

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Fenfluramin

**Neues Anwendungsgebiet: Lennox-Gastaut-Syndrom,
≥ 2 Jahre**

Datum der Veröffentlichung: 15. Mai 2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Hintergrund	6
1 Fragestellung	7
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	8
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	8
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie	8
2.3 Endpunkte	14
2.3.1 Mortalität	15
2.3.2 Morbidität	15
2.3.3 Lebensqualität	22
2.3.4 Sicherheit	23
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte	25
2.4 Statistische Methoden	27
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	30
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie	32
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	32
3.2 Mortalität	34
3.3 Morbidität	34
3.4 Lebensqualität	43
3.5 Sicherheit	44
3.6 Subgruppenanalysen	46
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse	47
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Fenfluramin	47
4.2 Design und Methodik der Studie	47
4.3 Mortalität	48
4.4 Morbidität	49
4.5 Lebensqualität	50
4.6 Sicherheit	50
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	51
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	52
Referenzen	57
Anhang	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis	8
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie 1601-Teil 1.....	9
Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in der Studie 1601-Teil 1.....	12
Tabelle 4: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie 1601-Teil 1.....	14
Tabelle 5: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie 1601-Teil 1	26
Tabelle 6: Verzerrungspotential der Studie 1601-Teil 1	30
Tabelle 7: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie 1601-Teil 1.....	30
Tabelle 8: Allgemeine Angaben; Studie 1601-Teil 1	32
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie 1601-Teil 1.....	32
Tabelle 10: Begleitmedikation; Studie 1601-Teil 1.....	34
Tabelle 11: Gesamtmortalität in der Studie 1601-Teil 1.....	34
Tabelle 12: Veränderung der Häufigkeit ESC-bestätigter Sturzanfälle (primärer Endpunkt); Studie 1601-Teil 1	35
Tabelle 13: Responderanalysen zur Reduktion der Häufigkeit der Sturzanfälle um > 0 %, ≥ 25 %, ≥ 50 %, ≥ 75 % und 100 %; Studie 1601-Teil 1.....	35
Tabelle 14: Veränderung der Häufigkeit motorischer Anfälle; Studie 1601-Teil 1	36
Tabelle 15: Responderanalysen zur Reduktion der Häufigkeit motorischer Anfälle um > 0 %, ≥ 25 %, ≥ 50 %, ≥ 75 % und 100 %; Studie 1601-Teil 1.....	36
Tabelle 16: Veränderung der Häufigkeit nicht-motorischer Anfälle; Studie 1601-Teil 1.....	37
Tabelle 17: Responderanalysen zur Reduktion der Häufigkeit nicht-motorischer Anfälle um > 0 %, ≥ 25 %, ≥ 50 %, ≥ 75 % und 100 %; Studie 1601-Teil 1.....	37
Tabelle 18: Inzidenz von Status epilepticus während der Titrations- und Erhaltungsperiode; Studie 1601-Teil 1	38
Tabelle 19: Veränderung der Häufigkeit der Status-epilepticus-Ereignisse, Studie 1601-Teil 1	38
Tabelle 20: Klinischer Gesamteindruck: Responderanalysen zur Veränderung im Clinical Global Impression – Improvement; Studie 1601-Teil 1	39
Tabelle 21: BRIEF für Altersklasse 6–18 Jahre; Studie 1601-Teil 1	39
Tabelle 22: BRIEF-P für Altersklasse 2–5 Jahre; Studie 1601-Teil 1.....	40
Tabelle 23: BRIEF-A für Altersklasse 19–35 Jahre; Studie 1601-Teil 1	42
Tabelle 24: Responderanalysen zur Verbesserung im QOLCE um 15 % der Skalenspannweite; Studie 1601-Teil 1.....	43
Tabelle 25: Zusammenfassung der UE; Studie 1601-Teil 1	44
Tabelle 26: UE jeglichen Schweregrades mit Inzidenz ≥ 10 %; Studie 1601-Teil 1.....	45
Tabelle 27: UE von besonderem Interesse; Studie 1601-Teil 1.....	46
Tabelle 28: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie 1601-Teil 1	53
Tabelle 29: Veränderung der Häufigkeit aller zählbaren Anfälle; Studie 1601-Teil 1	58
Tabelle 30: Responderanalysen zur Reduktion der Häufigkeit aller zählbaren Anfälle um > 0 %, ≥ 25 %, ≥ 50 %, ≥ 75 % und 100 %; Studie 1601-Teil 1.....	58

Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of covariance
AS	Atonic seizure (atonischer Anfall)
AWG	Anwendungsgebiet
BRIEF	Behavior Rating Inventory of Executive Function
BRIEF-A	Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult
BRIEF-P	Behavior Rating Inventory of Executive Function – Preschool
CGI-I	Clinical Global Impression – Improvement
CS	Clonic seizure (klonischer Anfall)
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale
DSD	Daily Seizure Diary (Anfallstagebuch)
E	Erhaltungsperiode
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESC	Epilepsy Study Consortium
FS	Focal seizure (fokaler Anfall)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GTC	Generalized tonic-clonic seizure (generalisierter tonisch-klonischer Krampfanfall)
HS	Hemiclonic seizure (hemiklonischer Anfall)
ILAE	International League Against Epilepsy
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
LGS	Lennox-Gastaut-Syndrom
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mITT	Modified Intention-to-treat
N	Anzahl
PT	Preferred Term/s
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QOLCE	Quality of Life in Childhood Epilepsy
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SGTC	Secondarily generalized tonic-clonic seizure (sekundär generalisierter tonisch-klonischer Anfall)
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

T	Titrationperiode
TA	Tonic/atonic seizure (tonisch/atonischer Anfall)
TS	Tonic seizure (tonischer Anfall)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VABS	Vineland Adaptive Behavior Scale
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

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

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

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Fenfluramin in seiner Sitzung am 3. Mai 2023 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 15. Mai 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Fenfluramin (Fintepla®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf das neue Anwendungsgebiet (AWG) [9]:

Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren.

Folgendes Dosierungsschema wird für das LGS empfohlen [9]:

- Anfangsdosis – erste Woche: 0,1 mg/kg zweimal täglich (0,2 mg/kg/Tag)
- Tag 7 – zweite Woche^{**}: 0,2 mg/kg zweimal täglich (0,4 mg/kg/Tag)
- Tag 14 – Erhaltungsdosis^{**}: 0,35 mg/kg zweimal täglich (0,7 mg/kg/Tag)
- Empfohlene Höchstdosis: 26 mg (13 mg zweimal täglich, d. h. 6,0 ml zweimal täglich)

^{**} Die Dosierung sollte je nach Verträglichkeit auf die empfohlene Erhaltungsdosis erhöht werden (d. h. Tag 14).

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studie	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des ZN erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studien zu Fenfluramin bei LGS				
ZX008-1601-Teil 1 ¹⁾	Ja	Ja	Ja	-
ZX008-1601-Teil 2 ²⁾	Ja	Supportiv	Nein	Unkontrollierte Extensionsstudie zu Studie ZX008-1601-Teil 1 mit bis zu 12 Monaten Fenfluramin-Behandlung <ul style="list-style-type: none"> • Studie noch laufend • Keine Auswertung getrennt nach ursprünglich randomisierten Gruppen
ZX008-1900 ²⁾	Ja	Supportiv	Nein	Unkontrollierte Extensionsstudie für Personen mit Epilepsie einschließlich Dravet-Syndrom und LGS <ul style="list-style-type: none"> • U. a. Einschluss von Personen, die die Studie ZX008-1601-Teil 2 erfolgreich abgeschlossen haben und für eine weitere Behandlung in Frage kommen • Studie noch laufend

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

²⁾ Supportive Studie gemäß EPAR.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; LGS: Lennox-Gastaut-Syndrom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ZN: Zusatznutzen.

Die Extensionsstudien ZX008-1601-Teil 2 und ZX008-1900 werden vor dem Hintergrund des Vorliegens der randomisiert kontrollierten Studie (RCT) und der niedrigen Aussagekraft der unkontrollierten Daten nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Zur Nutzenbewertung für Fenfluramin herangezogene Studien und Unterlagen

- Dossier des pU zu Fenfluramin [8]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [3]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie ZX008-1601-Teil 1 [10]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Fenfluramin im neuen AWG basiert auf der Zulassungsstudie ZX008-1601, Teil 1 (nachfolgend Studie 1601-Teil 1 genannt). Die Studie wird einschließlich der Intervention in den nachfolgenden Tabellen charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie 1601-Teil 1

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>RCT bei Kindern und Erwachsenen zwischen 2 und 35 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von 2 Dosierungen von Fenfluraminhydrochlorid gegenüber Placebo • Multizentrische, doppelblinde Studie im Parallelgruppendesign (1:1:1) • Stratifizierte Randomisierung nach Gewicht (< 37,5 kg; ≥ 37,5 kg) <p><i>Studienperioden</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 4-wöchige Baselineperiode • 2-wöchige Titrationsperiode (Tag 1 bis Tag 15) • 12-wöchige Erhaltungsperiode (Tag 16 bis Tag 99) • 2-wöchige Ausschleichperiode bzw. 2-wöchige Übergangsperiode (Tag 99 bis Tag 113) • Kardiologische Sicherheits-Nachbeobachtung (mind. 3 Monate) <ul style="list-style-type: none"> ○ für Personen, die nicht in die Studie 1601-Teil 2 wechselten oder bei frühzeitigem Abbruch der Studienmedikation <p>Die Studie umfasste 2 Kohorten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In Kohorte A wurden Patientinnen und Patienten aus Nordamerika, Europa und Australien randomisiert. Der primäre Endpunkt der Studie 1601-Teil 1 wurde anhand der Daten der Kohorte A bewertet. • Kohorte B: In Kohorte B wurden nur Patientinnen und Patienten aus Japan randomisiert. Für diese Kohorte liegen noch keine Ergebnisse vor und sie wird im Folgenden nicht weiter berücksichtigt.
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männliche oder weibliche, nicht-schwangere und nicht-laktierende Personen im Alter von 2 bis 35 Jahren 2. Diagnose von LGS und Vorliegen von Sturzanfällen, die durch die derzeitige antiepileptische Behandlung nicht vollständig kontrolliert werden 3. Erfüllen der folgenden 4 Kriterien des LGS: <ol style="list-style-type: none"> a) Beginn der Anfälle im Alter von 11 Jahren oder früher b) Multiple Anfallstypen (tonische oder tonisch-klonische Anfälle mussten enthalten sein), einschließlich zählbarer motorischer Sturzanfälle <ul style="list-style-type: none"> ○ Zählbare motorische Anfallstypen, die für den Einschluss in Frage kamen, waren generalisierte tonisch-klonische, tonische, klonische, atonische Anfälle, fokale Anfälle mit beobachtbaren motorischen Symptomen und myoklonische Anfälle, die zu einem Sturz führen. c) Anormale kognitive Entwicklung d) EEG-Befund über anormale Hintergrundaktivität mit langsamen Spike- und Wellenmustern < 2,5 Hz in der Anamnese 4. Mindestens 8 Sturzanfälle innerhalb der letzten 4 Wochen vor dem Screening (mindestens 4 Anfälle in den ersten 2 Wochen und 4 Anfälle in den letzten 2 Wochen vor der Baselineperiode) 5. Einnahme von 1–4 antiepileptischen Medikamenten als Begleitmedikation; (ketogene Diät, Vagusnervstimulation und Notfallmedikamente wurden bei der Gesamtzahl antiepileptischer Medikamente nicht berücksichtigt) 6. Stabile antiepileptische Therapie (einschließlich ketogener Diät und Vagusnervstimulation) über mindestens 4 Wochen vor dem Screening und während der Studie

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorliegen einer degenerativen neurologischen Erkrankung als Ursache für die Anfälle 2. Hemiklonische Anfälle im ersten Lebensjahr 3. Vorliegen von Clustern von Sturzanfällen, bei denen einzelne Anfälle nicht zuverlässig gezählt werden konnten 4. Pulmonale arterielle Hypertonie 5. Vorheriges oder gegenwärtiges Vorliegen einer kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankung, wie z. B. Herzklappenerkrankung, Myokardinfarkt oder Schlaganfall oder klinisch signifikante strukturelle Herzanomalien 6. Vorliegen einer Anorexia nervosa, Bulimie oder Depression im letzten Jahr, die für > 1 Monat eine medizinische oder psychologische Behandlung erforderte 7. Vorheriges Auftreten eines Glaukoms oder gegenwärtiges Glaukom 8. Anoxische Episode, die eine Reanimation erforderte, innerhalb von 6 Monaten vor Screening 9. Moderate oder schwere Leberinsuffizienz 10. Schwere Nierenfunktionsstörung 11. Begleittherapie mit: <ul style="list-style-type: none"> ○ zentral wirkenden anorektischen Mitteln, ○ Monoaminoxidase-Hemmern, ○ jedem zentral wirkenden Medikament mit klinisch relevanter Eigenschaft eines Serotonin-Agonisten oder Antagonisten, einschließlich Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, anderen zentral wirkenden noradrenergen Agonisten, einschließlich Atomoxetin ○ Cyproheptadin 12. Positives Testergebnis für Tetrahydrocannabinol im Urin oder Serum oder Cannabidiol im Blut 13. Einnahme von Felbamat für < 1 Jahr vor Screening; oder keine stabilen Leberfunktionstests oder hämatologischen Labortests; oder keine stabile Dosis für mindestens 60 Tage vor der Screening-Visite 14. Unmittelbar drohende Selbst- oder Fremdgefährdung nach Einschätzung des Prüfpersonals basierend auf dem klinischen Interview und/oder der Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) <p>Wesentliche Einschlusskriterien für die Randomisierung</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zustimmung des Epilepsy Study Consortium (ESC) zum Studieneinschluss 2. Kein Nachweis einer kardiovaskulären oder kardiopulmonalen Anomalie basierend auf Echokardiografie, Elektrokardiogramm oder körperlicher Untersuchung und Zustimmung des zentralen kardiologischen Begutachtungsgremiums zum Studieneinschluss 3. Stabile Ausgangslage mit ≥ 2 Sturzanfällen/Woche während der 4-wöchigen Baselineperiode 4. Ordnungsgemäßes Ausfüllen des Anfallstagebuchs durch die Eltern/Betreuenden während der Baselineperiode
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Es wurden 263 Personen in die Kohorte A der Studie 1601-Teil 1 eingeschlossen und auf die folgenden 3 Behandlungsgruppen randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fenfluraminhydrochlorid 0,2 mg/kg/Tag ¹⁾: N = 89 • Fenfluraminhydrochlorid 0,8 mg/kg/Tag: N = 87 • Placebo: N = 87

Charakteristikum	Beschreibung
Ort und Zeitraum der Durchführung, Datenschnitte	<p>Studienzentren 65 Studienzentren (34 Zentren in Nordamerika, 29 Zentren in Europa und 2 Zentren in Australien)</p> <p>Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienbeginn (Einschluss erste/r Patient/in): 27. November 2017 • Einschluss letzte/r Patient/in: k. A. • Studienende (letzte Visite der/des letzten Studienteilnehmenden): 25. Oktober 2019 <p>Datenschnitte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Database lock vom 30.01.2020 (Studienbericht vom 11.09.2021)
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung in der Häufigkeit der Sturzanfälle in der kombinierten Titrations- und Erhaltungs-(T+E)-Periode <p>Key Secondary Endpoints</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Personen, die eine Reduktion $\geq 50\%$ in der Häufigkeit der Sturzanfälle im Vergleich zu Baseline erreichten • Anteil der Personen mit Verbesserung im klinischen Gesamteindruck mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) aus Sicht des Prüfpersonals <p>Weitere sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung in der Häufigkeit der Sturzanfälle in der E-Periode • Veränderung in der Häufigkeit aller Anfälle, die typischerweise zu Stürzen führen (GTC, SGTC, TS, AS, TA, CS, FS, HS; ESC-bestätigt oder nicht) • Veränderung in der Häufigkeit aller zählbaren motorischen Anfälle (GTC, SGTC, TS, AS, TA, CS, FS und HS) • Veränderung in der Häufigkeit aller zählbaren nicht-motorischen Anfälle (Absenzen, myoklonisch, fokal ohne beobachtbare motorische Zeichen, infantile Spasmen und epileptische Spasmen) • Veränderung in der Häufigkeit aller zählbaren Anfälle (motorisch und nicht-motorisch) • Anteil der Personen mit einer Verschlechterung oder einer $> 0\%$, $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, oder 100% Reduktion in der Häufigkeit <ul style="list-style-type: none"> ○ der Sturzanfälle (ESC-bestätigt), ○ aller Anfälle, die typischerweise zu Stürzen führen, ○ aller zählbaren motorischen Anfälle, ○ aller zählbaren nicht-motorischen Anfälle und ○ aller zählbaren Anfälle • Anzahl anfallsfreier Tage in der Baseline-Periode, der E-Periode und der kombinierten T+E-Periode • Längstes anfallsfreies Intervall zwischen Sturzanfällen • Anzahl der Tage ohne Sturzanfälle • CGI-I aus Sicht der Eltern/Betreuenden <p>Sicherheitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Laborparameter, Vitalzeichen, Körpergewicht, Größe, körperliche und neurologische Untersuchung etc. • Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) • C-SSRS

Charakteristikum	Beschreibung
	Exploratorische Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Verhaltens mittels Vineland Adaptive Behavior Scale (VABS) • Veränderung der Lebensqualität mittels Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE) • Veränderung der Belastung der Betreuenden mittels Zarit Caregiver Burden Inventory • Veränderung der affektiven Symptome der Betreuenden mittels Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) • Häufigkeit von Status epilepticus in der E-Periode und der kombinierten T+E-Periode • Häufigkeit des Notfallmedikationsgebrauchs in der E-Periode und der kombinierten T+E-Periode • Anzahl an Tagen mit Notfallmedikation in der E-Periode und der kombinierten T+E-Periode • Häufigkeit der Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (inkl. Hospitalisierung) zur Behandlung von Anfällen in der E-Periode und der kombinierten T+E-Periode

¹⁾ Die Dosis 0,2 mg/kg/Tag entspricht nicht der Dosisempfehlung der Fachinformation von Fenfluramin. Daher wird der Studienarm mit dieser Dosis als nicht für die Nutzenbewertung relevant betrachtet.

