung mit dem Prüfpräparat und sofortige Einstellung der Medikamentengabe oder Ausschleichen. Die endgültige Entscheidung über das Vorgehen erfolgte jedoch durch die leitende Prüfärztin oder den leitenden Prüfarzt vor Ort.</p> <p>Patientinnen und Patienten, die die Studie abbrachen, wurden nicht ersetzt.</p> <p>Patientinnen und Patienten konnten ihre Zustimmung zur Teilnahme an der Studie jederzeit ohne Begründung zurückziehen. Die Entscheidung zum Widerruf der Einwilligung und zur Beendigung der Studie beeinträchtigte in keiner Weise die weitere medizinische Behandlung.</p> <p>Unter folgenden Umständen musste die Behandlung mit Fenfluramin und/oder die Teilnahme an weiteren Studienverfahren eingestellt werden:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Entscheidung der Patientin oder des Patienten bzw. der gesetzlichen Vertreterin oder des gesetzlichen Vertreters, nicht mehr an der Studie teilzunehmen Hinweis der Prüferin oder des Prüfers, dass eine weitere Teilnahme die Sicherheit oder das Wohlbefinden der Patientin oder des Patienten gefährden konnte Bitte des Sponsors, dass eine Patientin oder ein Patient die Studie beendete (mögliche Gründe: Betrugsverdacht, Teilnahme an mehreren klinischen Studien, schlechte Compliance). <p>Zum Zeitpunkt des Studienabbruchs oder so zeitnah wie möglich sollten möglichst alle Prozeduren, die üblicherweise am Ende einer Studie gemäß Protokoll anstehen, abgeschlossen werden. Soweit möglich, sollte bei allen Patientinnen und Patienten, die die Studie nicht gemäß Protokoll abschlossen, eine Abschlussuntersuchung durchgeführt werden.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierung unter Einsatz des IWR-Systems
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Zuteilung einer Randomisierungsnummer an die Patientin oder den Patienten nach Qualifikation für die Teilnahme an der Titrationsphase.</p> <p>Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 auf die Behandlungsarme (Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag, oder 0,7 mg/kg/Tag; maximal 26 mg/Tag [Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag oder 0,4 mg/kg/Tag; maximal 17 mg/Tag bei gleichzeitiger Einnahme von STP]) oder Placebo randomisiert.</p> <p>Bei der Randomisierung mittels IWR-Systems wurde nach Gewicht stratifiziert (< 37,5 kg, ≥ 37,5 kg), um vergleichbare Behandlungsarme zu schaffen. Außerdem sollte jeder Behandlungsarm mindestens 25 % der Patientinnen und Patienten enthalten.</p> <p>Die Randomisierung sollte erst nach Vorlage der Genehmigung des Epilepsie-Studienkonsortiums und der Firma ERT ECHO-Ergebnisse erfolgen.</p>
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Nach Zuteilung einer Randomisierungsnummer vermerkte die Prüfstelle die Initialen und Identifikationsnummer der Patientin oder des Patienten auf den entsprechenden Medikamentenflaschen. Jede Flasche enthielt die entsprechende Konzentration und das Flüssigkeitsvolumen zur Verabreichung der zugewiesenen Dosierung (Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag, oder 0,7 mg/kg/Tag [Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag oder 0,4 mg/kg/Tag bei gleichzeitiger Einnahme von STP]) oder Placebo).</p> <p>Fenfluramin und Placebo waren identisch und konnten nicht unterschieden werden. Für jede Flasche mit Prüfpräparat und jede zugewiesene Randomisierungsnummer wurden folgende Informationen auf einem Arzneimittel-Kontrollformular notiert: Initialen der Patientin oder des</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten, Flaschennummer, Datum der Zuteilung und verwendete und nicht verwendete Menge des Arzneimittels.</p> <p>Die Studienmedikation wurde in drei verschiedenen Konzentrationen (1,25; 2,5 und 5 mg/ml) bereitgestellt. Über das IWR-System wurden die verschiedenen konzentrierten Lösungen zufällig verteilt und dem Studienpersonal mitgeteilt, welches Volumen ein Patient basierend auf seinem Körpergewicht erhalten musste. Diese Art der Zuteilung der Dosen gewährleistete, dass über das Volumen der Studienmedikation kein Rückschluss auf die verabreichte Dosis möglich war.</p> <p>Die Dosis wurde vom System einmalig zur Mitte der Studie neu berechnet.</p>
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<p>Der Prüfarzt und die Prüfarztin oder ein Delegierter registrierte die Probandinnen und Probanden über das IWR-System. Außerdem wurden alle Studienmedikationen wurde das IWR-System zugewiesen. Über diese Plattform wurden außerdem alle abgegebenen und erhaltenen Medikamente protokolliert.</p>
11	Verblindung	
11a	<p>Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?</p>	<p>a) und b) und c)</p> <p>Patientinnen und Patienten sowie das Studienpersonal (die Prüfarztin/der Prüfarzt, klinisches Personal, an der Datenerfassung und -analyse beteiligtes Personal, der medizinische Monitor und der Sponsor) waren während der Titrations-, Erhaltungs- und Ausschleich-/Übergangsphase verblindet in Bezug auf die Behandlungszuweisung und der Konzentration der Fenfluraminlösung.</p> <p>Nach Ermessen der Prüfarztin und des Prüfarztes konnte, wenn es für die weitere Behandlung entscheidend war und möglichst nach Rücksprache mit der medizinischen Monitorin und dem medizinischen Monitor oder der medizinischen Ansprechpartnerin und dem medizinischen Ansprechpartner des Sponsors, die Verblindung aufgehoben werden.</p> <p>Nach Entblindung wurde die Patientin oder der Patient von der Studie ausgeschlossen.</p> <p>Bei vorzeitigem Studienabbruch aufgrund von Entblindung lag es im Ermessen des Sponsors, ob die Patientin oder der Patient an Teil 2 der Studie teilnehmen konnte.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>Aktive Behandlung mit Fenfluramin:</p> <p>Fenfluraminhydrochlorid in verschiedenen Konzentrationen (1,25 mg/ml, 2,5 mg/ml und 5 mg/ml) wurde in einer Flaschengröße mit einem nominalen Füllvolumen von 120 ml geliefert.</p> <p>Die Formulierung wurde in Flaschen mit manipulationssicherem Verschluss und Kindersicherung geliefert.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zur Gewährleistung der Verblindung wurden den Probandinnen und Probanden die Lösungen in den verfügbaren Konzentrationen randomisiert zur Verfügung gestellt.</p> <p>Die Lösungen waren aromatisiert, gefärbt und enthielten Konservierungs- und Verdickungsmittel. Das Produkt war zuckerfrei und kompatibel mit einer ketogenen Diät.</p> <p>Placebo:</p> <p>Placebo wurde in identischer Form wie Fenfluramin zur Verfügung gestellt sowie mit identischen Inhaltsstoffen, mit dem Unterschied, dass der Wirkstoff Fenfluramin nicht enthalten war. Die Patientinnen und Patienten erhielten konzentrationsäquivalente Menge ohne aktiven Wirkstoff.</p>
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Populationen</p> <p>Studienpopulation bei Einschluss</p> <p>Alle Patientinnen und Patienten, die nach Aufklärung eine schriftliche Einwilligung (Informed Consent) abgegeben hatten.</p> <p>Verträglichkeitspopulation</p> <p>Alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Fenfluramin oder Placebo erhalten hatten. Alle Verträglichkeitsanalysen wurden für diese Population durchgeführt.</p> <p>Modified Intention to Treat (mITT) -Population</p> <p>Alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Fenfluramin oder Placebo erhalten hatten und für die über einen Zeitraum von mindestens einer Woche Daten ins Tagebuch eingetragen wurden. Die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend der zugeordneten Behandlungsgruppe analysiert. Der primäre Vergleich des Fenfluramin-Arms (0,7 mg/kg/Tag) mit dem Placebo-Arm und alle sekundären Analysen wurden für die mITT-Population durchgeführt.</p> <p>Per Protokoll (PP) -Population</p> <p>Alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Fenfluramin oder Placebo erhalten hatten, mindestens vier Wochen der Erhaltungsphase abgeschlossen hatten, und für die keine größeren Protokollabweichungen, die das klinische Ergebnis von Teil 1 der Studie signifikant beeinflussen konnten, dokumentiert wurden, und die das Einschlusskriterium im Hinblick auf die Anzahl von Sturzanfällen beim Screening erfüllt hatten. Protokollabweichungen in Teil 1 der Studie wurden geprüft und eine Liste der Abweichungen, die einen Ausschluss aus der PP-Population rechtfertigen, wurde vor Entblindung der Studie erstellt.</p> <p>Statistischer Analyseplan (SAP)</p> <p>Anwendung fand der SAP, Version 2.0, vom 8. September 2020 mit einem Addendum vom 31. Juni 2021.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Außerdem wurde ein SAP für kardiovaskuläre Endpunkte, Version 1.1, vom 23. Januar 2020 angewandt.</p> <p>Generelle statistische Methoden</p> <p>Alle statistischen Analysen wurden unter Einsatz der SAS Statistik Software (Version 9.4 oder später) durchgeführt.</p> <p>Alle Wirksamkeits-, Verträglichkeits- und PK-Daten wurden nach Kohorten zusammengefasst bzw. in Studie 4, Teil 1 nach Behandlungsgruppen angegeben.</p> <p>Kontinuierliche Daten wurden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst unter Angabe von Mittelwert, Standardabweichung, Median, unteres und oberes Quartil sowie Minimum und Maximum. Kategoriale Variablen werden unter Angabe von Häufigkeiten und prozentualem Anteil zusammengefasst.</p> <p>Für Schlüsselparameter oder Schätzungen werden KI berechnet.</p> <p>Alle Wirksamkeitsparameter wurden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst. Wenn nicht anders angegeben, wurde der zweiseitige t-Test ($\alpha = 0,05$) für den Vergleich der aktiven Behandlung mit Placebo bei der Analyse des primären Endpunkts und der sekundären Endpunkte, wie unten beschrieben, eingesetzt.