Abkürzungen: AS: atonischer Anfall (atonic seizure); CS: klonischer Anfall (clonic seizure); CGI-I: Clinical Global Impression Improvement; C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; ESC: Epilepsy Study Consortium; EEG: Elektroencephalogramm; E: Erhaltung; FS: fokaler Anfall (focal seizure); GTC: generalisierter tonisch-klonischer Anfall (generalized tonic-clonic seizure); HS: hemiklonischer Anfall (hemiclonic seizure); k. A.: keine Angabe; LGS: Lennox-Gastaut-Syndrom; SGTC: sekundär generalisierter tonisch-klonischer Anfall (secondarily generalized tonic-clonic seizure); TA: tonisch-atonischer Anfall (tonic/atonic seizure); T+E: Titration und Erhaltung; TS: tonischer Anfall (tonic seizure)

Charakterisierung der Intervention in der Studie 1601-Teil 1

Nähere Informationen zur Studienintervention im Behandlungsarm Fenfluraminhydrochlorid 0,8 mg/kg/Tag (entspricht 0,7 mg/kg Fenfluramin pro Tag) und im Placebo-Arm der Studie sind nachfolgend abgebildet. Der Behandlungsarm Fenfluraminhydrochlorid 0,2 mg/kg/Tag ist aufgrund der Dosisabweichungen von der Fachinformation für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher im Folgenden nicht berücksichtigt.

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in der Studie 1601-Teil 1

Intervention	Kontrolle
Fenfluraminhydrochlorid 0,8 mg/kg/Tag ¹⁾ <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit Stiripentol: 0,5 mg/kg/Tag ^{2,3)} • Orale Lösung • Tägliche Dosis auf 2 gleiche Dosen im Abstand von 8–12 h (morgens und abends) aufgeteilt • Maximaldosis: 30 mg/Tag Fenfluraminhydrochlorid⁴⁾ (bzw. 20 mg/Tag unter Stiripentol) • Abbruchkriterien waren im Protokoll definiert ⁵⁾ 	Placebo <ul style="list-style-type: none"> • Identische Lösung aus Hilfsstoffen ohne aktiven Wirkstoff und identische Verpackung • Verabreichung analog zur Interventionsgruppe
Titrationperiode (Wo 1–2) <ul style="list-style-type: none"> • Tag 1–4: 0,2 mg/kg/Tag, • Tag 5–8: 0,4 mg/kg/Tag und • Tag 9–14: 0,8 mg/kg/Tag (0,5 mg/kg/Tag in Kombination mit Stiripentol) 	Titrationperiode (Wo 1–2) <ul style="list-style-type: none"> • Placebo

Intervention	Kontrolle
<i>Erhaltungsperiode (Wo 3–14)</i> <ul style="list-style-type: none"> • 0,8 mg/kg/Tag bzw. 0,5 mg/kg/Tag in Kombination mit Stiripentol 	<i>Erhaltungsperiode (Wo 3–14)</i> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo
<i>Ausschleichperiode für Personen, die nicht in die Extensionsstudie 1601-Teil 2 wechselten (Wo 15–16)</i> <ul style="list-style-type: none"> • Tag 1–4 nach Studienende oder vorzeitigem Abbruch: 0,4 mg/kg/Tag • Tag 5–8 nach Studienende oder vorzeitigem Abbruch: 0,2 mg/kg/Tag • Ab Tag 9: keine Medikamenteneinnahme 	<i>Ausschleichperiode für Personen, die nicht in die Extensionsstudie 1601-Teil 2 wechselten (Wo 15–16)</i> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo
<i>Übergangsperiode für Personen, die in die Extensionsstudie 1601-Teil 2 wechselten (Wo 15–16)</i> Fenfluraminhydrochlorid: <ul style="list-style-type: none"> • Tag 1–4 nach Visite 12: 0,4 mg/kg/Tag • Tag 5–14 nach Visite 12: 0,2 mg/kg/Tag 	<i>Übergangsperiode für Personen, die in die Extensionsstudie 1601-Teil 2 wechselten (Wo 15–16)</i> Fenfluraminhydrochlorid: <ul style="list-style-type: none"> • Tag 1–4 nach Visite 12: 0,2 mg/kg/Tag • Tag 5–14 nach Visite 12: 0,2 mg/kg/Tag
Nicht erlaubte Begleitmedikation <ul style="list-style-type: none"> • Felbamat, es sei denn, die Einnahme erfolgte seit bereits mindestens 12 Monaten vor dem Screening, die Leberfunktion und hämatologischen Labortests waren stabil und die Dosis war seit mindestens 60 Tagen vor dem Screening stabil und wird voraussichtlich während der gesamten Studie konstant bleiben • Cannabis und/oder Cannabinoid enthaltende Produkte • Medikamente, die mit Serotonin im ZNS interagieren: Imipramin, Monoaminoxidase-Hemmer, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahme-Hemmer, Vortioxetin • Medikamente, die das kardiovaskuläre Risiko erhöhen: z. B. Atomoxetin • Medikamente, die die Gewichtsabnahme erleichtern sollen • Mutterkornalkaloide und ihre Derivate, einschließlich Pergolid und Cabergolin • Phenylpropanolamin und andere Abschwellmittel dürfen nur kurzzeitig eingesetzt werden 	
Erlaubte Begleitmedikation <ul style="list-style-type: none"> • Stabile Behandlung mit antiepileptischen Medikamenten, Vagusnerv-Stimulation, ketogener Diät • Notfallmedikation 	

¹⁾ Entspricht 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin

²⁾ Entspricht 0,4 mg/kg/Tag Fenfluramin

³⁾ Traf nicht zu: Keine/r der Studienteilnehmenden erhielt Stiripentol.

⁴⁾ Entspricht Maximaldosis von 26 mg/Tag Fenfluramin

⁵⁾ Im Studienprotokoll definierte Abbruchkriterien:

- Entwicklung von Symptomen, die auf Herzklappenfehler/Regurgitation (Mitral-, Aorten-, Trikuspidal-, Pulmonalklappen) oder pulmonale Hypertonie hinweisen, die zur Einschätzung führen, dass der Nutzen einer weiteren Teilnahme das Risiko nicht überwiegt.
- Bei Feststellung, dass die Person unter Verletzung des Studienprotokolls in die Studie eingetreten ist.
- Einnahme von inakzeptablen oder kontraindizierten Begleitmedikamenten oder Änderung der derzeitigen chronischen täglichen Anfallstherapie
- Änderung des Zustandes der Person nach Studienbeginn, sodass die Einschlusskriterien nicht mehr erfüllt wurden oder eines der Ausschlusskriterien sich entwickelt hatte
- Dauerhaftes oder wiederholtes Nichteinhalten der im Protokoll festgelegten Abläufe
- Auftreten unerwünschter Ereignisse, die einen Studienabbruch rechtfertigten
- Klinisch signifikante Verschlechterung der Anfälle, die vom Prüfpersonal oder von den Betreuenden so beurteilt wird, dass ein Studienabbruch als im besten Interesse der Testperson liegend angesehen wird. Häufiger oder vermehrter Gebrauch von Notfallmedikamenten kann als Hinweis auf eine Verschlechterung gelten.
- „Tatsächlicher Suizidversuch“ nach der Columbia-Suicide Severity Rating Scale
- Schwangerschaft

Abkürzungen: Wo: Woche; ZNS: Zentralnervensystem

Protokolländerungen

Aus den Protokolländerungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Aspekte.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle 4 nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 4 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie 1601-Teil 1

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtmortalität	Mortalität	Ja	Ja
Epileptische Anfälle ¹⁾	Morbidität	Ja	Ja
Status epilepticus		Ja	Ergänzend
Klinischer Gesamteindruck mittels CGI-I		Ja	Ja
Epilepsiebedingte Hospitalisierungen		Ja	Nein
Exekutive Funktion mittels BRIEF/BRIEF-A/BRIEF-P		Ja ²⁾	Ja
Suizidales Verhalten und Absichten mittels C-SSRS		Ja ²⁾	Ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels QOLCE	Lebensqualität	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Verschiedene Operationalisierungen vorliegend. Primärer Endpunkt: Veränderung in der Häufigkeit der Sturzanfälle

²⁾ Vom pU der Kategorie Sicherheit zugeordnet.

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

Die Vineland Adaptive Behavior Scale (VABS) wurde zur Erfassung des adaptiven Verhaltens, welches als potentiell nutzenbewertungsrelevanter Endpunkt beurteilt wird, in der Studie eingesetzt. Die Daten wurden jedoch nicht analysiert, da das Scoring in der elektronischen Version des VABS-Interviews nicht adäquat umgesetzt wurde, sodass keine Ergebnisse zur VABS zur Verfügung stehen und der Endpunkt nachfolgend nicht weiter berücksichtigt wird.

2.3.1 Mortalität

Gesamtmortalität

Der Endpunkt wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Jeder im Studienverlauf aufgetretene Todesfall wurde im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunktes ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Gesamtmortalität stellt einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) dar. Die Erhebung des Endpunktes wird als valide erachtet.

2.3.2 Morbidität

Epileptische Anfälle

Der Endpunkt epileptische Anfälle wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Epileptische Anfälle wurden in der Studie 1601-Teil 1 hinsichtlich Häufigkeit, Art und Dauer täglich von der Betreuungsperson in einem elektronischen Tagebuch erfasst. Folgende Anfallstypen wurden unterschieden:

- Hemiklonische Anfälle (HS; rechte Körperseite, linke Körperseite oder unabhängig rechts und links)
- Fokale Anfälle (FS) mit oder ohne Bewusstseinsbeschränkung
- Sekundär generalisierter tonisch-klonischer Anfall (SGTC; entwickelt sich vom fokalen Anfall zum bilateralen Krampfanfall)
- Generalisierter tonisch-klonischer Krampfanfall (GTC)
- Absence oder atypische Absence
- Myoklonischer Anfall
- Tonischer Anfall (TS)
- Atonischer Anfall (AS)
- Klonischer Anfall (CS)
- Tonisch/atonischer Anfall (TA; nicht zu differenzieren)
- Infantile Spasmen (wenn unter 3 Jahre alt)
- Epileptische Spasmen (wenn 3 Jahre und älter)
- Andere

Es sollte erfasst werden, ob der Anfall zu einem Sturz führte oder zu einem Sturz geführt hätte, wenn die Position anders gewesen wäre. Dies schließt Anfälle ein, die den gesamten Körper, den Rumpf oder den Kopf betreffen und zu einem Sturz, einer Verletzung, einem Zusammensinken auf einem Stuhl oder einem Aufschlagen des Kopfes auf eine Oberfläche führen oder die zu einem Sturz oder einer Verletzung hätten führen können, abhängig von der Position der Person zum Zeitpunkt des Krampfanfalls.

Aus Konsistenzgründen sollte die Dokumentation der Anfälle immer durch dieselbe Betreuungsperson erfolgen. Die Betreuungspersonen erhielten während der Screeningvisite eine Einführung in den Gebrauch des Anfallstagebuchs (Daily Seizure Diary (DSD)). Im Rahmen eines semistrukturierten Interviews ermittelte das Prüfpersonal die aktuellen Anfallsarten der/des Studienteilnehmenden und stellte Beschreibungen zu den Anfällen in verständlichen Begriffen zur Verfügung, um eine konsistente Berichterstattung durch die Betreuungsperson zu erleichtern. Während der Studienvisiten wurden die Einträge durch das ärztliche Prüfpersonal auf Vollständigkeit und Konsistenz überprüft und gegebenenfalls erneute Schulungen der Betreuungsperson durchgeführt. Ein unabhängiges Epilepsy Study Consortium (ESC) überprüfte die durch das Prüfpersonal vorgenommene Klassifizierung der Anfälle und die Einstufung als Sturzanfall oder als kein Sturzanfall. Sturzanfälle konnten die Anfallstypen AS, TS, TA, GTC und SGTC beinhalten.

Im Tagebuch musste täglich vermerkt werden, ob ein Anfall aufgetreten ist oder nicht. Der Umgang mit fehlenden Tagebucheinträgen war prädefiniert (siehe Ausführungen in Kapitel 2.4).

Anfallscluster wurden in den Auswertungen entsprechend eines prädefinierten Vorgehens berücksichtigt (siehe Ausführungen im Kapitel 2.4).

Mit dem Modul 4 des Dossiers wurden Auswertungen zu folgenden Anfällen vorgelegt:

- Sturzanfälle (siehe oben)
- zählbare motorische Anfälle (GTC, SGTC, TS, AS, TA, CS, FS, HS)
- zählbare nicht-motorische Anfälle (Absencen, myoklonischer Anfall, fokaler Anfall ohne beobachtbare motorische Zeichen, infantile Spasmen und epileptische Spasmen)
- alle zählbaren Anfälle (motorisch und nicht-motorisch)

Die Auswertungen erfolgten jeweils

- als Veränderung in der Häufigkeit der Anfälle pro 28 Tage im Vergleich zu Baseline (bezogen auf Sturzanfälle entspricht die Auswertung dem primären Endpunkt) und
- in Form von Responderanalysen zur Reduktion der Häufigkeit von Anfällen pro 28 Tagen zu Baseline um
 - $\geq 25\%$
 - $\geq 50\%$
 - $\geq 75\%$
 - 100%
 - $> 0\%$ (jegliche Verbesserung)
 - $\leq 0\%$ (Verschlechterung oder keine Veränderung)

Bewertung

Die Operationalisierung ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Hinsichtlich der Operationalisierung der Sturzanfälle ist anzumerken, dass aus den Unterlagen nicht eindeutig nachvollziehbar ist, ob nur Anfälle, die zu Stürzen geführt haben, oder auch Anfälle, die zu Stürzen geführt hätten, wenn die Position eine andere wäre, in den Auswertungen der Sturzanfälle enthalten sind. Beides wurde erfasst, jedoch ist unklar, ob die Dokumentation im Tagebuch für tatsächliche und potentielle Stürze separat erfolgte.

Patientenrelevanz

Das LGS ist gekennzeichnet durch multiple Anfallstypen und eine hohe Anfallshäufigkeit. Dementsprechend ist eine Reduktion der Häufigkeit der epileptischen Anfälle patientenrelevant. Das schließt Sturzanfälle, motorische Anfälle allgemein und nicht-motorische Anfälle ein.

Validität

Die Art, Dauer und Häufigkeit der Anfälle wurden mittels eines elektronischen Tagebuchs erhoben. Unter Berücksichtigung der Schulung der Betreuungspersonen, die das Tagebuch ausfüllten, der Überprüfung durch das Prüfpersonal sowie durch das ESC erscheint die Erhebung insgesamt valide. Einschränkend ist hinsichtlich der Sturzanfälle anzumerken, dass Unsicherheiten bestehen, inwieweit die Einschätzung der Betreuungsperson, ob ein Anfall zu einem Sturz hätte führen können, wenn die Position eine andere gewesen wäre, valide erfolgte.

Zur Validität der verwendeten Responseschwellen für die Responderanalysen zur Reduktion der Häufigkeit von Anfällen legt der pU keine Unterlagen vor. Es handelt sich jedoch um präspezifizierte Responseschwellen. Eine Reduktion der Anfallshäufigkeit ist aufgrund der schweren Symptomatik ein primäres Therapieziel und von hoher klinischer Relevanz. Trotz unklarer Validität der Responseschwellen werden die Analysen daher berücksichtigt. Da die Informationen zum Anteil der Personen mit einer Reduktion der Anfallshäufigkeit von $\leq 0\%$ (Verschlechterung oder keine Veränderung) bereits in der Auswertung zur Reduktion $> 0\%$ (jegliche Verbesserung) enthalten ist, wird auf die Abbildung der Ergebnisse dieser Analysen zur Reduktion der Anfallshäufigkeit von $\leq 0\%$ verzichtet.

Für die Nutzenbewertung werden alle zählbaren motorischen Anfälle und alle zählbaren nicht-motorischen Anfälle herangezogen. Ergebnisse zu allen zählbaren Anfällen, die die Summe aus motorischen und nicht-motorischen Anfällen darstellen und die bereits in diesen Operationalisierungen abgebildet werden, werden ergänzend im Anhang dargestellt. Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten werden die Ergebnisse zu den Sturzanfällen nur ergänzend abgebildet.

Status epilepticus

Der Endpunkt Status epilepticus wird in der Nutzenbewertung aufgrund von Unsicherheiten in der Validität ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Als Status epilepticus wurde ein länger andauernder epileptischer Anfall oder eine Reihe von Anfällen bezeichnet, bei denen die Betroffenen zwischen den ictalen Ereignissen das Bewusstsein nicht wiedererlangen. Die epileptischen Anfälle wurden hinsichtlich Art und Dauer im Anfallstagebuch durch die Studienteilnehmenden bzw. die Betreuenden erfasst.

Als Status-epilepticus-Ereignisse wurden folgende Ereignisse berücksichtigt:

- Anfälle aus dem Anfallstagebuch, die länger als 10 Minuten dauerten
- Status-epilepticus-Ereignisse, die als SUE erfasst wurden.

Status-epilepticus-Ereignisse wurden als SUE klassifiziert, wenn

- das Ereignis mindestens 30 Minuten andauerte und
- es durch das ärztliche Prüfpersonal diagnostiziert wurde oder es mehr als einmal am Tag auftrat.

Status-epilepticus-Ereignisse mit einer Dauer < 30 Minuten wurden als UE klassifiziert, sofern nicht andere SUE-Kriterien zuträfen.

Es liegen Auswertungen getrennt für Status-epilepticus-Ereignisse gemäß den Angaben im Anfallstagebuch und für Status-epilepticus-Ereignisse, die als SUE erfasst wurden, vor.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunktes ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Bei Status epilepticus handelt es sich per Definition um eine langandauernde epileptische Aktivität, die je nach Anfallstyp auch mit Bewusstseinsstörungen verbunden ist. Episoden von Status epilepticus sind sehr belastende Ereignisse, deren Komplikationen lebensbedrohlich sein können. Der Endpunkt Status epilepticus wird als patientenrelevant bewertet.