</p> <p>Alle in die Datenbank eingegebenen Patientinnen und Patienten und relevante erhobene Daten werden listenmäßig erfasst.</p> <p>Sofern nicht anders angegeben, wurde im Falle von mehreren Bewertungen zu einem bestimmten geplanten Zeitpunkt, der zuletzt erhobene Wert für die Zusammenfassung verwendet.</p> <p>Definitionen</p> <p><u>Datum der ersten Dosis</u>: Erfolgte laut Tagebucheintrag die Einnahme des Prüfpräparats am Tag nach der Randomisierung, dann entsprach das Datum von Tag 1 der Studie dem Datum der ersten Dosis. In allen anderen Fällen in denen bekannt war, dass mindestens eine Dosis des Prüfpräparats eingenommen wurde, wurde das Datum von Tag 1 nach der Randomisierung als Datum der ersten Dosis angenommen.</p> <p><u>Studientag</u>: Der Studientag wurde relativ zum Datum der ersten Medikamenteneinnahme in der Titrationsphase bestimmt. Für jedes Datum nach der ersten Dosis galt: Studientag = Datum der Untersuchung – Datum der ersten Dosis + 1. Für jedes Datum vor der ersten Dosis galt: Studientag = Datum der Untersuchung – Datum der ersten Dosis.</p> <p><u>Baselinewert</u>: Bei Bewertungen, die nicht die Anfallshäufigkeit betrafen, war der Ausgangswert in Teil 1 der Studie der letzte nicht-fehlende Wert, der am oder vor dem Tag der Einnahme der ersten Dosis erhoben wurde. Auch ungeplante Bewertungen vor dem Tag der Einnahme der ersten Dosis wurden bei der Bestimmung des Baselinewerts berücksichtigt. Der Baselinewert von Endpunkten zur Häufigkeit von Anfällen wurde basierend</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>auf den Untersuchungen, die in einem Zeitraum von 28 Tagen vor Studientag 1 (d.h. Zeitpunkt der ersten Dosis), wie nachfolgend beschrieben, ermittelt.</p> <p>Wirksamkeitsanalysen</p> <p>Primäre Wirksamkeitsanalyse</p> <p>Die primäre Wirksamkeitsanalyse erfolgte mittels nicht-parametrischer Rang-Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlungsgruppe (drei Level: Fenfluramin 0,7 oder 0,2 mg/kg/Tag, oder Placebo) und Gewichtsgruppe (< 37,5 kg, ≥ 37,5 kg) als Faktoren sowie den Rängen Häufigkeit von Sturzanfällen bei Baseline als Kovariate und Änderung der Häufigkeit von Sturzanfällen gegenüber Baseline als Responsevariable. In der primären Analyse wurde der Fenfluramin-Arm (0,7 mg/kg/Tag) mit dem Placebo-Arm auf dem Niveau von $\alpha = 0,05$ verglichen. Mit der Hodges-Lehmann-Methode wurde der Unterschied zwischen dem Fenfluramin-Arm (0,7 mg/kg/Tag) und dem Placebo-Arm unter Angabe der prozentualen Änderung der Häufigkeit von Sturzanfällen und dem zugehörigen 95 %-KI geschätzt.</p> <p>Die Sensitivitätsanalyse des primären Endpunkts erfolgte mittels parametrischer Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlungsgruppe und Gewichtsgruppe als Faktoren, der logarithmisch transformierten Häufigkeit von Sturzanfällen bei Baseline als Kovariate und der logarithmisch transformierten Häufigkeit von Sturzanfällen während der T+E-Phase als Responsevariable. Die Signifikanz wurde durch einen Vergleich bewertet, der den Fenfluramin-Arm (0,7 mg/kg/Tag) mit dem Placebo-Arm verglich. Das Ausmaß des Behandlungseffekts wurde durch Potenzierung der Differenz zwischen dem Fenfluramin-Arm und dem Placebo-Arm geschätzt. Des Weiteren wurde eine Sensitivitätsanalyse mittels Wilcoxon-Rangsummen-Tests durchgeführt.</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse</p> <p><u>Responderanalyse (≥ 50 % Reduktion von Sturzanfällen):</u> Die Analyse erfolgte mittels logistischem Regressionsmodell mit denselben Faktoren und Kovariaten wie bei der primären Analyse (ANCOVA).</p> <p><u>Anteil an Patientinnen und Patienten mit CGI-I Verbesserung (leicht, stark, oder sehr stark):</u> Die Analyse erfolgte mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Tests (CMH) mit dem Gewicht (< 37,5 kg, ≥ 37,5 kg) als Stratifizierungsfaktor.</p> <p>Für die Analyse der prozentualen Änderung der Häufigkeit von Sturzanfällen in dem Behandlungsarm, der Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag erhalten hatte, im Vergleich zum Placebo-Arm wurden dieselben Methoden angewandt wie für die primäre Analyse.</p> <p><u>Multiplizitätsstrategie und hierarchisches Testen</u></p> <p>Für die Wirksamkeitsanalyse wurde eine serielle Gatekeeper-Strategie entwickelt, um die Typ-1 Fehlerrate auf einem Niveau von $\alpha = 0,05$ für paarweise Vergleiche zwischen Verum- und Placebo-Gruppe bei der Analyse</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>primärer und vorrangiger sekundärer Wirksamkeitsparameter zu überprüfen. Die Strategie sah eine Hierarchie von Signifikanztests vor, wobei jeder Test als Gatekeeper für die nachfolgenden Tests fungierte, d.h. bei einem signifikanten Ergebnis wurde zur Überprüfung der Hypothese mit dem nächsten Schritt fortgefahren.