Validität

Status epilepticus ist ein prolongierter epileptischer Anfall. In der Vergangenheit wurde, einem konzeptuellen grundlagenwissenschaftlichen Ansatz folgend unter Berücksichtigung des Risikos für irreversible neuronale Schäden, ein epileptischer Anfall mit einer Mindestdauer von 30 Minuten als Status epilepticus definiert [2]. Die ILAE-Klassifikation des Status epilepticus [7] definiert auf Basis konzeptuell-grundlagenwissenschaftlicher Erkenntnisse und klinisch-pragmatischer Erfordernisse einer schnellen akut pharmakologischen Intervention die Mindestdauer für einen generalisierten konvulsiven Status epilepticus mit ≥ 5 Minuten und die anderer Statusformen mit ≥ 10 Minuten. Die deutsche S2k-Leitlinie [1] empfiehlt aus pragmatischen Gründen für die Versorgung, dass jeder epileptische Anfall, der länger als 5 Minuten anhält, als Status epilepticus definiert und akut antiepileptisch behandelt werden soll. Vor dem Hintergrund der Unterschiede in diesen Definitionsansätzen ist eine Beurteilung der Validität der Mindestdauer der Anfälle für die Status-epilepticus-Klassifikation in der Studie 1601-Teil 1 von > 10 Minuten erschwert. Insgesamt ergeben sich Unsicherheiten, ob alle relevanten Ereignisse mit dieser Definition in der Studie erfasst werden konnten.

Klinischer Gesamteindruck mittels Clinical Global Impression – Improvement

Der Endpunkt klinischer Gesamteindruck wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Betreuungspersonen schätzten die Veränderung im klinischen Gesamtzustand (d. h. in der Symptomatik) der Patientinnen und Patienten mittels der Clinical Global Impression – Improvement-Scale (CGI-I) gegenüber Baseline ein. Die 7-Punkte-Skala umfasst folgende Ausprägungen:

- 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 wurde vergeben, wenn der Schweregrad der Erkrankung nicht beurteilt wurde.

Die im Modul 4 des Dossiers vorgelegten Analysen beziehen sich auf folgende Operationalisierungen:

- a) Anteil der Personen mit leichter, starker oder sehr starker Verbesserung im CGI-I
- b) Anteil der Personen mit starker oder sehr starker Verbesserung im CGI-I
- c) Anteil der Personen mit leichter, starker oder sehr starker Verschlechterung im CGI-I

Bei den Responderanalysen a) und b) handelt es sich um präspezifizierte Responseschwellen, während die Responderanalyse c) post-hoc definiert wurde.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunktes ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Die Veränderung des klinischen Gesamtzustandes bzw. Gesundheitszustandes wird als patientenrelevant bewertet.

Auch wenn zur Validität des Instruments weder aus den Unterlagen des pU noch aus einer orientierenden Recherche Informationen identifiziert werden konnten, wird entsprechend eines Nutzenbewertungsverfahrens im gleichen Anwendungsgebiet das Instrument als geeignet bewertet, Veränderungen im klinischen Gesamtzustand zu erfassen. Dennoch ist das Risiko eines Recall-Bias [4,5] bei der Beurteilung der Veränderung im Vergleich zu Baseline zu berücksichtigen.

Vor dem Hintergrund von kognitiven Beeinträchtigungen, einer verzögerten Entwicklung und dem teilweise jungen Alter der Personen erscheint eine Fremdeinschätzung durch die betreuende Person an dieser Stelle angemessen. Jegliche Veränderung im Sinne einer Verbesserung des Gesundheitszustandes wird als relevant erachtet, auch wenn die Einschätzung des Gesundheitszustandes rein subjektiv durch Fremdbeurteilung erfolgt. Aufgrund der erforderlichen intensiven Betreuung der betroffenen Person ist davon auszugehen, dass hier eine adäquate Einschätzung durch die Betreuungsperson möglich ist.

Epilepsiebedingte Hospitalisierungen

Der Endpunkt epilepsiebedingte Hospitalisierungen wird in der Nutzenbewertung aufgrund von Limitationen in der Operationalisierung nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Details zu Hospitalisierungen während der Studie wurden im Case Report Form erfasst.

Dabei wurde für jede Hospitalisierung zudem Folgendes aufgezeichnet: das verursachende Ereignis / der Grund der Hospitalisierung; Dauer in Stunden/Tage; Aufnahme auf eine Intensivpflegestation; Art und Anzahl der durchgeführten Prozeduren.

Als epilepsiebedingte Hospitalisierungen wurden in den Post-hoc-Auswertungen für Modul 4 des Dossiers alle Hospitalisierungen zur Behandlung von Anfällen berücksichtigt, für die einer der folgenden Hospitalisierungsgründe angegeben war: Anfall, Status epilepticus, Platzwunde am Kopf nach Sturz anfall, Kopftrauma nach Sturz mit Hautläsion, die genäht werden muss, geplanter Krankenhausaufenthalt aufgrund der Reduzierung der Studienmedikation, Austausch des Vagusnervstimulators.

Der Zeitpunkt der Hospitalisierung wurde nicht dokumentiert, sodass für das Modul 4 des Dossiers die Daten zur Häufigkeit von epilepsiebedingten Hospitalisierungen während des RCT nur zusammen mit den Daten der Open-Label-Extensionsstudie 1601-Teil 2 (getrennt nach Behandlungsgruppe in Teil 1) ausgewertet wurden.

Bewertung

Die Operationalisierung ist eingeschränkt nachvollziehbar.

Es ist nicht beschrieben, wann die Aufnahme in ein Krankenhaus als Hospitalisierung gewertet wurde, z. B. ob dafür eine Aufnahme über Nacht oder über einen bestimmten Zeitraum notwendig war oder ob eine ambulante oder teilstationäre Aufnahme ausreichte.

Patientenrelevanz und Validität

Hospitalisierungen werden grundsätzlich als patientenrelevant erachtet.

Die vorliegende Operationalisierung erlaubt jedoch keine validen Aussagen zu den Therapieeffekten von Fenfluramin. Die Operationalisierung bezieht sich auf Hospitalisierungen zur Behandlung von Anfällen, die während des RCT 1601-Teil 1 und der unkontrollierten Studie 1601-Teil 2 auftraten. Eine Zuordnung der Ereignisse zum RCT war nicht möglich, sodass in der Auswertung auch Hospitalisierungen nach Wechsel in die Extensionsstudie berücksichtigt wurden. Für Personen der Kontrollgruppe bedeutet das, dass auch die unter einer bis zu 12-monatigen Fenfluraminbehandlung aufgetretenen Ereignisse in die Auswertung eingingen.

Darüber hinaus wird vor dem Hintergrund der definierten Hospitalisierungsgründe neben einer möglichen Untererfassung die Erfassung einer Hospitalisierung aufgrund der Veränderung der Studienmedikation oder aufgrund des Austauschs des Vagusnervstimulators als epilepsiebedingte Hospitalisierung kritisch gesehen.

Exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function®

Der Endpunkt exekutive Funktionen mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt exekutive Funktionen wurde mittels Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF-P/BRIEF/BRIEF-A) erhoben. Es handelt sich um ein neuropsychologisches Testsystem zur Einschätzung von Kognition, Emotionen und Verhalten. In Abhängigkeit des Alters zu Baseline wurden die Versionen BRIEF, BRIEF-Preschool (BRIEF-P) oder BRIEF-Adult (BRIEF-A) eingesetzt.

BRIEF

Es handelt sich um ein Instrument zur Einschätzung exekutiver Funktionen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren. Exekutive Funktionen beziehen sich auf die Kontrolle von Kognition, Emotionen und Verhalten. Das Instrument umfasst insgesamt 86 Fragen verteilt auf 8 Skalen (Hemmung, Umstellfähigkeit, Emotionale Kontrolle, Initiative, Arbeitsgedächtnis, Planen/Strukturieren, Ordnen/Organisieren, Überprüfen) und 3 Indizes. Der Verhaltensregulations-Index wird aus den Skalen Hemmung, Umstellfähigkeit und Emotionale Kontrolle gebildet, der Metakognitions-Index aus den Skalen Initiative, Arbeitsgedächtnis, Planen/Strukturieren, Ordnen/Organisieren und Überprüfen. Aus den beiden Indizes wird der Exekutive Gesamtwert gebildet.

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

Ein höherer Wert indiziert schlechtere exekutive Funktionen.

BRIEF-P

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

BRIEF-A

BRIEF-A wurde in der Studie für Erwachsene im Alter von 19–35 Jahren verwendet. Der BRIEF-A umfasst 75 Fragen, die auf 8 Skalen verteilt sind: Hemmung, Umstellfähigkeit, emotionale Kontrolle, Selbstbeobachtung, Initiative, Arbeitsgedächtnis, Planen/Strukturieren, Ordnen/Organisieren,

Überprüfen. Der Verhaltensregulations-Index (BRI) bildet sich aus den Skalen Hemmung, Umstellfähigkeit, emotionale Kontrolle und Selbstbeobachtung und der Metakognitions-Index (MI) aus den Skalen Initiative, Arbeitsgedächtnis Planen/Strukturieren, Ordnen/Organisieren und Überprüfen. Aus den beiden Indizes wird der Exekutive Gesamtwert ermittelt.

Das Instrument wurde jeweils in der Version zur Beantwortung durch die Eltern/Betreuenden eingesetzt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Kognition, Emotionen und Verhalten mittels BRIEF/BRIEF-P/BRIEF-A wird als patienten-relevant erachtet. Entgegen der durch den pU vorgenommenen Zuordnung zur Kategorie Sicherheit wird der Endpunkt als Morbiditätspunkt für die Nutzenbewertung eingestuft.

Validität

Die Instrumente BRIEF und BRIEF-P wurden bereits in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren im ähnlichen AWG des Dravet-Syndroms hinsichtlich ihrer Validität bewertet und als geeigneter Endpunkt berücksichtigt. Die Bewertung ist auf das LGS übertragbar. Für BRIEF-A wird eine ausreichende gute Interrater-Reliabilität und Test-Retest-Reliabilität beschrieben [6]. Weitere Informationen für den BRIEF-A konnten nicht identifiziert werden.

Suizidales Verhalten und Absichten mittels Columbia Suicide Severity Rating Scale

Der Endpunkt Suizidales Verhalten und Absichten mittels Columbia Suicide Severity Rating Scale wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Suizidales Verhalten und suizidale Absichten wurden anhand der Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) durch das Prüfpersonal erhoben.

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

- Suizidgedanken
5 Items: Je nach Beantwortung der Items 1 und 2 (ja/nein) werden die Items 3–5 beantwortet oder nicht: (1) Ich wünschte, ich wäre tot; (2) Unspezifische aktive Suizidgedanken; (3) Aktive Suizidgedanken mit allen Möglichkeiten (kein Plan) ohne Handlungsabsicht; (4) Aktive Suizidgedanken mit einer gewissen Handlungsabsicht, ohne konkreten Plan; (5) Aktive Suizidgedanken mit konkretem Plan und Absicht.
- Intensität der Gedanken
1 Item: Angabe des schlimmsten Gedankens und wie häufig diese Gedanken auftraten.
- Suizidales Verhalten
5 bzw. 6 Items: Baseline-Fragen zu 5 Typen von Suizidversuchen (Antwortoptionen jeweils „ja“ und „nein“; teilweise Abfrage zur Anzahl der Versuche): (1) tatsächlicher Versuch; (2) unterbrochener Versuch; (3) gescheiterter Versuch; (4) vorbereitendes Handeln oder Verhalten; (5) suizidales Verhalten. In den Studienvisiten nach Baseline wird ein weiteres Item abgefragt: (6) vollendeter Suizid.
- Letalität des suizidalen Verhaltens
2 Items: Nur für tatsächliche Suizidversuche zu beantworten. Angabe Datum des jüngsten Versuchs, tödlichen Versuchs, initialen/ersten Versuchs. In den Studienvisiten nach Baseline wird jeweils nur die Angabe des tödlichen Versuchs erfragt.

Der Bezugszeitraum für die Baseline-Befragung umfasst das bisherige Leben, wobei auch das suizidale Verhalten innerhalb der letzten 6 Monate separat bewertet wurde. Bei allen weiteren Studienvisiten bezieht sich die Befragung auf die Zeit zwischen der letzten und der aktuellen Studienvisite.

Bei Kindern < 7 Jahre oder bei Personen, die nach Einschätzung der klinischen Prüfperson nicht zum Verstehen der Frage in der Lage waren, wurde die Untersuchung nicht durchgeführt. Die klinische Prüfperson konnte nach eigenem Ermessen Fragen durch angemessenere Formulierungen ersetzen.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Suizidalität und selbstverletzendes Verhalten sind patientenrelevante Endpunkte. Entgegen der Zuordnung des pU zur Endpunktkategorie Sicherheit wird der Endpunkt als Morbiditätspunkt für die Nutzenbewertung eingestuft. Der pU lieferte keine Rationale für die Zuordnung zur Kategorie Sicherheit.

Validität

Das Instrument C-SSRS wurde bereits in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren hinsichtlich seiner Validität bewertet und als Endpunkt berücksichtigt.

2.3.3 Lebensqualität

Quality of Life in Childhood Epilepsy

Das Instrument Quality of Life in Childhood Epilepsy wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

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

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

- Körperliche Aktivitäten
 - Körperliche Einschränkungen (10 Items)
 - Energie/Fatigue (2 Items)
- Wohlbefinden
 - Depression (4 Items)
 - Angst (6 Items)
 - Kontrolle/Hilflosigkeit (4 Items)
 - Selbstvertrauen (5 Items)
- Kognition
 - Aufmerksamkeit (5 Items)
 - Erinnerungsvermögen (6 Items)
 - Sprache (8 Items)
 - Sonstige kognitive Fähigkeiten (3 Items)
- Soziale Aktivitäten
 - Interaktion (3 Items)

- Soziale Aktivitäten (3 Items)
- Stigma (1 Item)
- Verhalten (15 Items)
- Allgemeine Gesundheit (generische Skala mit 1 Item)
- Lebensqualität (1 Item)

Die Items werden auf einer 5-Punkte-Skala bewertet und beziehen sich auf die vergangenen 4 Wochen: sehr häufig, ziemlich oft, manchmal, fast nie, niemals (und nicht zutreffend). In Abhängigkeit vom jeweiligen Item konnten die Befragten aus unterschiedlichen Antwortoptionen wählen. Zur Auswertung erfolgte eine lineare Transformation der Items auf eine 100-Punkte-Skala. Die Subskalenwerte werden als Mittelwert aller Items der Skala gebildet. Der Mittelwert aller Subskalenwerte ergibt den Wert der Gesamtlebensqualität (Overall Quality of Life). Höhere Werte entsprechen einer besseren Funktionalität bzw. Lebensqualität.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunktes ist weitestgehend nachvollziehbar. Es liegen keine Angaben vor, wie mit fehlenden Subskalenwerten bei der Bildung des Wertes der Gesamtlebensqualität umgegangen wurde.

Patientenrelevanz

Die mittels QOLCE erhobene Lebensqualität wird als patientenrelevant bewertet.

Validität

Die Validität des Instrumentes QOLCE wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren im gleichen bzw. ähnlichen AWG bereits bewertet. Zusammenfassend wird der QOLCE als valide angesehen. Aufgrund des engen Betreuungsverhältnisses erscheint eine Fremdbeurteilung der Lebensqualität plausibel und adäquat. Da das Instrument für Kinder ab 4 Jahren entwickelt wurde, bestehen Unsicherheiten, ob der QOLCE auch bei jüngeren Studienteilnehmenden valide Ergebnisse liefern kann.

Der Endpunkt (Subskalen und Gesamtlebensqualität) wird berücksichtigt. Der im Modul 4 neben dem Wert zur Gesamtlebensqualität präsentierte „QOLCE Total Score“ wird nicht herangezogen. Es ist unklar, wie dieser Score operationalisiert ist.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

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

UE konnten umfassen:

- Exazerbationen bestehender Erkrankungen, d. h. Verschlechterungen in der Häufigkeit oder Schwere im Studienverlauf. In Bezug auf Anfälle wurden Exazerbationen definiert als Steigerungen in der Häufigkeit oder der Dauer über das individuelle Niveau vor Studienbeginn hinaus oder das Auftreten neuer Anfallstypen.

- Klinische Ereignisse nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung und vor Verabreichung des Prüfprodukts.
- Begleiterkrankungen, die nach Verabreichung des Prüfprodukts auftraten.

Als UE explizit ausgeschlossen waren:

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

Die UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 20.1 kodiert. Der Schweregrad der UE wurde vom klinischen Prüfpersonal klassifiziert in:

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

Schwerwiegende UE (SUE) wurden als Ereignisse definiert, die

- tödlich oder lebensbedrohlich sind,
- eine stationäre Behandlung oder Verlängerung der stationären Behandlung erforderlich machen,
- zu einer anhaltenden oder bedeutsamen Behinderung oder Unfähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuüben, führen,
- einer kongenitalen Anomalie bzw. einem Geburtsfehler entsprechen,
- Interventionen bedürfen, um die oben genannten Ereignisse zu verhindern oder
- medizinisch bedeutsam sind. Ereignisse, die nicht den o. g. Kriterien entsprachen, konnten zudem als schwerwiegend angesehen werden, wenn sie die/den Studienteilnehmende/n gefährdeten oder einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erforderten, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern.

Status-epilepticus-Ereignisse wurden als SUE klassifiziert, wenn der Anfall oder eine Reihe von Anfällen 30 Minuten oder länger andauerte und durch das ärztliche Prüfpersonal diagnostiziert wurden oder mehr als einmal am Tag auftraten. Status-epilepticus-Ereignisse mit einer Dauer < 30 Minuten wurden als UE berichtet, sofern nicht andere SUE-Kriterien (z. B. Hospitalisierung) zutrafen.

Prädefinierte UE von besonderem Interesse:

- ≥ 2 -fach erhöhter Prolaktinspiegel gegenüber ULN (obere Grenze des Normalbereichs)
- Hypoglykämie (< 3,0 mmol/l oder 54 mg/dl, unabhängig davon, ob der Befund mit Symptomen verbunden ist oder nicht)
- Suizidale Gedanken, Absichten oder Handlungen

UE wurden ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 2 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben.

Für Personen, die nicht in die Extensionsstudie 1601-Teil 2 wechselten, wurden UE im Rahmen der kardiologischen Nachbeobachtung 3–24 Monate nach der letzten Dosis, je nach regionalen Anforderungen, erfasst.

Die Auswertung der UE bezieht sich auf UE, die ab der ersten Dosis der Studienmedikation aufgetreten sind (treatment-emergent adverse events).