</p> <p>Schritt 1: Vergleich der prozentualen Änderungen von Sturzanfällen in der T+E-Phase gegenüber Baseline im Fenfluramin-Arm (0,7 mg/kg/Tag) gegenüber dem Placebo-Arm.</p> <p>Schritt 2: Anteil an Patienten mit einer ≥ 50 % Reduktion von Sturzanfällen gegenüber Baseline im Fenfluramin-Arm (0,7 mg/kg/Tag) gegenüber dem Placebo-Arm.</p> <p>Schritt 3: Vergleich der Ergebnisse im CGI-I bei Visite 12 im Fenfluramin-Arm (0,7 mg/kg/Tag) gegenüber dem Placebo-Arm.</p> <p>Schritt 4: Vergleich der prozentualen Änderungen von Sturzanfällen in der T+E-Phase gegenüber Baseline im Fenfluramin-Arm (0,2 mg/kg/Tag) gegenüber dem Placebo-Arm.</p> <p>Schritt 5: Anteil an Patienten mit einer ≥ 50 % Reduktion von Sturzanfällen gegenüber Baseline im Fenfluramin-Arm (0,2 mg/kg/Tag) gegenüber dem Placebo-Arm.</p> <p>Schritt 6: Vergleich der Ergebnisse im CGI-I bei Visite 12 im Fenfluramin-Arm (0,2 mg/kg/Tag) gegenüber dem Placebo-Arm.</p> <p>Verträglichkeitsanalysen Zusammenfassungen von Verträglichkeitsdaten erfolgen für die T+E-Phase nach Behandlung (0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin, 0,2 mg/kg/Tag Fenfluramin, Placebo). Die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patientinnen und Patienten jeder Behandlungsgruppe mit UE wurden nach Organsystem und Einzelereignis (System Organ Class [SOC] und Preferred Term [PT]) unter Verwendung der MedDRA Terminologie dargestellt. Zusammenfassungen von UE nach Schweregrad und Zusammenhang mit dem Studienmedikament werden angegeben. Außerdem erfolgte eine separate Darstellung aller schwerwiegenden UE (SUE). Falls erforderlich erfolgten zusätzlich ausgewählte Analysen nach Gewichtsgruppe ($< 37,5$ kg, $\geq 37,5$ kg). Labortest, Vitalzeichen, körperliche und neurologische Untersuchungen, EKG, Doppler-Echokardiographie, Thorax-Röntgen (nur Frankreich und Niederlande), EEG (nur Italien), C-SSRS, Tanner-Stadien etc. wurden in geeigneter Form nach Behandlung zusammengefasst.</p> <p>Pharmakokinetik-Analysen Plasma-PK-Parameter für Fenfluramin und Norfenfluramin ($C_{\max_{ss}}$, $C_{\min_{ss}}$, AUC_{0-t}, AUC_{0-24}) wurden deskriptiv für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst. Ein Populations-PK-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Modell (PopPK-Modell), das zuvor anhand von Daten von gesunden Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom entwickelt wurde, wurde unter Berücksichtigung der während der Erhaltungsphase gesammelten zeitabhängigen Konzentrationsdaten von Fenfluramin und Norfenfluramin aktualisiert. In dieses Modell flossen alle relevanten Daten ein, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung verfügbar waren (sowohl für erwachsene als auch für pädiatrische Patientinnen und Patienten). Die Schätzungen der Mittelwerte der Populationen und der interindividuellen Variabilität, die sich aus der Anpassung des PopPK-Modells ergaben, wurden zusammengefasst. Die PopPK-Modellierungen wurden gemäß einem speziellen SAP durchgeführt und separat berichtet.</p> <p>Umgang mit fehlenden UE Daten</p> <p>Fehlende Datumsangaben zum Anfang und Ende von unerwünschten Ereignissen (UE) wurden konservativ imputiert, d.h. mit der längst möglichen Dauer und wenn sie nach Gabe der Studienmedikation auftraten, als behandlungsbezogene UE.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fehlendes Startdatum: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nur Tag fehlte: Imputation des ersten Tags des Monats. Außer wenn in dem Monat die erste Einnahme des Studienmedikaments erfolgte, dann Imputation des Tages der ersten Dosis ○ Tag und Monat fehlten: Imputation von 1. Januar. Außer das Jahr entsprach dem Jahr der ersten Einnahme des Studienmedikaments, dann Imputation des Datums der ersten Dosis ○ Alle Angaben fehlten: Imputation des Datums der ersten Dosis. Außer das Enddatum deutete auf einen Start der UE vor diesem Datum hin, dann Imputation von 1. Januar des Jahres als Enddatum. • Fehlendes Enddatum: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nur Tag fehlte: Imputation des letzten Tages des Monats. Außer der Monat entsprach dem Monat der letzten Dosis, dann Imputation des Datums der letzten Dosis ○ Tag und Monat fehlten: Imputation von 31. Dezember. Außer das Jahr entsprach dem Jahr der ersten Einnahme des Studienmedikaments, dann Imputation des Datums der letzten Dosis ○ Alle Angaben fehlten: Vor Imputation prüfen, ob die UE noch andauerten und wann sie begonnen hatte. Ist nicht vermerkt, dass die UE noch andauerten, dann wird davon ausgegangen, dass die UE noch andauerten und es erfolgte keine Imputation. Hatten die UE aufgehört und das Startdatum lag vor dem Datum der ersten Dosis, dann wurde das Datum der ersten Dosis imputiert. Bei Start der UE an oder nach dem Datum der ersten Dosis, wurde das Datum der letzten Dosis imputiert