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse ist patientenrelevant. Die Erhebung der UE wird als valide bewertet und die Ergebnisse werden in der Nutzenbewertung herangezogen. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass die berichteten UE Ereignisse der Grunderkrankung (z. B. Status epilepticus) umfassen.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Die Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 5.

Tabelle 5: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie 1601-Teil 1

Studienperiode Endpunkt	Baselineperiode			Titrations- und Erhaltungsperiode								EOS/ET ¹⁾	Post-V	Follow-up
	SCR		RV	Titrationsperiode				Erhaltungsperiode						
Visite	1	2	3		4, 5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Tag	-28	-15	-1	1	4, 8	15	29	43	57	71	85	99	113	197
Gesamtmortalität	----- x -----													
Epileptische Anfälle	----- x ²⁾ -----													
		x ³⁾	x ³⁾		x ³⁾	x ³⁾	x ³⁾	x ³⁾	x ³⁾	x ³⁾	x ³⁾	x ³⁾	x ³⁾	x ³⁾
Status epilepticus ⁴⁾	----- x ²⁾ -----													
		x ³⁾	x ³⁾		x ³⁾	x ³⁾	x ³⁾	x ³⁾	x ³⁾	x ³⁾	x ³⁾	x ³⁾	x ³⁾	x ³⁾
CGI-I						x		x		x		x		
C-SSRS	x		x			x		x		x		x		
BRIEF/BRIEF-P/BRIEF-A			x									x		
QOLCE			x									x		
Unerwünschte Ereignisse	----- x -----													

¹⁾ Personen, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen oder beendet haben und nicht an der Extensionsstudie 1601-Teil 2 teilnehmen, durchliefen eine 2-wöchige Auswaschperiode.

²⁾ Anfälle wurden täglich im Anfallstagebuch dokumentiert.

³⁾ Review des Anfallstagebuchs durch das Prüfpersonal

⁴⁾ Der Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

⁵⁾ Zu Studienvisite 14 wurden nur UE kardiovaskulärer Ursache erfasst. Die kardiologischen Nachbeobachtungen erfolgten nach der letzten Dosis in Abhängigkeit der Behandlungsdauer (nach 3 Monaten für Personen, die 2–13 Wochen behandelt wurden; nach 3 und 6 Monaten (und in Deutschland, Frankreich und den Niederlanden zusätzlich nach 24 Monaten) für Personen, die > 13 Wochen behandelt wurden und bei Auftreten von Auffälligkeiten weitere Nachbeobachtungen alle 3 Monate bis zur Stabilisierung).

Abkürzungen: BRIEF: Behavior Rating Inventory of Executive Function; CGI-I: Clinical Global Impression scale – Improvement; C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; EOS: Studienende; ET: Vorzeitiger Studienabbruch; Post-V: Visite nach Auswaschperiode; QOLCE: Quality of Life in Childhood Epilepsy; RV: Randomisierungsvisite; SCR: Screeningvisite; UE: unerwünschte Ereignisse

2.4 Statistische Methoden

Relevante Analysepopulationen

- mITT-Population: Alle randomisierten Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis Fenfluramin bzw. Placebo erhalten haben und für die Einträge im Anfallstagebuch über mindestens 1 Woche vorliegen.
- Sicherheits-Population: Alle randomisierten Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis Fenfluramin oder Placebo erhalten haben.

Datenschnitte

Die Studie 1601-Teil 1 ist abgeschlossen (letzte Visite des/r letzten Studienteilnehmenden: 25.10.2019, Database lock: 30.01.2020). Es liegt der Studienbericht vom 11.09.2021 vor.

Analysen zu den in der Nutzenbewertung berücksichtigten bzw. ergänzend dargestellten Endpunkten

Epileptische Anfälle

Die Auswertung zur Häufigkeit epileptischer Anfälle war sowohl als stetige Variable mittels nicht-parametrischer ANCOVA als auch in Form von Responderanalysen mit verschiedenen Schwellenwerten ($\leq 0\%$, $> 0\%$, $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oder 100% Reduktion in der Häufigkeit) mittels logistischer Regression prädefiniert. Die Stratifizierungsvariable Gewicht wurde in den Analysemodellen berücksichtigt.

Für die Erhebung der Anfälle musste im Tagebuch täglich vermerkt werden, ob ein Anfall aufgetreten ist oder nicht. Der Umgang mit fehlenden Tagebucheinträgen war wie folgt:

- Wenn kein Eintrag im DSD vorlag und der Tag als anfallsfrei angegeben war, war für diesen Tag die Zahl der Anfälle gleich Null.
- Wenn im DSD Anfälle eingetragen waren, der Tag als anfallsfrei angegeben war, ersetzte der DSD-Eintrag die Angabe zur Anfallsfreiheit.
- Wenn im DSD kein Anfall eingetragen war und auch keine Angaben zur Anfallsfreiheit vorlagen, wurde für diesen Tag von fehlenden Daten ausgegangen.
- Wenn im DSD kein Anfall eingetragen war und der Tag als nicht anfallsfrei angegeben war, wurde für diesen Tag von fehlenden Daten ausgegangen.

Anfallscluster wurden in den Auswertungen entsprechend eines prädefinierten Vorgehens berücksichtigt. 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:

1. Berechnung der medianen Anzahl diskreter Anfälle mit einer Dauer von
 - < 2 Minuten,
 - 2 bis 10 Minuten und
 - > 10 Minuten.
2. Imputation der Anfallshäufigkeit für die Anfallscluster in Abhängigkeit ihrer Gesamtdauer:
 - < 1 Stunde: Verwendung der medianen Anzahl an diskreten Anfällen mit einer Dauer < 2 Minuten (= mediane Anzahl von Anfällen: 4)
 - 1 bis 5 Stunden: Verwendung der medianen Anzahl an diskreten Anfällen mit einer Dauer von 2–10 Minuten (= mediane Anzahl von Anfällen: 7)
 - > 5 Stunden: Verwendung der medianen Anzahl an diskreten Anfällen mit einer Dauer von > 10 Minuten (imputierte mediane Anzahl von Anfällen: 16)

Für die Auswertung wurde die Häufigkeit der Anfälle pro 28 Tage während der Baselineperiode für jede Person wie folgt berechnet:

$$\frac{28 \times \text{Gesamtzahl der Anfälle in der Baselineperiode}}{\text{Gesamtzahl der Tage der Baselineperiode ohne fehlende Anfallstagebucheintragungen}}$$

Die Berechnung der Häufigkeit der Anfälle pro 28 Tage in der 14-wöchigen Titrations- und Erhaltungs- (T+E)-Periode erfolgte analog:

$$\frac{28 \times \text{Gesamtzahl der Anfälle in der T + E – Periode}}{\text{Gesamtzahl der Tage der T + E – Periode ohne fehlende Anfallstagebucheintragungen}}$$

Die Veränderung in der Häufigkeit der Sturzanfälle mittels nicht-parametrischer ANCOVA stellt die primäre Analyse des primären Endpunktes dar. Als zusätzliche prädefinierte Auswertung wurde für die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit die Signifikanz des Unterschieds zwischen den Gruppen mittels Wilcoxon-Rangsummentest und der Hodges-Lehmann-Schätzer, definiert als Median der Abweichungen zwischen den Therapiegruppen, bestimmt.

Sensitivitätsanalysen zum Umgang mit fehlenden Werten

Es wurden 2 Sensitivitätsanalysen zum Umgang mit fehlenden Werten aufgrund von Studienabbruch für die Auswertungen zur Häufigkeit von Sturzanfällen mittels ANCOVA prädefiniert, die auch für motorische Anfälle, nicht-motorische Anfälle und alle Anfälle für das Modul 4 des Dossiers durchgeführt wurden.

1. Ersetzen des schlechtesten Wertes:

- Wenn die Anfallshäufigkeit während der T+E-Periode niedriger als der Baselinewert war, wurden die fehlenden Werte ab Studienabbruch bis zum geplanten Ende der Behandlungsperiode mit dem Baselinewert ersetzt.
- Wenn die Anfallshäufigkeit während der T+E-Periode höher als der Baselinewert ist, findet keine Ersetzung statt.

2. Differenzielle Imputation

- Bei Abbruch aufgrund des Auftretens unerwünschter Wirkungen, fehlender Compliance, Lost-to-Follow-up oder des Wunsches der Testperson wurden die nachfolgend fehlenden Werte durch den schlechtesten beobachteten Wert oder Baselinewert ersetzt.
- Bei Abbruch aufgrund anderer Gründe (zum Beispiel fehlende Wirksamkeit) wurden die beobachteten Werte während der T+E-Periode für die Imputation ab Studienabbruch bis zum geplanten Ende der Behandlungsperiode verwendet.

Die Anfallshäufigkeit berechnet sich dann jeweils als gewichtetes Mittel aus dem Wert vor dem Abbruch und dem imputierten Wert nach dem Abbruch. Die Gewichte sind die Anteile der Zeit vor und nach dem Abbruch.

Die im Modul 4 des Dossiers präsentierten Analysen entsprechen dem präspezifizierten Vorgehen, wobei neben dem Odds Ratio zusätzlich das relative Risiko (RR) basierend auf dem logistischen Regressionsmodell geschätzt wurde. Die Auswertungen mittels ANCOVA und logistischer Regression werden als geeignet beurteilt und in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Status epilepticus

Für Status epilepticus war die Auswertung der Inzidenz mittels Exaktem Test nach Fisher und der Häufigkeiten anhand einer nicht-parametrischen ANCOVA prädefiniert.

Für Modul 4 des Dossiers wurde post-hoc die Schätzung des relativen Risikos zum Vergleich der Inzidenz basierend auf einem logistischen Regressionsmodell vorgenommen, welche für die Nutzenbewertung herangezogen wird. Ergänzend wird die Auswertung als stetige Variable anhand des ANCOVA-Modells und des Wilcoxon-Rangsummentests berücksichtigt, um mögliche Effekte von Fenfluramin auf die Häufigkeit der Status-epilepticus-Ereignisse abzubilden.

CGI-I

Für den CGI-I wurden präspezifizierte Responderanalysen mit einem Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Gewicht durchgeführt und das Odds Ratio geschätzt. Für das Modul 4 des Dossiers legte der pU Auswertungen mit einem logistischen Regressionsmodell einschließlich der Schätzung des RR (analog zu epileptischen Anfällen) vor. Personen mit fehlenden Werten wurden von der Auswertung ausgeschlossen und nicht als Personen mit Nonresponse gewertet. Dieses Vorgehen wird grundsätzlich kritisch bewertet. Die Analysen werden in der Nutzenbewertung herangezogen und die Auswirkungen des Umgangs mit fehlenden Werten bei der Bewertung des Verzerrungspotentials adressiert.

BRIEF, C-SSRS

Im statistischen Analyseplan der Studie 1601-Teil 1 wurden deskriptive Auswertungen für den BRIEF, BRIEF-P und BRIEF-A sowie für die C-SSRS definiert.

Für das Modul 4 des Dossiers erfolgte post-hoc die Auswertung der BRIEF-Versionen anhand eines nicht-parametrischen ANCOVA-Modells sowie des Hodges-Lehmann-Schätzers mit Testung des Unterschieds auf Signifikanz mittels Wilcoxon-Rangsummentest (analog zu Häufigkeit der Anfälle). Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Für die Nutzenbewertung werden diese Auswertungen berücksichtigt.

QOLCE

Die präspezifizierte Auswertung des Fragebogens zur Lebensqualität umfasste die deskriptive Statistik und den Vergleich der Behandlungsgruppen zur Veränderung zu Baseline mittels paarweisem Wilcoxon-Rangsummentest.

Mit Modul 4 des Dossiers wurden Ergebnisse zur Veränderung im QOLCE basierend auf einem nicht-parametrischen ANCOVA-Modell und Responderanalysen zum Anteil der Personen mit einer Verbesserung im QOLCE um 15 % der Skalenspannweite vorgelegt. Personen mit fehlenden Werten wurden aus den Analysen ausgeschlossen. Die Responderanalysen werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Analog zur Auswertstrategie des CGI-I wird der Umgang mit fehlenden Werten jedoch kritisch gesehen.

Unerwünschte Ereignisse

Die Auswertung der Inzidenzen war präspezifiziert. Für das Modul 4 des Dossiers wurde ein logistisches Regressionsmodell zur Schätzung des RR verwendet.

Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Folgende Subgruppenanalysen waren präspezifiziert:

- Alter in Jahren: 2 bis < 6, 6 bis < 12, 12 bis < 18; 2 bis < 18, 18 bis 35
- Geschlecht: männlich, weiblich
- Gewicht: < 37,5 kg, ≥ 37,5 kg
- Anzahl von antiepileptischen Begleitmedikationen: ≤ 2, 3, ≥ 4
- Anzahl früher eingenommener antiepileptischer Begleitmedikationen: 0 bis 3, 4 bis 6, 7 bis 9, ≥ 10

- Frequenz der Sturzanfälle zu Baseline: basierend auf beobachteten Terzilen
- 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, wurden die entsprechenden Subgruppenanalysen nicht im Dossier dargestellt.

Aufgrund der Stichprobengröße und der Zentrenanzahl (N = 65) wurde für das Modul 4 des Dossiers auf eine Post-hoc-Subgruppenanalyse nach Zentrum verzichtet. Für die durchgeführte Post-hoc-Subgruppenanalyse nach Region wurden die 2 Ausprägungen Nordamerika und Europa/Australien als Subgruppenmerkmal bestimmt.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 6: Verzerrungspotential der Studie 1601-Teil 1

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
1601-Teil 1	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Die Bewertung des Verzerrungspotentials der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie 1601-Teil 1

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Gesamtmortalität	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Sturzanfälle	Ja	Ja ^{1,2)}	Nein	Unklar ³⁾	Niedrig
Motorische Anfälle	Ja	Ja ^{1,2)}	Nein	Unklar ³⁾	Niedrig
Nicht-motorische Anfälle	Ja	Ja ^{1,4)}	Nein	Unklar ³⁾	Niedrig
Status epilepticus	Ja	Ja ^{1,2)}	Nein	Unklar ⁵⁾	Niedrig
Klinischer Gesamteindruck (CGI-I)	Ja	Ja ^{1,6)}	Nein	Ja ^{7,8)}	Unklar
Exekutive Funktion (BRIEF/BRIEF-A/BRIEF-P)	Ja	Nein ⁹⁾	Nein	Nein	Hoch

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Suizidales Verhalten und Absichten (C-SSRS)	Ja	Nein ¹⁰⁾	Nein	Nein	Hoch
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QOLCE)	Ja	Nein ¹¹⁾	Nein	Ja ⁸⁾	Hoch
Unerwünschte Ereignisse	Ja	Ja ¹²⁾	Nein	Nein	Niedrig

¹⁾ Auswertung in der mITT-Population. Die mITT-Population entspricht im vorliegenden Fall einer ITT-Population.

²⁾ Alle randomisierten Patientinnen und Patienten wurden in der Auswertung berücksichtigt.

³⁾ Das Ausmaß der Vollständigkeit des Anfallstagebuchs, auf dessen Basis die Berechnung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage erfolgte, ist unklar. Es ist unklar, für wie viele Tage keine oder unvollständige Angaben zu Anfällen vorlagen. Sensitivitätsanalysen mit Imputationen fehlender Werte weisen auf keinen verzerrenden Effekt durch fehlende Werte hin.

⁴⁾ In der ANCOVA-Auswertung wurden alle randomisierten Patientinnen und Patienten berücksichtigt. Die Auswertung der Responderanalyse bezieht sich auf Patientinnen und Patienten mit nicht-motorischen Anfällen zu Baseline. Für die Auswertung in der Subgruppe mit diesem Baselinemerkmale wird dennoch nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential ausgegangen.

⁵⁾ Das Ausmaß der Vollständigkeit des Anfallstagebuchs, auf dessen Basis die Berechnung der Inzidenz und der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage erfolgte, ist unklar.

⁶⁾ Personen mit fehlenden Werten wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Der Anteil der Patientinnen und Patienten in der Auswertung des CGI-I bezogen auf die randomisierte Population beträgt jedoch 92 bzw. 93 %, sodass das Verzerrungspotential gering eingestuft wird.

⁷⁾ Ein erhöhtes Verzerrungspotential aufgrund eines Recall-Bias kann nicht ausgeschlossen werden. Die Erinnerungsperiode für den CGI-I betrug 3,5 Monate.

⁸⁾ Trotz adäquatem Randomisierungsprozess wurden zu Baseline Imbalancen in der Häufigkeit von Anfällen zwischen den Gruppen beobachtet, die als Imbalancen in der Krankheitsausprägung interpretiert werden können. In der Auswertung dieses Endpunktes wurden die Anfallshäufigkeiten zu Baseline oder die Baseline-werte des Endpunktes nicht berücksichtigt.

⁹⁾ Personen mit fehlenden Werten wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Der Anteil der Patientinnen und Patienten in der Auswertung bezogen auf die randomisierte Population beträgt für BRIEF 79 % bzw. 84 %, für BRIEF-P 91 % bzw. 78–89 % und für BRIEF-A 80 % bzw. 92 %. Aufgrund des Anteils an fehlenden Werten ist von einem erhöhten Verzerrungspotential auszugehen.

¹⁰⁾ Der Anteil der Personen, die die C-SSRS beantworteten, lag zu allen Erhebungszeitpunkten bei < 70 %. Die Ergebnisse werden nicht berücksichtigt.

¹¹⁾ Personen mit fehlenden Werten wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Der Anteil der Patientinnen und Patienten in der Auswertung des QOLCE bezogen auf die randomisierte Population beträgt je nach Skala 74–89 % bzw. 76–92 %. Aufgrund des Anteils an fehlenden Werten ist von einem erhöhten Verzerrungspotential auszugehen. Skalen mit einem Anteil an Personen in der Auswertung < 70 % wurden nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

¹²⁾ Auswertung in der Sicherheitspopulation. Die Sicherheitspopulation entspricht im vorliegenden Fall allen randomisierten Patientinnen und Patienten.

Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of covariance; BRIEF: Behavior Rating Inventory of Executive Function; BRIEF-A: Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult; BRIEF-P: Behavior Rating Inventory of Executive Function – Preschool; CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement-Scale; C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; (m)ITT: (modified) Intention-to-treat; QOLCE: Quality of Life in Childhood Epilepsy

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Angaben zum Patientenfluss der Studie 1601-Teil 1 sind nachfolgend für den nutzenbewertungsrelevanten Behandlungsarm 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin und den Kontrollarm (Placebo) dargestellt.

Tabelle 8: Allgemeine Angaben; Studie 1601-Teil 1

Studie 1601-Teil 1	Fenfluramin	Placebo
Randomisiert, n	87	87
mITT-Population, n (%) ¹⁾	87 (100)	87 (100)
Sicherheitspopulation, n (%) ¹⁾	87 (100)	87 (100)
Abbruch der Studie, n (%)		
Doppelblinde Behandlungsperiode	10 (11,5)	4 (4,6)
Titrationsperiode	1 (1,1)	0
Erhaltungsperiode	9 (10,3)	4 (4,6)
Grund des Studienabbruchs, n (%)		
UE	5 (5,7)	1 (1,1)
Tod	1 (1,1)	0
Entscheidung des ärztlichen Prüfpersonals	0	1 (1,1)
Entscheidung der Testperson	2 (2,3)	1 (1,1)
Andere	2 (2,3)	1 (1,1)
Studie beendet, n (%) ²⁾	78 (89,7)	85 (97,7)
Übergang in Extensionsstudie 1601-Teil 2, n (%)	78 (89,7)	86 (98,9)
Mediane Behandlungsdauer in Tagen (min; max)	N = 87 112 (9; 148)	N = 85 112 (59; 182)
Mediane Beobachtungsdauer in Tagen (min; max) ³⁾	145 (64; 244)	146 (70; 227)

¹⁾ Alle randomisierten Personen erfüllten die Kriterien der mITT- und Sicherheitspopulation, sodass die Populationen (Definition siehe Kapitel 2.4 Statistische Methoden) einer ITT-Population entsprechen.

²⁾ Studie 1601-Teil 1 einschließlich der Teilnahme an Visite 12 planmäßig beendet oder mindestens Teilnahme an Visite 8 mit anschließendem Übergang in Extensionsstudie 1601-Teil 2

³⁾ Entspricht der Studienteilnahmedauer ab Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zu Beendigung/Abbruch der Studie bzw. Übergang in die Extensionsstudie 1601-Teil 2.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; max: Maximum; min: Minimum; mITT: modified Intention-to-Treat; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Die Baseline-Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sind nachfolgend zusammengefasst.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie 1601-Teil 1

Studie 1601-Teil 1 Merkmal	Fenfluramin N = 87	Placebo N = 87
<i>Alter (Jahre)</i>		
Mittelwert (SD)	13,4 (7,28)	14,4 (7,71)
Median (min; max)	13 (2; 35)	13 (2; 35)
<i>Altersgruppe, n (%)</i>		
2 bis < 6 Jahre	12 (13,8)	9 (10,3)
6 bis < 12 Jahre	25 (28,7)	23 (26,4)
12 bis < 18 Jahre	25 (28,7)	29 (33,3)
18–35 Jahre	25 (28,7)	26 (29,9)

Studie 1601-Teil 1 Merkmal	Fenfluramin N = 87	Placebo N = 87
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
Männlich	54 (62,1)	46 (52,9)
Weiblich	33 (37,9)	41 (47,1)
<i>Gewicht, n (%) ¹⁾</i>		
< 37,5 kg	40 (46,0)	42 (48,3)
≥ 37,5 kg	47 (54,0)	45 (51,7)
<i>Region, n (%)</i>		
Nordamerika ²⁾	43 (49,4)	44 (50,6)
Europa ³⁾	38 (43,7)	41 (47,1)
Australien	6 (6,9)	2 (2,3)
<i>Anzahl an Sturzanfällen pro 28 Tage zu Baseline</i>		
MW (SD)	195,0 (308,9)	164,4 (309,8)
Median (min; max)	83,0 (6,5; 1803,0)	53,0 (2,0; 1761,0)
<i>Art der Sturzanfälle während Baseline, n (%)</i>		
Generalisiert tonisch-klonisch	39 (44,8)	40 (46,0)
Sekundär generalisiert tonisch-klonisch	9 (10,3)	8 (9,2)
Tonisch	67 (79,3)	68 (78,2)
Atonisch	36 (41,4)	31 (35,6)
Tonisch/atonisch	16 (18,4)	21 (24,1)
<i>Anzahl motorischer Anfälle pro 28 Tage zu Baseline</i>		
MW (SD)	227,5 (331,1)	188,0 (319,7)
Median (min; max)	111,0 (10,0; 1897,0)	68,0 (14,0; 1761,0)
<i>Anzahl nicht-motorischer Anfälle pro 28 Tage zu Baseline</i>		
MW (SD)	181,3 (603,3)	103,4 (221,8)
Median (min; max)	16 (0; 4891)	11 (0; 1269)
<i>Status-epilepticus-Ereignisse während Baseline, n (%)</i>	37 (42,5)	32 (36,8)
<i>Vorherige antiepileptische Arzneimittel (Inzidenz ≥ 25 %), n (%)</i>		
Personen mit mind. 1 vorherigen Antiepileptikum	86 (98,9)	87 (100)
Cannabidiol	24 (27,6)	26 (29,9)
Clobazam	41 (47,1)	36 (41,4)
Clonazepam	28 (32,2)	33 (37,9)
Ethosuximid	24 (27,6)	21 (24,1)
Lacosamid	32 (36,8)	24 (27,6)
Lamotrigin	42 (48,3)	31 (35,6)
Levetiracetam	56 (64,4)	58 (66,7)
Perampanel	30 (34,5)	14 (16,1)
Rufinamid	44 (50,6)	35 (40,2)
Topiramat	60 (69,0)	45 (51,7)
Valproat	52 (59,8)	45 (51,7)
Vigabatrin	36 (41,4)	34 (39,1)
Zonisamid	33 (37,9)	33 (37,9)

¹⁾ Stratifizierungsvariable

²⁾ Kanada, USA, Mexiko

³⁾ Spanien, Italien, Polen, Frankreich, Deutschland, Belgien, Niederlande, Dänemark, Schweden

Abkürzungen: max: Maximum; min: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Protokollverletzungen

Anhand der in der Studie dokumentierten Protokollverletzungen ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

Begleitmedikation

Gemäß den Einschlusskriterien mussten die Studienteilnehmenden während der gesamten Studie eine stabile Begleitmedikation mit ≥ 1 antiepileptischen Arzneimittel aufweisen. Eine Zusammenfassung zu den antiepileptischen Begleitmedikamenten ist nachfolgend abgebildet.

Tabelle 10: Begleitmedikation; Studie 1601-Teil 1

Studie 1601-Teil 1 Antiepileptische Begleitmedikation	Fenfluramin N = 87	Placebo N = 87
Personen mit ≥ 1 antiepileptischen Begleitmedikation, n (%)	86 (98,9)	86 (98,9)
Anzahl an antiepileptischen Begleitmedikationen, n (%)		
1	4 (4,6)	12 (13,8)
2	24 (27,6)	19 (21,8)
3	32 (36,8)	34 (39,1)
4	26 (29,9)	21 (24,1)
Häufigste Antiepileptika (≥ 15 %), n (%)		
Clobazam	45 (51,7)	38 (43,7)
Lamotrigin	29 (33,3)	29 (33,3)
Levetiracetam	23 (26,4)	20 (23,0)
Rufinamid	18 (20,7)	18 (20,7)
Valproat	46 (52,9)	49 (56,3)

Zu den häufigsten Begleitmedikationen und -Therapien außer antiepileptischen Arzneimitteln gehörten Vagusnervstimulation (31 %), Paracetamol (22 %) und Melatonin (19 %). Anhand dieser dokumentierten Begleittherapien ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

3.2 Mortalität

Tabelle 11: Gesamtmortalität in der Studie 1601-Teil 1

Studie 1601-Teil 1 ¹⁾ Gesamtmortalität	Fenfluramin N = 87 ²⁾	Placebo N = 87 ²⁾	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
Ereignisse, n (%)	1 (1,1) ³⁾	0	n. b.

¹⁾ Datenschnitt

²⁾ Sicherheitspopulation

³⁾ Der Todesfall wurde als Sudden Unexpected Death in Epilepsy registriert.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar.

3.3 Morbidität

Epileptische Anfälle

Sturzanfälle

Die Ergebnisse zum Endpunkt Sturzanfälle werden ergänzend in Tabelle 12 und Tabelle 13 dargestellt. Es zeigte sich sowohl in der Auswertung zur Veränderung der Häufigkeit der Sturzanfälle im Vergleich zu Baseline als auch in den Responderanalysen zur Reduktion der Anfallshäufigkeit um > 0 %, ≥ 25 % und ≥ 50 % ein statistisch signifikanter Vorteil von Fenfluramin

gegenüber Placebo. Hinsichtlich des Anteils an Personen mit einer Reduktion der Anfallshäufigkeit um $\geq 75\%$ oder um 100% wurde kein Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet.

Tabelle 12: Veränderung der Häufigkeit ESC-bestätigter Sturzanfälle (primärer Endpunkt); Studie 1601-Teil 1

Studie 1601-Teil 1 ¹⁾ Häufigkeit der Sturzanfälle	Fenfluramin N = 87 ²⁾	Placebo N = 87 ²⁾
Baselineperiode ³⁾ Median (min; max)	N = 87 83,0 (6,5; 1803,0)	N = 87 53,0 (2,0; 1761,0)
Titration- und Erhaltungsperiode ³⁾ Median (min; max)	N = 87 54,6 (0,3; 1562,0)	N = 87 46,9 (0,0; 1683,8)
% Veränderung zu Baseline ³⁾ Median (min; max)	-26,5 (-95,2; 402,1)	-7,6 (-100,0; 557,1)
Hodges-Lehmann-Schätzer [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	-19,9 [-31,0; -8,7]; 0,0008	
% Veränderung von Baseline auf der Rangskala LS Mean (SE) ^{5,6)}	114,3 (8,0)	151,2 (8,0)
LS-Mean-Differenz [95%-KI] auf der Rangskala; p-Wert ⁶⁾	-36,9 [-59,3; -14,6]; 0,0013	

¹⁾ Finaler Datenschnitt

²⁾ mITT-Population

³⁾ Häufigkeit der Anfälle normiert auf 28 Tage auf der Originalskala.

⁴⁾ p-Wert für den Vergleich der prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit basierend auf Wilcoxon-Rangsummentest.

⁵⁾ Mittelwert gemäß der Schätzung der kleinsten Quadrate auf der Rangskala.

⁶⁾ Nicht-parametrische ANCOVA mit Behandlungsgruppe (Placebo, 0,2 mg/kg/Tag, 0,7 mg/kg/Tag) und Gewichtsstrata (< 37,5 kg, $\geq 37,5$ kg) als unabhängige Variablen, Rang der Anfallshäufigkeit zu Baseline als Kovariate und Rang der prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit in der Titration- und Erhaltungsperiode als abhängige Variable.

Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of covariance; ESC: Epilepsy Study Consortium; KI: Konfidenzintervall; LS: least squares; max: Maximum; min: Minimum; mITT: modified Intention-to-Treat; SE: Standardfehler.

Die Sensitivitätsanalyse zum primären Endpunkt ohne Berücksichtigung von Anfallscluster und Sensitivitätsanalysen mit Imputationen fehlender Werte unterstützen die Ergebnisse der primären Analyse.

Tabelle 13: Responderanalysen zur Reduktion der Häufigkeit der Sturzanfälle um > 0 %, $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100 %; Studie 1601-Teil 1

Studie 1601-Teil 1 ¹⁾ Häufigkeit der Sturzanfälle	Fenfluramin N = 87 ²⁾	Placebo N = 87 ²⁾	Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ³⁾
<i>Anteil der Personen mit einer Verbesserung in der Häufigkeit der ESC-bestätigten Sturzanfälle, n (%)</i>			
Reduktion um > 0 %	68 (78,2)	54 (62,1)	1,28 [1,06; 1,55]; 0,0111
Reduktion um $\geq 25\%$	45 (51,7)	27 (31,0)	1,67 [1,15; 2,42]; 0,0067
Reduktion um $\geq 50\%$	22 (25,3)	9 (10,3)	2,34 [1,14; 4,78]; 0,0202
Reduktion um $\geq 75\%$	7 (8,0)	4 (4,6)	1,89 [0,58; 6,22]; 0,2940
Reduktion um 100 %	0	1 (1,1)	n. b.

¹⁾ Finaler Datenschnitt

²⁾ mITT-Population

³⁾ Logistisches Regressionsmodell, adjustiert für Behandlungsgruppe (Placebo, 0,2 mg/kg/Tag, 0,7 mg/kg/Tag) und Gewichtsstrata (< 37,5 kg, $\geq 37,5$ kg) und Baselinewert.

Abkürzungen: ESC: Epilepsy Study Consortium; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; n. b.: nicht berechenbar.

Zählbare motorische Anfälle

Unter Fenfluramin wurde in der Veränderung der Häufigkeit aller zählbaren motorischen Anfälle (Tabelle 14) und im Anteil der Personen mit einer Reduktion der Anfallshäufigkeit um > 0 %, ≥ 25 % und ≥ 50 % (Tabelle 15) ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Placebo beobachtet.

Tabelle 14: Veränderung der Häufigkeit motorischer Anfälle; Studie 1601-Teil 1

Studie 1601-Teil 1 ¹⁾ Häufigkeit motorischer Anfälle	Fenfluramin N = 87 ²⁾	Placebo N = 87 ²⁾
Baselineperiode ³⁾ Median (min; max)	111,0 (10,0; 1897,0)	68,0 (14,0; 1761,0)
Titration- und Erhaltungsperiode ³⁾ Median (min; max)	67,0 (1,6; 1562,0)	54,9 (6,8; 1683,8)
% Veränderung zu Baseline ³⁾ Median (min; max)	-26,3 (-91,9; 402,1)	-8,4 (-80,8; 497,8)
Hodges-Lehmann-Schätzer [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	-18,2 [-28,2; -8,2]; 0,0011	
% Veränderung von Baseline auf der Rangskala LS Mean (SE) ^{5,6)}	113,7 (8,0)	148,4 (8,0)
LS-Mean-Differenz [95%-KI] auf der Rangskala; p-Wert ⁶⁾	-34,7 [-57,1; -12,3]; 0,0025	

¹⁾ Finaler Datenschnitt

²⁾ mITT-Population

³⁾ Häufigkeit der Anfälle normiert auf 28 Tage auf der Originalskala.

⁴⁾ p-Wert für den Vergleich der prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit basierend auf Wilcoxon-Rangsummentest.

⁵⁾ Mittelwert gemäß der Schätzung der kleinsten Quadrate auf der Rangskala.

⁶⁾ Nicht-parametrische ANCOVA mit Behandlungsgruppe (Placebo, 0,2 mg/kg/Tag, 0,7 mg/kg/Tag) und Gewichtsstrata (< 37,5 kg, ≥ 37,5 kg) als unabhängige Variablen, Rang der Anfallshäufigkeit zu Baseline als Kovariate und Rang der prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit in der Titration- und Erhaltungsperiode als abhängige Variable.

Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of covariance; KI: Konfidenzintervall; LS: least squares; max: Maximum; min: Minimum; mITT: modified Intention-to-Treat; SE: Standardfehler.

Die Sensitivitätsanalyse ohne Berücksichtigung von Anfallscluster und Sensitivitätsanalysen mit Imputationen fehlender Werte bestätigen das Ergebnis der primären Analyse des Endpunktes.

Tabelle 15: Responderanalysen zur Reduktion der Häufigkeit motorischer Anfälle um > 0 %, ≥ 25 %, ≥ 50 %, ≥ 75 % und 100 %; Studie 1601-Teil 1

Studie 1601-Teil 1 ¹⁾ Häufigkeit motorischer Anfälle	Fenfluramin N = 87 ²⁾	Placebo N = 87 ²⁾	Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ³⁾
<i>Anteil der Personen mit einer Verbesserung in der Häufigkeit zählbarer motorischer Anfälle, n (%)</i>			
Reduktion um > 0 %	69 (79,3)	57 (65,5)	1,23 [1,02; 1,47]; 0,0262
Reduktion um ≥ 25 %	44 (50,6)	29 (33,3)	1,49 [1,04; 2,13]; 0,0317
Reduktion um ≥ 50 %	22 (25,3)	8 (9,2)	2,63 [1,23; 5,61]; 0,0123
Reduktion um ≥ 75 %	6 (6,9)	2 (2,3)	3,19 [0,66; 15,40]; 0,1479
Reduktion um 100 %	0	0	n. b.

¹⁾ Finaler Datenschnitt

²⁾ mITT-Population

³⁾ Logistisches Regressionsmodell, adjustiert für Behandlungsgruppe (Placebo, 0,2 mg/kg/Tag, 0,7 mg/kg/Tag) und Gewichtsstrata (< 37,5 kg, ≥ 37,5 kg) und Baselinewert.

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

Zählbare nicht-motorische Anfälle

Die Ergebnisse zur Veränderung der Häufigkeit nicht-motorischer Anfälle sind in Tabelle 16 abgebildet. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet.

Tabelle 16: Veränderung der Häufigkeit nicht-motorischer Anfälle; Studie 1601-Teil 1

Studie 1601-Teil 1 ¹⁾ Häufigkeit nicht-motorischer Anfälle	Fenfluramin N = 87 ²⁾	Placebo N = 87 ²⁾
Baselineperiode ³⁾ Median (min; max)	16 (0; 4891)	11 (0; 1269)
Titration- und Erhaltungsperiode ³⁾ Median (min; max)	11,7 (0; 7843,7)	6,3 (0; 1310,3)
% Veränderung zu Baseline ³⁾ Median (min; max)	k. A.	k. A.
Hodges-Lehmann-Schätzer [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	5,2 [-16,5; 26,8]; 0,6371	
% Veränderung von Baseline auf der Rangskala LS Mean (SE) ^{5,6)}	97,3 (7,1)	94,8 (6,7)
LS-Mean-Differenz [95%-KI] ⁶⁾	2,5 [-16,9; 21,8]; k. A.	

¹⁾ Finaler Datenschnitt

²⁾ mITT-Population

³⁾ Häufigkeit der Anfälle normiert auf 28 Tage auf der Originalskala.

⁴⁾ p-Wert für den Vergleich der prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit basierend auf Wilcoxon-Rangsummentest.

⁵⁾ Mittelwert gemäß der Schätzung der kleinsten Quadrate auf der Rangskala.