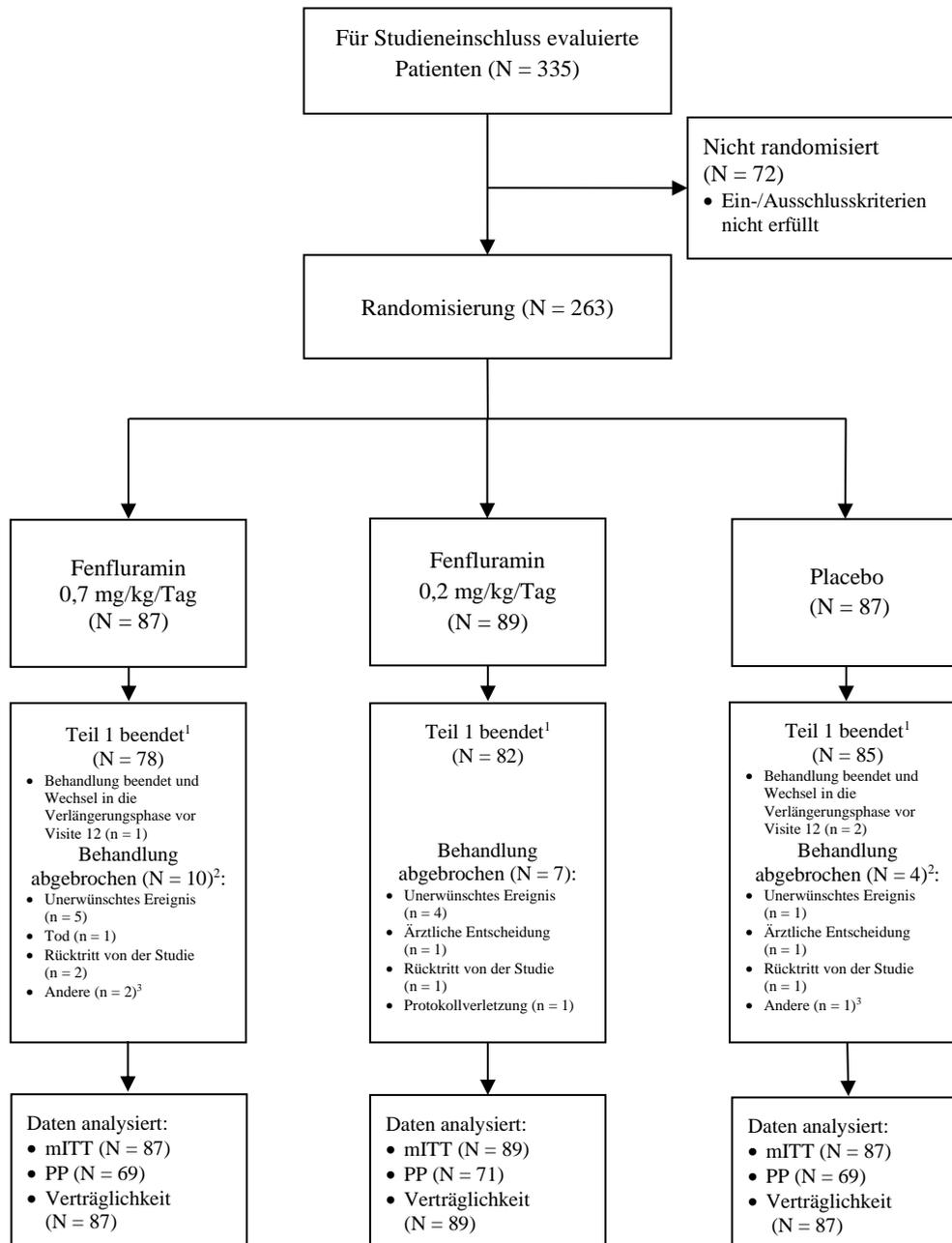
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Anfall-Tagebuch</p> <p>Anfälle wurden in einem elektronischen Anfall-Tagebuch (DSD, Daily Seizure Diary) aufgezeichnet. Täglich wurde abgefragt, ob ein Anfall stattgefunden hatte. Lautet die Antwort „Ja“, dann waren weitere Einzelheiten zu dem Anfall anzugeben, oder die Antwort lautete „Nein, dieser Tag war anfallsfrei“. Es erfolgte keine Imputation von intermittierenden fehlenden Daten. Folgende Imputationen wurden vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn kein Eintrag im DSD vorlag und die Frage, ob ein Anfall stattgefunden hat, wurde mit „Nein, dieser Tag war anfallsfrei“ beantwortet, wurde für diesen Tag die Zahl der Anfälle = 0 gesetzt • Wenn im DSD-Anfälle eingetragen waren, die Frage, ob ein Anfall stattgefunden hat, jedoch mit „Nein, dieser Tag war anfallsfrei“ beantwortet wurde, ersetzen die eingetragenen Anfälle die verneinende Antwort • Wenn im DSD kein Anfall eingetragen wurde und keine Antwort auf die Frage nach Anfällen vorlag, wurde für diesen Tag von fehlenden Angaben ausgegangen • Wenn im DSD kein Anfall eingetragen wurde und es Anzeichen dafür gab, dass Anfälle stattgefunden hatten, wurde für diesen Tag von fehlenden Angaben ausgegangen. <p>Änderungen der geplanten Analysen</p> <p>Änderungen der geplanten Analysen betrafen folgende Kategorien: Hinzufügen neuer Ziele, Klärung der betroffenen Anfallstypen, Präzisierung, wann Anfallstypen eine Bestätigung durch das ESC benötigten und Klärung des Behandlungszeitraums.</p> <p>Analyse kardiovaskulärer Daten</p> <p>Die Analyse kardiovaskulärer Endpunkte erfolgte nach einem separaten statistischen Analyseplan, Version 1.1 vom 23. Januar 2020. Alle Analysen werden mit SAS[®] Version 9.4 oder höher durchgeführt.</p> <p>Statistische Analysen wurden in Form von Tabellen, Abbildungen und Datenlisten dargestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • EKG und ECHO: Für die Behandlungsgruppen Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag und 0,7 mg/kg/Tag wurden die Veränderungen gegenüber Baseline berechnet und mit der Placebogruppe verglichen. Primäres Outcome war die Bewertung der Entwicklung von Herzklappenerkrankungen und pulmonaler arterieller Hypertonie. Die Daten wurden für die Verträglichkeitspopulation analysiert • Kontinuierliche Variablen wurden deskriptiv zusammengefasst unter Angabe von Gesamt-Anzahl, Mittelwert, SD, Minimum, Maximum und 95 %-KI • Von kategorialen Variablen wurden Anzahl der Kategorien und Prozentsätze unter Angabe einer Dezimalstelle dargestellt • Datumsangaben wurden im Format TTMMJJ (z.B. 15DEC2012) dargestellt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Alle verfügbaren Daten wurden für die Analyse verwendet. Fehlende Datenpunkte schlossen den Rest der Daten der Patientin oder des Patienten nicht von der Analyse aus. Fehlende Daten wurden nicht imputiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>In die Studie eingeschlossen: N = 335</p> <p>Randomisiert: N = 263:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,7 mg Fenfluramin/kg/Tag: n = 87 • 0,2 mg Fenfluramin/kg/Tag: n = 89 • Placebo: n = 87 <p>Behandlung beendet: N = 245</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,7 mg Fenfluramin/kg/Tag: n = 78 • 0,2 mg Fenfluramin/kg/Tag: n = 82 • Placebo: n = 85 <p>mITT: N = 263</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,7 mg Fenfluramin/kg/Tag: n = 87 • 0,2 mg Fenfluramin/kg/Tag: n = 89 • Placebo: n = 87 <p>PP: N = 209</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,7 mg Fenfluramin/kg/Tag: n = 69 • 0,2 mg Fenfluramin/kg/Tag: n = 71 • Placebo: n = 69 <p>Verträglichkeitspopulation: N = 263</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,7 mg Fenfluramin/kg/Tag: n = 87 • 0,2 mg Fenfluramin/kg/Tag: n = 89 • Placebo: n = 87.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Insgesamt wurden in 65 Studienzentren 263 Patientinnen und Patienten randomisiert.</p> <p>a) Randomisierung 87 Patientinnen und Patienten 0,7 mg Fenfluramin/kg/Tag 89 Patientinnen und Patienten 0,2 mg Fenfluramin kg/Tag 87 Patientinnen und Patienten Placebo</p> <p>b) Erhalt der Intervention 87 Patientinnen und Patienten 0,7 mg Fenfluramin/kg/Tag 89 Patientinnen und Patienten 0,2 mg Fenfluramin kg/Tag 87 Patientinnen und Patienten Placebo</p> <p>c) Analyse des primären Zielkriteriums (mITT) 87 Patientinnen und Patienten 0,7 mg Fenfluramin/kg/Tag 89 Patientinnen und Patienten 0,2 mg Fenfluramin kg/Tag 87 Patientinnen und Patienten Placebo</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag</p> <p>Insgesamt 10 Patientinnen und Patienten brachen die Studie ab:*</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis: 5 (5,7 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patientin/Patient verstorben: 1 (1,1 %) • Patientin/Patient zurückgetreten: 2 (2,3 %) • Andere: 2 (2,3 %) <p>Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag</p> <p>Insgesamt 7 Patientinnen und Patienten brachen die Studie ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis: 4 (4,5 %) • Ärztliche Entscheidung: 1 (1,1 %) • Patientin/Patient zurückgetreten: 1 (1,1 %) • Protokollverletzung: 1 (1,1 %) <p>Placebo</p> <p>Insgesamt 4 Patientinnen und Patienten brachen die Studie ab:*</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis: 1 (1,1 %) • Ärztliche Entscheidung: 1 (1,1 %) • Patientin/Patient zurückgetreten: 1 (1,1 %) • Andere: 1 (1,1 %). <p>* Inklusive den Abbruchgründen von Patienten (n = 3), die die Behandlung beendet hatten (Teilnahme bis mindestens Visite 8) und vor Visite 12 in die Verlängerungsphase wechselten.</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Beginn der Studie: 27. November 2017 (Screening erste Patientin/erster Patient Kohorte A)</p> <p>Ende der Studie: 25. Oktober 2019 (Letzter Patient zur letzten Visite)</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie 4 Teil 1 wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie ZX008-1601, Teil 1, Kohorte A



¹ Die Behandlung galt als beendet, wenn (1) die Studie nicht vor Visite 12 abgebrochen wurde oder (2) an der Studie bis einschließlich Visite 8 teilgenommen wurde, bevor ein Wechsel in die Verlängerungsphase erfolgte.

² Inklusive den Abbruchgründen von Patienten (n = 3), die die Behandlung beendet hatten (Teilnahme bis mindestens Visite 8) und vor Visite 12 in die Verlängerungsphase wechselten.

³ Patienten, bei denen ein vorzeitiger Wechsel in die offenen Verlängerungsphase der primäre Grund für den Abbruch war. Insgesamt wechselten 7 Patienten vorzeitig in die offene Verlängerungsphase, bei 4 Patienten war dies nicht der primäre Grund für den Abbruch.

mITT: modified Intention to treat infected, PP: Per Protokoll-Population

Quelle: CSR Tabelle 14.1.1.1.1

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-105 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für „Studie 4, Teil 1“

Studie: Studie 4, Teil 1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Study ZX008-1601: A Two-Part Study of ZX008 in Children and Adults with Lennox-Gastaut Syndrome (LGS); Part 1: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Two Fixed Doses of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution as Adjunctive Therapy for Seizures in Children and Adults with LGS, Followed by Part 2: An Open-label Extension to Assess Long-Term Safety of ZX008 in Children and Adults with LGS CLINICAL STUDY REPORT for Part 1 Cohort A	Studie 4, Teil 1

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:
Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

In der Studie wurden die Behandlungen den Patientinnen und Patienten randomisiert zugeteilt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung erfolgte zentralisiert unter Einsatz eines IWR-Systems. Bei der Randomisierung mittels IWR-Systems wurde nach Gewicht (< 37,5 kg, ≥ 37,5 kg) stratifiziert.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung der Studienmedikation erfolgte unter Einsatz des IWR-Systems.

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

Die Dosis wurde vom System einmalig zur Mitte der Studie neu berechnet.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten waren bis zum Studienende, d.h. während der Titrations-, Erhaltungs- und Ausschleich-/Übergangsphase, verblindet in Bezug auf die Studienmedikation.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Behandelnde und Patientinnen/Patienten waren bis zum Studienende, d.h. während der Titrations-, Erhaltungs- und Ausschleich-/Übergangsphase, in Bezug auf die Studienmedikation verblindet.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie 4, Teil 1 wurde als qualitativ hochwertige, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase 3 Studie durchgeführt. Die Fallzahl wurde so gewählt, dass eine Beurteilung der zu testenden Dosierungen und des Behandlungseffekts möglich war. Sowohl Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal waren verblindet. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird daher das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkte: Änderung der Frequenz von Anfällen (Änderung (%) der Frequenz der Sturzanfälle pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E); Änderung der Frequenz aller zählbaren motorischen Anfälle (GTC, SGTC, TS, AS, TA, CS, FS, HS) pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E); Änderung der Frequenz aller zählbaren nicht-motorischen Anfälle (Absencen, myoklonisch, fokal ohne beobachtbare motorische Zeichen, infantile Spasmen und epileptisch Spasmen) pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E); Änderung der Frequenz aller zählbaren Anfälle (motorisch und nicht-motorisch) pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkte wurden verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse dieser Endpunkte wurde in der mITT-Population. durchgeführt. Diese umfasste 89 Patienten, die mit 0,2 mg Fenfluramin/kg/Tag, 87 Patientinnen und Patienten, die mit 0,7 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden und 87 Patientinnen und Patienten, die Placebo erhalten hatten.

Bei der Analyse von Wirksamkeitsendpunkten wurden keine Imputationen vorgenommen, wenn Daten fehlten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen zu den Endpunkten ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Endpunkte lag jeweils eine Verblindung der Endpunkterheber vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieser Endpunkte vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für die Endpunkte durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkte: Responder in Bezug auf die Verbesserung oder Verschlechterung der Frequenz verschiedener Anfallstypen (Responder in Bezug auf die Reduktion (jegliche Verbesserung > 0 %, ≥ 25 %, ≥ 50 %, ≥ 75 % oder 100 %) und Verschlechterung (≤ 0 %) der Frequenz verschiedener Anfallstypen pro 28 Tagen zu Baseline (kombinierte T+E))

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkte wurden verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse dieser Endpunkte wurde in der mITT-Population durchgeführt. Diese umfasste 89 Patientinnen und Patienten, die mit 0,2 mg Fenfluramin/kg/Tag, 87 Patientinnen und Patienten, die mit 0,7 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden und 87 Patientinnen und Patienten, die Placebo erhalten hatten.

Bei der Analyse von Wirksamkeitsendpunkten wurden keine Imputationen vorgenommen, wenn Daten fehlten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen zu den Endpunkten ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Endpunkte lag jeweils eine Verblindung der Endpunkterheber vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieser Endpunkte vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diese Endpunkte durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Häufigkeit von Status epilepticus**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurden verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse dieses Endpunktes wurde in der mITT-Population. durchgeführt. Diese umfasste 89 Patientinnen und Patienten, die mit 0,2 mg Fenfluramin/kg/Tag, 87 Patientinnen und Patienten, die mit 0,7 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden und 87 Patientinnen und Patienten, die Placebo erhalten hatten.