⁶⁾ Nicht-parametrische ANCOVA mit Behandlungsgruppe (Placebo, 0,2 mg/kg/Tag, 0,7 mg/kg/Tag) und Gewichtsstrata (< 37,5 kg, ≥ 37,5 kg) als unabhängige Variablen, Rang der Anfallshäufigkeit zu Baseline als Kovariate und Rang der prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit in der Titration- und Erhaltungsperiode als abhängige Variable.

Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of covariance; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: least squares; max: Maximum; min: Minimum; mITT: modified Intention-to-Treat; SE: Standardfehler.

Sensitivitätsanalysen (analog zum primären Endpunkt) bestätigen die Ergebnisse der Auswertung.

Die Auswertung der Responderanalysen zum Anteil der Personen mit einer Reduktion der Häufigkeit nicht-motorischer Anfälle um > 0 %, ≥ 25 %, ≥ 50 %, ≥ 75 % und 100 % (Tabelle 17) bezieht sich auf die Subgruppe der Studienteilnehmenden mit nicht-motorischen Anfällen zu Baseline (N = 57 bzw. 63).

Tabelle 17: Responderanalysen zur Reduktion der Häufigkeit nicht-motorischer Anfälle um > 0 %, ≥ 25 %, ≥ 50 %, ≥ 75 % und 100 %; Studie 1601-Teil 1

Studie 1601-Teil 1 ¹⁾ Häufigkeit nicht-motorischer Anfälle	Fenfluramin N = 57 ²⁾	Placebo N = 63 ²⁾	Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ³⁾
<i>Anteil der Personen mit einer Verbesserung in der Häufigkeit zählbarer nicht-motorischer Anfälle, n (%)</i>			
Reduktion um > 0 %	36 (63,2)	42 (66,7)	0,98 [0,76; 1,26]; 0,8639
Reduktion um ≥ 25 %	25 (43,9)	33 (52,4)	0,87 [0,60; 1,26]; 0,4649
Reduktion um ≥ 50 %	20 (35,1)	19 (30,2)	1,24 [0,75; 2,05]; 0,3954
Reduktion um ≥ 75 %	7 (12,3)	9 (14,3)	nicht verfügbar

Studie 1601-Teil 1 ¹⁾ Häufigkeit nicht-motorischer Anfälle	Fenfluramin N = 57 ²⁾	Placebo N = 63 ²⁾	Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ³⁾
Reduktion um 100 %	2 (3,5)	2 (3,2)	1,90 [0,36; 9,88]; 0,4476

¹⁾ Finaler Datenschnitt

²⁾ Personen der mITT-Population mit nicht-motorischen Anfällen zu Baseline

³⁾ Logistisches Regressionsmodell, adjustiert für Behandlungsgruppe (Placebo, 0,2 mg/kg/Tag, 0,7 mg/kg/Tag) und Gewichtsstrata (< 37,5 kg, ≥ 37,5 kg) und Baselinewert.

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

Status epilepticus

Bezüglich der Status-epilepticus-Inzidenz (Tabelle 18) bzw. der Veränderung der Häufigkeit dieser Ereignisse (Tabelle 19) zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Die dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die im Anfallstagebuch dokumentierten Anfälle mit einer Dauer > 10 Minuten.

Tabelle 18: Inzidenz von Status epilepticus während der Titrations- und Erhaltungsperiode; Studie 1601-Teil 1

Studie 1601-Teil 1 ¹⁾ Status epilepticus	Fenfluramin N = 87 ²⁾	Placebo N = 87 ²⁾	Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ³⁾
Personen mit Ereignis, n (%)	45 (51,7)	41 (47,1)	1,00 [0,93; 1,09]; 0,9117

¹⁾ Finaler Datenschnitt

²⁾ Sicherheitspopulation

³⁾ Logistisches Regressionsmodell, adjustiert für Behandlungsgruppe (Placebo, 0,2 mg/kg/Tag, 0,7 mg/kg/Tag) und Gewichtsstrata (< 37,5 kg, ≥ 37,5 kg).

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall

Tabelle 19: Veränderung der Häufigkeit der Status-epilepticus-Ereignisse, Studie 1601-Teil 1

Studie 1601-Teil 1 ¹⁾ Häufigkeit der Status-epilepticus-Ereignisse	Fenfluramin N = 87 ²⁾	Placebo N = 87 ²⁾
Baselineperiode ³⁾ Median (min; max)	N = 87 0 (0; 82,0)	N = 87 0 (0; 62,0)
Titration- und Erhaltungsperiode ³⁾ Median (min; max)	N = 87 0,3 (0; 78,8)	N = 87 0 (0; 82,6)
% Veränderung zu Baseline ³⁾ Median (min; max)	k. A.	k. A.
Hodges-Lehmann-Schätzer [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	-0,2 [-0,3; 0,0]; 0,3641	
% Veränderung zu Baseline auf der Rangskala ³⁾ LS Mean (SE) ^{5,6)}	126,5 (7,4)	132,8 (7,4)
LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert ⁶⁾	-6,3 [-27,0; 14,4]; k. A.	

¹⁾ Finaler Datenschnitt

²⁾ Sicherheitspopulation

³⁾ Normiert auf 28 Tage.

⁴⁾ p-Wert für den Vergleich der prozentualen Veränderung der Häufigkeit basierend auf Wilcoxon-Rangsummentest.

⁵⁾ Mittelwert gemäß Schätzung der kleinsten Quadrate auf der Rangskala.

⁶⁾ Nicht-parametrische ANCOVA mit Behandlungsgruppe (Placebo, 0,2 mg/kg/Tag, 0,7 mg/kg/Tag) und Gewichtsstrata (< 37,5 kg, ≥ 37,5 kg) als unabhängige Variablen, Rang der Häufigkeit zu Baseline als Kovariate

und Rang der prozentualen Veränderung der Häufigkeit während der Titrations- und Erhaltungsphase als abhängige Variable.

Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of covariance; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: least squares; max: Maximum; min: Minimum; SE: Standardfehler.

Klinischer Gesamteindruck

Die Ergebnisse zur Veränderung im klinischen Gesamteindruck sind nachfolgend dargestellt.

Tabelle 20: Klinischer Gesamteindruck: Responderanalysen zur Veränderung im Clinical Global Impression – Improvement; Studie 1601-Teil 1

Studie 1601-Teil 1 ¹⁾ Veränderung im CGI-I	Fenfluramin N = 87 ²⁾	Placebo N = 87 ²⁾	Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ³⁾
<i>Leichte, starke oder sehr starke Verbesserung im CGI-I (jegliche Verbesserung)</i>			
Personen in der Auswertung, n (%)	80 (92)	81 (93)	1,65 [1,18; 2,31]; 0,0032
Personen mit Ereignis, n (%) ⁴⁾	49 (61,3)	30 (37,0)	
<i>Starke oder sehr starke Verbesserung im CGI-I</i>			
Personen in der Auswertung, n (%)	80 (92)	81 (93)	6,96 [2,56; 18,98]; 0,0001
Personen mit Ereignis, n (%) ⁴⁾	27 (33,8)	4 (4,9)	

¹⁾ Finaler Datenschnitt

²⁾ mITT-Population

³⁾ Logistisches Regressionsmodell, adjustiert für Behandlungsgruppe (Placebo, 0,2 mg/kg/Tag, 0,7 mg/kg/Tag) und Gewichtsstrata (< 37,5 kg, ≥ 37,5 kg)

⁴⁾ %-Angabe bezogen auf Personen in der Auswertung (= Personen ohne fehlenden Wert).

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

Im Anteil der Personen mit jeglicher Verschlechterung im CGI-I zeigte sich mit 11,3 % im Fenfluraminarm und 9,9 % im Placeboarm kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 1,11 [95%-KI 0,45; 2,73]; p = 0,8200).

Exekutive Funktionen

Die Ergebnisse zur Veränderung in der exekutiven Funktion anhand des BRIEF, BRIEF-P und BRIEF-A sind nachfolgend dargestellt. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 21: BRIEF für Altersklasse 6–18 Jahre; Studie 1601-Teil 1

Studie 1601-Teil 1 ¹⁾ BRIEF ²⁾	Fenfluramin N = 57 ³⁾	Placebo N = 55 ³⁾
Verhaltensregulations-Index		
Personen in der Auswertung, n (%)	47 (82)	46 (84)
Baseline Median (min; max)	55,0 (28,0; 81,0)	51,5 (28,0; 80,0)
Studienende Median (min; max)	51,0 (28,0; 81,0)	53,0 (28,0; 78,0)
Hodges-Lehmann-Schätzer [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	-3,5 [-9,0; 2,0]; 0,2506	
Veränderung zu Baseline auf der Rangskala LS Mean (SE) ⁵⁾	65,1 (5,6)	73,9 (5,6)

Studie 1601-Teil 1¹⁾ BRIEF²⁾	Fenfluramin N = 57³⁾	Placebo N = 55³⁾
LS-Mean-Differenz [95%-KI] auf der Rangskala ^{5,6)}	-8,8 [-24,5; 6,9]; k. A.	
Metakognitions-Index		
Personen in der Auswertung, n (%)	45 (79)	46 (84)
Baseline Median (min; max)	100,0 (44,0; 128,0)	97,5 (44,0; 126,0)
Studienende Median (min; max)	98,0 (44,0; 130,0)	93,5 (44,0; 131,0)
Hodges-Lehmann-Schätzer [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	-3,5 [-9,0; 2,0]; 0,2506	
Veränderung zu Baseline auf der Rangskala LS Mean (SE) ⁵⁾	65,1 (5,6)	73,9 (5,6)
LS-Mean-Differenz [95%-KI] auf der Rangskala ^{5,6)}	-8,8 [-24,5; 6,9]; k. A.	
Exekutiver Gesamtwert		
Personen in der Auswertung, n (%)	45 (79)	46 (84)
Baseline Median (min; max)	157,0 (72,0; 205,0)	145,0 (72,0; 200,0)
Studienende Median (min; max)	151,0 (72,0; 211,0)	145,0 (72,0; 209,0)
Hodges-Lehmann-Schätzer [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	-3,5 [-12,0; 5,0]; 0,5399	
Veränderung zu Baseline auf der Rangskala LS Mean (SE) ⁵⁾	67,4 (5,7)	71,9 (5,7)
LS-Mean-Differenz [95%-KI] auf der Rangskala ^{5,6)}	-4,5 [-20,4; 11,5]; k. A.	

¹⁾ Finaler Datenschnitt

²⁾ Höhere Werte bedeuten eine schlechtere Funktion.

³⁾ Sicherheitspopulation der Altersklasse 6–18 Jahre.

⁴⁾ p-Wert für den Vergleich der Veränderung zu Baseline basierend auf Wilcoxon-Rangsummentest.

⁵⁾ Mittelwert nach der Schätzung der kleinsten Quadrate auf der Rangskala.

⁶⁾ Nicht-parametrische ANCOVA mit Behandlungsgruppe (Placebo, 0,2 mg/kg/Tag, 0,7 mg/kg/Tag) und Gewichtsstrata (< 37,5 kg, ≥ 37,5 kg) als unabhängige Variablen und Baseline-Rang als Kovariate.

Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of covariance; BRIEF: Behavior Rating Inventory of Executive Function; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: least squares; max: Maximum; min: Minimum; SE: Standardfehler.

Tabelle 22: BRIEF-P für Altersklasse 2–5 Jahre; Studie 1601-Teil 1

Studie 1601-Teil 1¹⁾ BRIEF-P²⁾	Fenfluramin N = 11³⁾	Placebo N = 9³⁾
Inhibitorische Selbstkontrolle-Index		
Personen in der Auswertung, n (%)	10 (91)	8 (89)
Baseline Median (min; max)	45,0 (31,0; 69,0)	51,0 (26,0; 73,0)
Studienende Median (min; max)	43,5 (26,0; 72,0)	46,5 (29,0; 61,0)
Hodges-Lehmann-Schätzer [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	-2,5 [-10,0; 5,0]; 0,6613	
Veränderung zu Baseline auf der Rangskala LS Mean (SE) ⁵⁾	13,9 (3,1)	16,7 (3,5)

Studie 1601-Teil 1 ¹⁾ BRIEF-P ²⁾	Fenfluramin N = 11 ³⁾	Placebo N = 9 ³⁾
LS-Mean-Differenz [95%-KI] auf der Rangskala ^{5,6)}	-2,9 [-12,4; 6,7]; k. A.	
Flexibilitäts-Index		
Personen in der Auswertung, n (%)	10 (91)	8 (89)
Baseline Median (min; max)	31,5 (22,0; 53,0)	32,5 (20,0; 52,0)
Studienende Median (min; max)	26,0 (20,0; 55,0)	30,5 (20,0; 50,0)
Hodges-Lehmann-Schätzer [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	-2,5 [-8,0; 3,0]; 0,6608	
Veränderung zu Baseline auf der Rangskala LS Mean (SE) ⁵⁾	13,6 (3,1)	16,4 (3,5)
LS-Mean-Differenz [95%-KI] auf der Rangskala ^{5,6)}	-2,8 [-12,3; 6,7]; k. A.	
Metakognitive Entwicklungs-Index		
Personen in der Auswertung, n (%)	10 (91)	7 (78)
Baseline Median (min; max)	57,0 (30,0; 78,0)	59,0 (34,0; 72,0)
Studienende Median (min; max)	57,5 (27,0; 80,0)	62,0 (29,0; 76,0)
Hodges-Lehmann-Schätzer [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	1,0 [-11,0; 13,0]; 0,7729	
Veränderung zu Baseline auf der Rangskala LS Mean (SE) ⁵⁾	13,9 (3,1)	15,4 (3,7)
LS-Mean-Differenz [95%-KI] auf der Rangskala ^{5,6)}	-1,5 [-11,3; 8,3]; k. A.	
Exekutiver Gesamtwert		
Personen in der Auswertung, n (%)	10 (91)	7 (78)
Baseline Median (min; max)	117,5 (73,0; 175,0)	121,0 (72,0; 162,0)
Studienende Median (min; max)	115,5 (63,0; 179,0)	125,0 (70,0; 164,0)
Hodges-Lehmann-Schätzer [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	5,5 [-21,0; 32,0]; 0,3671	
Veränderung zu Baseline auf der Rangskala LS Mean (SE) ⁵⁾	12,4 (3,0)	16,7 (3,6)
LS-Mean-Differenz [95%-KI] auf der Rangskala ^{5,6)}	-4,3 [-13,9; 5,3]; k. A.	

¹⁾ Finaler Datenschnitt

²⁾ Höhere Werte bedeuten eine schlechtere Funktion.

³⁾ Sicherheitspopulation der Altersklasse 2–5 Jahre.

⁴⁾ p-Wert für den Vergleich der Veränderung zu Baseline basierend auf Wilcoxon-Rangsummentest.

⁵⁾ Mittelwert nach der Schätzung der kleinsten Quadrate auf der Rangskala.

⁶⁾ Nicht-parametrische ANCOVA mit Behandlungsgruppe (Placebo, 0,2 mg/kg/Tag, 0,7 mg/kg/Tag) und Gewichtsstrata (< 37,5 kg, ≥ 37,5 kg) als unabhängige Variablen und Baseline-Rang als Kovariate.

Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of covariance; BRIEF-P: Behavior Rating Inventory of Executive Function – Preschool; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: least squares; max: Maximum; min: Minimum; SE: Standardfehler.

Tabelle 23: BRIEF-A für Altersklasse 19–35 Jahre; Studie 1601-Teil 1

Studie 1601-Teil 1 ¹⁾ BRIEF-A ²⁾	Fenfluramin N = 20 ³⁾	Placebo N = 25 ³⁾
Verhaltensregulations-Index		
Personen in der Auswertung, n (%)	16 (80)	23 (92)
Baseline Median (min; max)	59,0 (32,0; 82,0)	55,0 (30,0; 86,0)
Studienende Median (min; max)	52,0 (30,0; 89,0)	60,0 (30,0; 82,0)
Hodges-Lehmann-Schätzer [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	-4,0 [-9,0; 1,0]; 0,1303	
Veränderung zu Baseline auf der Rangskala LS Mean (SE) ⁵⁾	18,5 (6,0)	27,3 (4,8)
LS-Mean-Differenz [95%-KI] auf der Rangskala ^{5,6)}	-8,8 [-19,8; 2,2]; k. A.	
Metakognitions-Index		
Personen in der Auswertung, n (%)	16 (80)	23 (92)
Baseline Median (min; max)	94,5 (40,0; 118,0)	78,0 (40,0; 119,0)
Studienende Median (min; max)	95,0 (40,0; 120,0)	85,0 (40,0; 119,0)
Hodges-Lehmann-Schätzer [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	-10,5 [-23,0; 2,0]; 0,1241	
Veränderung zu Baseline auf der Rangskala LS Mean (SE) ⁵⁾	26,0 (5,4)	30,6 (4,5)
LS-Mean-Differenz [95%-KI] auf der Rangskala ^{5,6)}	-4,6 [-14,6; 5,4]; k. A.	
Exekutiver Gesamtwert		
Personen in der Auswertung, n (%)	16 (80)	23 (92)
Baseline Median (min; max)	148,5 (75,0; 196,0)	136,0 (70,0; 205,0)
Studienende Median (min; max)	147,5 (70,0; 209,0)	147,0 (71,0; 201,0)
Hodges-Lehmann-Schätzer [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	-15,0 [-31,0; 1,0]; 0,0711	
Veränderung zu Baseline auf der Rangskala LS Mean (SE) ⁵⁾	22,9 (5,7)	31,2 (4,7)
LS-Mean-Differenz [95%-KI] auf der Rangskala ^{5,6)}	-8,3 [-18,8; 2,2]; k. A.	

¹⁾ Finaler Datenschnitt

²⁾ Höhere Werte bedeuten eine schlechtere Funktion.

³⁾ Sicherheitspopulation der Altersklasse 19–35 Jahre.

⁴⁾ p-Wert für den Vergleich der Veränderung zu Baseline basierend auf Wilcoxon-Rangsummentest.

⁵⁾ Mittelwert nach der Schätzung der kleinsten Quadrate auf der Rangskala.

⁶⁾ Nicht-parametrische ANCOVA mit Behandlungsgruppe (Placebo, 0,2 mg/kg/Tag, 0,7 mg/kg/Tag) und Gewichtsstrata (< 37,5 kg, ≥ 37,5 kg) als unabhängige Variablen und Baseline-Rang als Kovariate.

Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of covariance; BRIEF-A: Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: least squares; max: Maximum; min: Minimum; SE: Standardfehler.

Suizidales Verhalten und Absichten

Suizidales Verhalten wurde mittels C-SSRS erhoben. Der Anteil der Personen, die die C-SSRS beantworteten, war sowohl zu Baseline mit 15 % bzw. 17 % als auch am Ende der Studie mit 14 % bzw. 16 % zu gering, sodass die Daten nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

3.4 Lebensqualität

Die Ergebnisse zum Anteil der Personen mit einer Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite sind nachfolgend für alle Skalen des QOLCE mit einem Anteil an Personen in der Auswertung > 70 % abgebildet. Für die Subskalen Kontrolle/Hilflosigkeit, Selbstvertrauen, Erinnerungsvermögen, Sprache, sonstige kognitive Fähigkeiten, Interaktion und Stigma lag der Anteil an Personen in der Auswertung < 70 %, sodass sie nicht berücksichtigt werden.

Tabelle 24: Responderanalysen zur Verbesserung im QOLCE um 15 % der Skalenspannweite;
Studie 1601-Teil 1

Studie 1601-Teil 1 ¹⁾ 15%-Verbesserung in den QOLCE- Subskalen	Fenfluramin N = 87 ²⁾	Placebo N = 87 ²⁾	Relatives Risiko [95%-KI]; p- Wert ³⁾
Domäne körperliche Aktivität			
<i>Subskala körperliche Einschränkungen</i>			
Personen in Auswertung, n (%)	75 (86)	78 (90)	0,85 [0,36; 2,03]; 0,7178
Personen mit Response, n (%) ⁴⁾	8 (10,7)	10 (12,8)	
<i>Subskala Energie/Fatigue</i>			
Personen in Auswertung, n (%)	71 (82)	77 (89)	n. b. ⁵⁾
Personen mit Response, n (%) ⁴⁾	13 (18,3)	9 (11,7)	
Domäne Wohlbefinden			
<i>Subskala Depression</i>			
Personen in Auswertung, n (%)	66 (76)	68 (78)	n. b. ⁵⁾
Personen mit Response, n (%) ⁴⁾	6 (9,1)	6 (8,8)	
<i>Subskala Angst</i>			
Personen in Auswertung, n (%)	65 (75)	66 (76)	n. b. ⁵⁾
Personen mit Response, n (%) ⁴⁾	15 (23,1)	12 (18,2)	
Domäne Kognition			
<i>Subskala Aufmerksamkeit</i>			
Personen in Auswertung, n (%)	64 (74)	65 (75)	1,02 [0,59; 1,76]; 0,9431
Personen mit Response, n (%) ⁴⁾	19 (29,7)	15 (23,1)	
Domäne soziale Aktivitäten			
<i>Subskala soziale Aktivitäten</i>			
Personen in Auswertung, n (%)	78 (90)	79 (91)	1,02 [0,62; 1,66]; 0,9512
Personen mit Response, n (%) ⁴⁾	22 (28,2)	22 (27,8)	

Studie 1601-Teil 1 ¹⁾ 15%-Verbesserung in den QOLCE- Subskalen	Fenfluramin N = 87 ²⁾	Placebo N = 87 ²⁾	Relatives Risiko [95%-KI]; p- Wert ³⁾
Domäne/Subskala Verhalten			
Personen in Auswertung, n (%)	68 (78)	70 (80)	
Personen mit Response, n (%) ⁴⁾	9 (13,2)	10 (14,3)	n. b. ⁵⁾
Domäne/Subskala Allgemeine Gesundheit (1 Item)			
Personen in Auswertung, n (%)	78 (90)	80 (92)	0,94 [0,61; 1,46]; 0,7955
Personen mit Response, n (%) ⁴⁾	25 (32,1)	25 (31,3)	
Domäne/Subskala Lebensqualität (1 Item)			
Personen in Auswertung, n (%)	77 (89)	80 (92)	1,40 [0,92; 2,12]; 0,1135
Personen mit Response, n (%) ⁴⁾	33 (42,9)	23 (28,8)	
Gesamtlebensqualität (Overall quality of Life)⁶⁾			
Personen in Auswertung, n (%)	79 (91)	80 (92)	
Personen mit Response, n (%) ⁴⁾	16 (20,3)	10 (12,5)	n. b. ⁵⁾

¹⁾ Finaler Datenschnitt

²⁾ mITT-Population

³⁾ Logistisches Regressionsmodell, adjustiert für Behandlungsgruppe (Placebo, 0,2 mg/kg/Tag, 0,7 mg/kg/Tag) und Gewichtsstrata (< 37,5 kg, ≥ 37,5 kg).

⁴⁾ %-Angabe bezogen auf Personen in der Auswertung (= Personen ohne fehlenden Wert).

⁵⁾ Modell konvergiert nicht.

⁶⁾ Definiert als Durchschnitt aller Subskalen.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; n. b.: nicht berechenbar; QOLCE: Quality of Life in Childhood Epilepsy

3.5 Sicherheit

Die in den UE-Auswertungen berücksichtigten Ereignisse beziehen sich auf UE, die ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis 2 Wochen nach der letzten Dosis aufgetreten sind. Die mediane Behandlungsdauer war mit 112 Tagen zwischen den Gruppen vergleichbar.

Tabelle 25: Zusammenfassung der UE; Studie 1601-Teil 1

Studie 1601-Teil 1 ¹⁾ Personen mit ≥ 1 Ereignis	Fenfluramin N = 87 ²⁾ n (%)	Placebo N = 87 ²⁾ n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ³⁾
UE	78 (89,7)	70 (80,5)	-
Schwere UE	3 (3,4)	1 (1,1)	3,15 [0,34; 29,04]; 0,3114
SUE	10 (11,5)	4 (4,6)	2,59 [0,86; 7,81]; 0,0911
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	6 (6,9)	0	n. b.

¹⁾ Finaler Datenschnitt

²⁾ Sicherheitspopulation

³⁾ Logistisches Regressionsmodell, adjustiert für Behandlungsgruppe (Placebo, 0,2 mg/kg/Tag, 0,7 mg/kg/Tag) und Gewichtsstrata (< 37,5 kg, ≥ 37,5 kg).

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass die berichteten UE auch Ereignisse der Grunderkrankung (Verschlechterungen in der Anfallshäufigkeit, Auftreten neuer Anfallstypen, Status epilepticus) umfassen. Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen vor.

Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades

Die UE jeglichen Schweregrades mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ sind nachfolgend abgebildet.

Tabelle 26: UE jeglichen Schweregrades mit Inzidenz $\geq 10\%$; Studie 1601-Teil 1

Studie 1601-Teil 1 ¹⁾ MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Fenfluramin N = 87 ²⁾ n (%)	Placebo N = 87 ²⁾ n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ³⁾
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	33 (37,9)	22 (25,3)	1,50 [0,96; 2,35]; 0,0775
Diarrhoe	11 (12,6)	4 (4,6)	2,75 [0,91; 8,31]; 0,0728
Erbrechen	9 (10,3)	5 (5,7)	1,80 [0,63; 5,15]; 0,2738
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	28 (32,2)	27 (31,0)	1,04 [0,67; 1,61]; 0,8699
Fatigue	16 (18,4)	11 (12,6)	1,44 [0,71; 2,91]; 0,3086
Pyrexie	9 (10,3)	11 (12,6)	0,84 [0,37; 1,90]; 0,6685
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	36 (41,4)	22 (25,3)	1,63 [1,05; 2,53]; 0,0279
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	17 (19,5)	10 (11,5)	1,65 [0,81; 3,39]; 0,1692
Untersuchungen	16 (18,4)	16 (18,4)	0,99 [0,53; 1,85]; 0,9726
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	32 (36,8)	13 (14,9)	2,46 [1,40; 4,32]; 0,0017
Verminderter Appetit	32 (36,8)	13 (14,9)	2,46 [1,40; 4,32]; 0,0017
Erkrankungen des Nervensystems	32 (36,8)	29 (33,3)	1,12 [0,75; 1,68]; 0,5736
Somnolenz	15 (17,2)	10 (11,5)	1,50 [0,71; 3,15]; 0,285
Psychiatrische Erkrankungen	18 (20,7)	18 (20,7)	1,00 [0,56; 1,79]; > 0,9999
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (14,9)	11 (12,6)	1,18 [0,56; 2,50]; 0,6576

¹⁾ Finaler Datenschnitt

²⁾ Sicherheitspopulation

³⁾ Logistisches Regressionsmodell, adjustiert für Behandlungsgruppe (Placebo, 0,2 mg/kg/Tag, 0,7 mg/kg/Tag) und Gewichtsstrata (< 37,5 kg, $\geq 37,5$ kg).

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

Schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Es traten keine schweren oder schwerwiegenden UE bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Als prädefinierte UE von besonderem Interesse wurden erhöhte Prolaktinspiegel (≥ 2 -fach ULN), Hypoglykämien und suizidale Gedanken, Absichten oder Handlungen erhoben. Die aufgetretenen Ereignisse sind nachfolgend abgebildet.

Tabelle 27: UE von besonderem Interesse; Studie1601-Teil 1

Studie 1601-Teil 1 ¹⁾ UE von besonderem Interesse Preferred Term	Fenfluramin N = 87 ²⁾ n (%)	Placebo N = 87 ²⁾ n (%)
Erhöhter Prolaktinspiegel im Blut	2 (2,3)	0
Hyperprolaktinämie	1 (1,1)	0
Hypoglykämie	0	1 (1,1)

¹⁾ Finaler Datenschnitt

²⁾ Sicherheitspopulation

Abkürzungen: UE: Unerwünschtes Ereignis.

Bei keinem der aufgetretenen UE von besonderem Interesse handelte es sich um ein schweres oder schwerwiegendes Ereignis.

3.6 Subgruppenanalysen

Anhand der durchgeführten Interaktionstests und Subgruppenanalysen zeigten sich keine konsistenten Subgruppeneffekte.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Fenfluramin

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf die Zulassungserweiterung von Fenfluramin, welche die Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren umfasst.

Für die Nutzenbewertung liegen Daten zu Fenfluramin der pivotalen Studie 1601-Teil 1 vor. In die Studie wurden entsprechend dem AWG Patientinnen und Patienten mit LGS ab 2 Jahren, die bereits 1–4 antiepileptische Arzneimittel erhielten, eingeschlossen. Die Studienpopulation ist auf Betroffene, die mindestens 8 Sturzanfälle innerhalb von 4 Wochen aufwiesen, beschränkt. Die maximale Altersgrenze lag bei 35 Jahren. Daten für Patientinnen und Patienten mit einer geringeren Sturzanfallshäufigkeit und für ältere Personen liegen nicht vor.

Die in der Fachinformation empfohlene Dosierung von Fenfluramin wurde in der Studie untersucht.

4.2 Design und Methodik der Studie

Zusammenfassung des Studiendesigns

Die Studie 1601-Teil 1 ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie im Parallelgruppendesign (1:1:1) der Phase III zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Fenfluramin gegenüber Placebo bei Kindern und Erwachsenen zwischen 2 und 35 Jahren mit LGS. Es wurde Fenfluraminhydrochlorid in den Dosierungen 0,2 mg/kg/Tag und 0,8 mg/kg/Tag untersucht. Der Behandlungsarm mit Fenfluraminhydrochlorid 0,2 mg/kg/Tag ist aufgrund der Dosisabweichung von der Fachinformation für die Nutzenbewertung nicht relevant. Es wird nur der Behandlungsarm Fenfluraminhydrochlorid 0,8 mg/kg/Tag (entspricht 0,7 mg/kg Fenfluramin pro Tag) berücksichtigt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Gewicht (< 37,5 kg; ≥ 37,5 kg). Die Studie besteht aus einer 4-wöchigen Baselineperiode, einer 14-wöchigen Behandlungsperiode (Titrations- und Erhaltungsperiode) und einer 2-wöchigen Ausschleichperiode bzw. 2-wöchigen Übergangsperiode. Personen, die nicht in die Extensionsstudie 1601-Teil 2 wechselten oder die die Studienmedikation abgebrochen haben, wurden mindestens 3 Monate hinsichtlich kardiologischer UE nachbeobachtet.

Der primäre Endpunkt war definiert als Veränderung in der Häufigkeit der Sturzanfälle in der kombinierten Titrations- und Erhaltungs-Periode. Als weitere Endpunkte wurden u. a. motorische und nicht-motorische Anfälle, Status epilepticus, der klinische Gesamteindruck, die exekutive Funktion, suizidales Verhalten und Lebensqualität erhoben.

Von den randomisierten Patientinnen und Patienten haben 90 % in der Interventionsgruppe und 98 % in der Kontrollgruppe die Studie beendet. Die mediane Beobachtungsdauer (einschließlich der 4-wöchigen Baselineperiode) betrug 145 bzw. 146 Tage. Die Studie ist abgeschlossen.

Studienpopulation

Die Studienpopulation bestand aus jeweils 87 Patientinnen und Patienten im bewertungsrelevanten Interventionsarm und Kontrollarm. Die Studienteilnehmenden stammten hauptsächlich aus Nordamerika (50 %) und Europa (45 %). Das mediane Alter der Untersuchten betrug 13 Jahre (min; max: 2; 35 Jahre). Es wurden etwas mehr männliche (57 %) als weibliche

(43 %) Betroffene in die Studie eingeschlossen. Entsprechend der Einschlusskriterien mussten die Studienteilnehmenden multiple Anfallstypen aufweisen, wobei mindestens 8 Sturzanfälle innerhalb von 28 Tagen dokumentiert worden sein mussten. Patientinnen und Patienten mit hemiklonischen Anfällen waren von der Untersuchung ausgeschlossen. Hinsichtlich der krankheitsspezifischen Baselinecharakteristika (Tabelle 9) waren Imbalancen zwischen den Behandlungsgruppen zu verzeichnen, die als zufällig aufgetreten eingestuft werden. So wiesen im Interventionsarm die Untersuchten im Median 111 motorische Anfälle innerhalb von 28 Tagen auf, während im Kontrollarm der entsprechende Median bei 68 lag. Ebenso war die mediane Anzahl an Sturzanfällen pro 28 Tage in der Interventionsgruppe mit 83 höher als in der Kontrollgruppe mit 53. Nicht-motorische Anfälle waren während der Baselineperiode bei 66 % bzw. 72 % der Studienteilnehmenden aufgetreten. Während der Baselineperiode wurden bei 43 % bzw. 37 % der Personen Status-epilepticus-Ereignisse beobachtet. In den Analysen der anfallsbezogenen Endpunkte wurde für die Häufigkeit der jeweiligen Anfälle zu Baseline adjustiert. Das gilt jedoch nicht für andere Wirksamkeitsendpunkte wie CGI-I oder QOLCE, bei denen die Anfallshäufigkeiten als Parameter der Krankheitsschwere zu Baseline und mögliche Unterschiede zwischen den Gruppen in den Analysen nicht berücksichtigt wurden.

Laut Studienprotokoll sollten die Patientinnen und Patienten bereits mit mindestens einem antiepileptischen Arzneimittel behandelt worden sein. Die häufigsten eingesetzten Antiepileptika waren Levetiracetam (66 %), Topiramat (60 %) und Valporat (56 %), wobei die Verteilung zwischen den Behandlungsgruppen zum Teil unterschiedlich ausfiel (Tabelle 9).

Studienmedikation

Die Studienmedikation in der Interventionsgruppe umfasste Fenfluramin als orale Lösung, wobei die tägliche Dosis auf 2 gleiche Dosen im Abstand von 8–12 Stunden aufgeteilt wurde. Während der 2-wöchigen Titrationsperiode wurde Fenfluramin von 0,2 auf 0,7 mg/kg/Tag titriert. In der anschließenden 12-wöchigen Erhaltungsperiode erhielten die Studienteilnehmenden 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin. Als Maximaldosis war 26 mg/kg/Tag festgelegt. Die Dosis 0,7 mg/kg/Tag und die Maximaldosis entspricht den Empfehlungen der Fachinformation. Im Kontrollarm erhielten die Studienteilnehmenden ein Placebo, welches identisch zu Fenfluramin verabreicht wurde.

Alle randomisierten Patientinnen und Patienten hatten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten. Damit entspricht die Sicherheitspopulation allen randomisierten Personen. Die mediane Behandlungsdauer betrug in beiden Studienarmen 112 Tage.

Die Patientinnen und Patienten mussten gemäß der Einschlusskriterien während der Studie eine stabile Begleitmedikation mit ≥ 1 antiepileptischen Arzneimittel aufweisen. Die Anzahl und Art der eingesetzten Antiepileptika war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (Tabelle 10).

Verzerrungspotential

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig bewertet.

4.3 Mortalität

Während der Studie 1601-Teil 1 ist ein Todesfall im Fenfluraminarm (1,1 %) aufgetreten. Im Kontrollarm wurde kein Ereignis beobachtet.

Anhand der Studiendaten lassen sich keine Aussagen zu den Effekten von Fenfluramin auf die Mortalität ableiten.

4.4 Morbidität

Für die Endpunktkategorie Morbidität legte der pU Daten zu epileptischen Anfällen, Status epilepticus, klinischem Gesamteindruck und epilepsiebedingten Hospitalisierungen vor.

Die detaillierte Bewertung der Endpunkte ist im Kapitel 2.3 abgebildet. Zusammenfassend werden für die Nutzenbewertung die Endpunkte epileptische Anfälle (motorische und nicht-motorische Anfälle) und klinischer Gesamteindruck herangezogen. Abweichend von den Einschätzungen des pU werden die Ergebnisse zu Sturzanfällen und zum Status epilepticus aufgrund von Unsicherheiten in der Validität nur ergänzend in der Nutzenbewertung abgebildet. Die Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt aus motorischen und nicht-motorischen Anfällen (alle zählbaren Anfälle) sind ergänzend im Anhang dargestellt. Epilepsiebedingte Hospitalisierungen werden aufgrund von Limitationen in der Operationalisierung nicht berücksichtigt.

Die vom pU für die Endpunktkategorie Sicherheit vorgelegten Daten zur exekutiven Funktion und zum suizidalen Verhalten werden für die Beurteilung der Effekte auf die Morbidität herangezogen.