Bei der Analyse von Wirksamkeitsendpunkten wurden keine Imputationen vorgenommen, wenn Daten fehlten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt lag eine Verblindung des Endpunkterhebers vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der

klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für den Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) durch Eltern/Betreuende

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurden verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse dieses Endpunktes wurde in der mITT-Population. durchgeführt. Diese umfasste 89 Patientinnen und Patienten, die mit 0,2 mg Fenfluramin/kg/Tag, 87 Patientinnen und Patienten, die mit 0,7 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden und 87 Patientinnen und Patienten, die Placebo erhalten hatten.
Bei der Analyse von Wirksamkeitsendpunkten wurden keine Imputationen vorgenommen, wenn Daten fehlten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt lag eine Verblindung des Endpunkterhebers vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für den Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Häufigkeit von epilepsiebedingten Hospitalisierungen**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurden verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse dieses Endpunktes wurde in der mITT-Population. durchgeführt. Diese umfasste 89 Patientinnen und Patienten, die mit 0,2 mg Fenfluramin/kg/Tag, 87 Patientinnen und Patienten, die mit 0,7 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden und 87 Patientinnen und Patienten, die Placebo erhalten hatten.

Bei der Analyse von Wirksamkeitsempunkten wurden keine Imputationen vorgenommen, wenn Daten fehlten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Datum der Hospitalisierung wurde nicht im CRF dokumentiert, so dass Teil 1 und Teil 2 der Studie 4 zusammen ausgewertet wurden. Daher liegen nur aus Teil 1 Hospitalisierungen aus dem Placebo-Arm vor. Daraus folgt ein Verzerrungspotenzial.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt lag eine Verblindung des Endpunkterhebers vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für den Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Quality of Life in Childhood Epilepsy Scale (QOLCE)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurden verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse dieses Endpunktes wurde in der mITT-Population. durchgeführt. Diese umfasste 89 Patientinnen und Patienten, die mit 0,2 mg Fenfluramin/kg/Tag, 87 Patientinnen und Patienten, die mit 0,7 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden und 87 Patientinnen und Patienten, die Placebo erhalten hatten.

Bei der Analyse von Wirksamkeitsendpunkten wurden keine Imputationen vorgenommen, wenn Daten fehlten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Kinder- und Erwachsenenenergebnisse erfolgte wie präspezifiziert zusammen. Da der Fragebogen maßgeblich für Personen im Alter von 4 bis 18 Jahren entwickelt und validiert wurde, ist fraglich, inwiefern auch Erwachsene über 18 Jahre mit diesem Instrument adäquat bewertet werden können. Das Verzerrungspotenzial wird deshalb auf Endpunktebene als hoch eingeschätzt

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt lag eine Verblindung des Endpunkterhebers vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für den Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkte: Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (UE), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) und unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkte wurden verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse der Endpunkte wurde in der Sicherheitspopulation durchgeführt. Diese umfasste alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Fenfluramin oder Placebo erhalten hatten. Diese umfasste 89 Patientinnen und Patienten, die mit 0,2 mg Fenfluramin/kg/Tag, 87 Patientinnen und Patienten, die mit 0,7 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden und 87 Patientinnen und Patienten, die Placebo erhalten hatten.

- Umgang mit fehlenden Daten:
 - Fehlende Datumsangaben zu unerwünschten Ereignissen:
 - Der Ausdruck „Fehlendes Datum“ bedeutete, dass Datumsangaben komplett fehlen oder unvollständig waren.
 - Fehlende Datumsangaben zum Anfang und Ende von unerwünschten Ereignissen (UE) wurden konservativ imputiert, d.h. mit der längst möglichen Dauer und wenn sie nach Gabe der Studienmedikation auftraten, als behandlungsbezogene UE.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen zu den Endpunkten ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Endpunkte lag eine Verblindung der Endpunkterheber vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für den Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkte: Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF-P/BRIEF/BRIEF-A)

1. Verblindung der Endpunkterheber ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkte wurden verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse der Endpunkte wurde in der Sicherheitspopulation durchgeführt. Diese umfasste alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Fenfluramin oder Placebo erhalten hatten. Diese umfasste 89 Patientinnen und Patienten, die mit 0,2 mg Fenfluramin/kg/Tag, 87 Patientinnen und Patienten, die mit 0,7 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden und 87 Patientinnen und Patienten, die Placebo erhalten hatten.
Fehlende Daten wurden nicht ersetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen zu den Endpunkten ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Endpunkte lag eine Verblindung des Endpunkterhebers vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der

klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für den Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkte: Auftreten von Suizidalität/selbstverletzendem Verhalten mittels Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts wurde in der Sicherheitspopulation durchgeführt. Diese umfasste alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Fenfluramin oder Placebo erhalten hatten. Diese umfasste 89 Patientinnen und Patienten, die mit 0,2 mg Fenfluramin/kg/Tag, 87 Patientinnen und Patienten, die mit 0,7 mg Fenfluramin/kg/Tag behandelt wurden und 87 Patientinnen und Patienten, die Placebo erhalten hatten.

Fehlende Daten wurden nicht ersetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Endpunkte lag eine Verblindung des Endpunkterhebers vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für den Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