Epileptische Anfälle

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Fenfluramin gegenüber Placebo in der Veränderung der Häufigkeit motorischer Anfälle (Hodges-Lehmann-Schätzer -18,2 [95%-KI -28,2; -8,2]) sowie im Anteil der Personen mit einer Reduktion in der Häufigkeit motorischer Anfälle um > 0 % (RR 1,23 [95%-KI 1,02; 1,47]), \geq 25 % (RR 1,49 [95%-KI 1,04; 2,13]) und \geq 50 % (RR 2,63 [95%-KI 1,23; 5,61]). Hinsichtlich des Anteils an Personen mit einer Reduktion der Anfallshäufigkeit um \geq 75 % oder um 100 % wurde kein Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen im Auftreten nicht-motorischer Anfälle.

Die Ergebnisse sind mit einem geringen Verzerrungspotential verbunden (Tabelle 7).

Klinischer Gesamteindruck

Der klinische Gesamteindruck wurde mittels CGI-I aus Sicht der Betreuenden erhoben. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Fenfluramin im Anteil der Personen mit jeglicher Verbesserung im CGI-I (RR 1,65 [95%-KI 1,18; 2,31]) und mit starker oder sehr starker Verbesserung im CGI-I (RR 6,96 [95%-KI 2,56; 18,98]).

Das Verzerrungspotential dieser Ergebnisse wird mit unklar bewertet (Tabelle 7). Die Unsicherheiten resultieren aus einem möglichen Recall bias und Imbalancen zu Baseline in der Krankheitsschwere (Anfallshäufigkeit).

Exekutive Funktion und suizidales Verhalten

Die exekutive Funktion wurde in der Studie 1601-Teil 1 je nach Alter anhand des BRIEF, BRIEF-P oder BRIEF-A erfasst. Bei hohem Verzerrungspotential wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in der exekutiven Funktion beobachtet.

Die Daten zur C-SSRS werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da der Anteil der Personen, die die C-SSRS beantworteten, zu gering war, um valide Aussagen zum suizidalen Verhalten zu ermöglichen.

4.5 Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der Studie 1601-Teil 1 anhand der Einschätzungen der Betreuungspersonen mittels QOLCE erhoben.

Für die QOLCE-Subskalen Kontrolle/Hilflosigkeit, Selbstvertrauen, Erinnerungsvermögen, Sprache, sonstige kognitive Fähigkeiten, Interaktion, Stigma und allgemeine Gesundheit lag der Anteil an Personen in der Auswertung < 70 %, sodass die Ergebnisse nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Für alle anderen Skalen einschließlich dem Wert zur Gesamtlebensqualität zeigten sich bei hohem Verzerrungspotential keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Hinsichtlich des Wertes der Gesamtlebensqualität wird angemerkt, dass unklar ist, wie mit fehlenden Subskalenwerten bei der Berechnung der Gesamtlebensqualität umgegangen wurde. Vor dem Hintergrund des hohen Anteils an fehlenden Werten bei 7 der 16 Subskalen ist von einer eingeschränkten Validität des Wertes der Gesamtlebensqualität auszugehen.

4.6 Sicherheit

Die Auswertungen zu den Endpunkten der Sicherheit von Fenfluramin beziehen sich auf UE, die ab Verabreichung der Studienmedikation bis 2 Wochen nach der letzten Dosis aufgetreten sind. Die Behandlungsdauer war mit 112 Tagen im Median zwischen den Gruppen vergleichbar. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass die berichteten UE auch Ereignisse der Grunderkrankung (z. B. Status epilepticus, Steigerung in der Anfallshäufigkeit oder -dauer, Auftreten neuer Anfallstypen) umfassen können. Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen vor, bei denen die erkrankungsbezogenen Ereignisse nicht berücksichtigt sind.

Auf aggregierter Ebene zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Auftreten von schweren UE, SUE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE zwischen Fenfluramin und Placebo. Die Inzidenz der schweren oder schwerwiegenden UE lag auf Ebene der Preferred Terms (PT) und Systemorganklassen (SOC) bei < 5 %.

Häufig berichtete UE jeglichen Schweregrades beziehen sich auf die SOC Erkrankungen des Nervensystems, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und Psychiatrische Erkrankungen. Statistisch signifikante Unterschiede in den UE jeglichen Schweregrades wurden zuungunsten von Fenfluramin für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (RR 1,63 [95%-KI 1,05; 2,53]) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (RR 2,46 [95%-KI 1,40; 4,32]) sowie den PT Verminderter Appetit (RR 2,46 [95%-KI 1,40; 4,32]) beobachtet.

Als prädefinierte UE von besonderem Interesse wurden erhöhte Prolaktinspiegel (≥ 2 -fach ULN), Hypoglykämien und suizidale Gedanken, Absichten oder Handlungen erhoben. Es sind nur bei wenigen Personen UE von besonderem Interesse aufgetreten und bei keinem der aufgetretenen Ereignisse handelte es sich um ein schweres oder schwerwiegendes Ereignis.

Das Verzerrungspotential der Ergebnisse zu den UE wird als niedrig bewertet.

Aussagen zu langfristigen Effekten auf die Sicherheit lassen sich anhand des RCT nicht ableiten. Vergleichende Daten zur Langzeitsicherheit liegen nicht vor.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung von Fenfluramin bezieht sich auf die Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem LGS als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren. Die Nutzenbewertung basiert auf der zulassungsbe gründenden Studie 1601-Teil 1. Es handelt sich bei der Studie 1601-Teil 1 um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie im Parallelgruppendesign (1:1:1) der Phase III zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von 2 Dosierungen von Fenfluramin gegenüber Placebo bei Kindern und Erwachsenen zwischen 2 und 35 Jahren mit LGS. Die Behandlungsdauer betrug einschließlich der Titrationsperiode 14 Wochen. Für die Nutzenbewertung ist der Behandlungsarm mit Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag im Vergleich zu Placebo relevant.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Fenfluramin ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden Zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 28: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie 1601-Teil 1

Studie 1601-Teil 1 ¹⁾	Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag N = 87 ²⁾		Placebo N = 87 ²⁾		Intervention vs. Kontrolle	Effekt
Mortalität						
<i>Gesamtmortalität</i>	N ³⁾	<i>Ereignisse, n (%)</i>	N ³⁾	<i>Ereignisse, n (%)</i>		
Todesfälle	87	1 (1,1)	87	0	-	n. b.
Morbidität						
<i>Häufigkeit motorischer Anfälle</i>	N ³⁾	<i>Ereignisse, n (%)</i>	N ³⁾	<i>Ereignisse, n (%)</i>	<i>RR [95%-KI]; p-Wert⁴⁾</i>	
Anteil der Personen mit einer Reduktion um > 0 %	87	69 (79,3)	87	57 (65,5)	1,23 [1,02; 1,47]; 0,0262	↑↑
Anteil der Personen mit einer Reduktion um ≥ 25 %	87	44 (50,6)	87	29 (33,3)	1,49 [1,04; 2,13]; 0,0317	↑↑
Anteil der Personen mit einer Reduktion um ≥ 50 %	87	22 (25,3)	87	8 (9,2)	2,63 [1,23; 5,61]; 0,0123	↑↑
Anteil der Personen mit einer Reduktion um ≥ 75 %	87	6 (6,9)	87	2 (2,3)	3,19 [0,66; 15,40]; 0,1479	↔
Anteil der Personen mit einer Reduktion um 100 %	87	0	87	0	-	n. b.
<i>Häufigkeit nicht-motorischer Anfälle</i>	N ⁵⁾	<i>Ereignisse, n (%)</i>	N ⁵⁾	<i>Ereignisse, n (%)</i>	<i>RR [95%-KI]; p-Wert⁴⁾</i>	
Anteil der Personen mit einer Reduktion um > 0 %	57	36 (63,2)	63	42 (66,7)	0,98 [0,76; 1,26]; 0,8639	↔
Anteil der Personen mit einer Reduktion um ≥ 25 %	57	25 (43,9)	63	33 (52,4)	0,87 [0,60; 1,26]; 0,4649	↔
Anteil der Personen mit einer Reduktion um ≥ 50 %	57	20 (35,1)	63	19 (30,2)	1,24 [0,75; 2,05]; 0,3954	↔

Studie 1601-Teil 1 ¹⁾	Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag N = 87 ²⁾				Placebo N = 87 ²⁾				Intervention vs. Kontrolle	Effekt
Anteil der Personen mit einer Reduktion um $\geq 75\%$	57	7 (12,3)			63	9 (14,3)			nicht verfügbar	n. b.
Anteil der Personen mit einer Reduktion um 100 %	57	2 (3,5)			63	2 (3,2)			1,90 [0,36; 9,88]; 0,4476	\leftrightarrow
<i>Klinischer Gesamteindruck (CGI-I gemäß Betreuende)</i>	N ³⁾	<i>Ereignisse, n (%)</i>			N ³⁾	<i>Ereignisse, n (%)</i>			<i>RR [95%-KI]; p-Wert⁶⁾</i>	
Anteil der Personen mit jeglicher Verbesserung	80	49 (61,3)			81	30 (37,0)			1,65 [1,18; 2,31]; 0,0032	\uparrow
Anteil der Personen mit starker oder sehr starker Verbesserung	80	27 (33,8)			81	4 (4,9)			6,96 [2,56; 18,98]; 0,0001	\uparrow
<i>Exekutive Funktion</i>	<i>Baseline</i>		<i>Studienende</i>		<i>Baseline</i>		<i>Studienende</i>		<i>Hodges-Lehmann-Schätzer [95%-KI]; p-Wert⁷⁾</i>	
	N ³⁾	<i>Median (min; max)</i>	N ³⁾	<i>Median (min; max)</i>	N ³⁾	<i>Median (min; max)</i>	N ³⁾	<i>Median (min; max)</i>		
<i>BRIEF⁸⁾ (6 bis 18 Jahre)</i>	N = 57 ⁹⁾				N = 55 ⁹⁾					
Verhaltensregulations-Index	47	55,0 (28,0; 81,0)	47	51,0 (28,0; 81,0)	46	51,5 (28,0; 80,0)	46	53,0 (28,0; 78,0)	-3,5 [-9,0; 2,0]; 0,2506	\leftrightarrow
Metakognitions-Index	45	100,0 (44,0; 128,0)	45	98,0 (44,0; 130,0)	46	97,5 (44,0; 126,0)	46	93,5 (44,0; 131,0)	-3,5 [-9,0; 2,0]; 0,2506	\leftrightarrow
Exekutiver Gesamtwert	45	157,0 (72,0; 205,0)	45	151,0 (72,0; 211,0)	46	145,0 (72,0; 200,0)	46	145,0 (72,0; 209,0)	-3,5 [-12,0; 5,0]; 0,5399	\leftrightarrow
<i>BRIEF-P⁸⁾ (2 bis 5 Jahre)</i>	N = 11 ⁹⁾				N = 9 ⁹⁾					
Inhibitorische Selbstkontrolle-Index	10	45,0 (31,0; 69,0)	10	43,5 (26,0; 72,0)	8	51,0 (26,0; 73,0)	8	46,5 (29,0; 61,0)	-2,5 [-10,0; 5,0]; 0,6613	\leftrightarrow
Flexibilitäts-Index	10	31,5 (22,0; 53,0)	10	26,0 (20,0; 55,0)	8	32,5 (20,0; 52,0)	8	30,5 (20,0; 50,0)	-2,5 [-8,0; 3,0]; 0,6608	\leftrightarrow

Studie 1601-Teil 1 ¹⁾	Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag N = 87 ²⁾				Placebo N = 87 ²⁾				Intervention vs. Kontrolle	Effekt
Metakognitive Entwicklungs-Index	10	57,0 (30,0; 78,0)	10	57,5 (27,0; 80,0)	7	59,0 (34,0; 72,0)	7	62,0 (29,0; 76,0)	1,0 [-11,0; 13,0]; 0,7729	↔
Exekutiver Gesamtwert	10	117,5 (73,0; 175,0)	10	115,5 (63,0; 179,0)	7	121,0 (72,0; 162,0)	7	125,0 (70,0; 164,0)	5,5 [-21,0; 32,0]; 0,3671	↔
<i>BRIEF-A⁸⁾ (19 bis 35 Jahre)</i>	<i>N = 20⁹⁾</i>				<i>N = 25⁹⁾</i>					
Verhaltensregulations-Index	16	59,0 (32,0; 82,0)	16	52,0 (30,0; 89,0)	23	55,0 (30,0; 86,0)	23	60,0 (30,0; 82,0)	-4,0 [-9,0; 1,0]; 0,1303	↔
Metakognitions-Index	16	94,5 (40,0; 118,0)	16	95,0 (40,0; 120,0)	23	78,0 (40,0; 119,0)	23	85,0 (40,0; 119,0)	-10,5 [-23,0; 2,0]; 0,1241	↔
Exekutiver Gesamtwert	16	148,5 (75,0; 196,0)	16	147,5 (70,0; 209,0)	23	136,0 (70,0; 205,0)	23	147,0 (71,0; 201,0)	-15,0 [-31,0; 1,0]; 0,0711	↔
Lebensqualität										
QOLCE -Subskalen/Gesamtwert ¹⁰⁾	<i>N³⁾</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>		<i>N³⁾</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>				<i>RR [95%-KI]; p-Wert⁶⁾</i>	
Anteil der Personen mit einer Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite										↔
Körperliche Einschränkungen	75	8 (10,7)		78	10 (12,8)				0,85 [0,36; 2,03]; 0,7178	
Energie/Fatigue	71	13 (18,3)		77	9 (11,7)				nicht berechenbar ¹¹⁾	n. b.
Depression	66	6 (9,1)		68	6 (8,8)				nicht berechenbar ¹¹⁾	n. b.
Angst	65	15 (23,1)		66	12 (18,2)				nicht berechenbar ¹¹⁾	n. b.
Aufmerksamkeit	64	19 (29,7)		65	15 (23,1)				1,02 [0,59; 1,76]; 0,9431	↔
Soziale Aktivitäten	78	22 (28,2)		79	22 (27,8)				1,02 [0,62; 1,66]; 0,9512	↔
Verhalten	68	9 (13,2)		70	10 (14,3)				nicht berechenbar ¹¹⁾	n. b.
Allgemeine Gesundheit (1 Item)	78	25 (32,1)		80	25 (31,3)				0,94 [0,61; 1,46]; 0,7955	↔
Lebensqualität (1 Item)	77	33 (42,9)		80	23 (28,8)				1,40 [0,92; 2,12]; 0,1135	↔
Gesamtlebensqualität ¹²⁾	79	16 (20,3)		80	10 (12,5)				nicht berechenbar ¹¹⁾	n. b.

Studie 1601-Teil 1 ¹⁾	Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag N = 87 ²⁾		Placebo N = 87 ²⁾		Intervention vs. Kontrolle	Effekt
Sicherheit						
UE ¹³⁾	N ³⁾	Personen mit Ereignis, n (%)	N ³⁾	Personen mit Ereignis, n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ⁶⁾	
Schwere UE ¹⁴⁾	87	3 (3,4)	87	1 (1,1)	3,15 [0,34; 29,04]; 0,3114	↔
SUE	87	10 (11,5)	87	4 (4,6)	2,59 [0,86; 7,81]; 0,0911	↔
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	87	6 (6,9)	87	0	-	n. b.

¹⁾ Finaler Datenschnitt

²⁾ Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten: entspricht im vorliegenden Fall der mITT- und Sicherheitspopulation.

³⁾ Anzahl der Personen in der Auswertung

⁴⁾ Logistisches Regressionsmodell, adjustiert für Behandlungsgruppe (Placebo, 0,2 mg/kg/Tag, 0,7 mg/kg/Tag) und Gewichtsstrata (< 37,5 kg, ≥ 37,5 kg) und Baselinewert.

⁵⁾ Anzahl der Personen in der Auswertung entspricht Anzahl der Personen mit nicht-motorischen Anfällen zu Baseline.

⁶⁾ Logistisches Regressionsmodell, adjustiert für Behandlungsgruppe (Placebo, 0,2 mg/kg/Tag, 0,7 mg/kg/Tag) und Gewichtsstrata (< 37,5 kg, ≥ 37,5 kg).

⁷⁾ p-Wert basierend auf Wilcoxon-Rangsummentest.

⁸⁾ Höhere Werte bedeuten eine schlechtere Funktion.

⁹⁾ Sicherheitspopulation in der entsprechenden Altersklasse

¹⁰⁾ Die Subskalen Kontrolle/Hilflosigkeit, Selbstvertrauen, Erinnerungsvermögen, Sprache, sonstige kognitive Fähigkeiten, Interaktion und Stigma sind aufgrund des geringen Anteils der randomisierten Patientinnen und Patienten in der Auswertung (< 70 %) nicht dargestellt.

¹¹⁾ Nicht berechenbar, da das Modell nicht konvergiert.

¹²⁾ Definiert als Durchschnitt aller 16 Subskalen. Es liegen keine Angaben vor, wie mit fehlenden Subskalenwerten bei der Bildung des Wertes der Gesamtlebensqualität umgegangen wurde. Es ist von einer eingeschränkten Validität des Wertes der Gesamtlebensqualität aufgrund fehlender Subskalenwerte auszugehen.

¹³⁾ Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind im Ergebniskapitel 3.5 Sicherheit dargestellt.

¹⁴⁾ Es wurden folgende Kriterien zur Schweregradeinteilung der UE verwendet:

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

Abkürzungen: BRIEF: Behavior Rating Inventory of Executive Function; BRIEF-A: Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult; BRIEF-P: Behavior Rating Inventory of Executive Function – Preschool; CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement; KI: Konfidenzintervall; max: Maximum; min: Minimum; n. b.: nicht beurteilbar; QOLCE: Quality of Life in Childhood Epilepsy; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis

Referenzen

1. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Status epilepticus im Erwachsenenalter; S2k-Leitlinie, Langfassung, Version 1.2 [online]. AWMF-Registernummer 030-070. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2022. [Zugriff: 25.04.2023]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-002>.
2. **Epilepsy Foundation.** Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. JAMA 1993;270(7):854-859.
3. **European Medicines Agency (EMA).** Fenfluramine: European public assessment report EMEA/H/C/003933/II/0012 [online]. 15.12.2022. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 13.02.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/fintepla-h-c-3933-ii-0012-epar-assessment-report_en.pdf.
4. **Nixon A, Doll H, Kerr C, Burge R, Naegeli AN.** Interpreting change from patient reported outcome (PRO) endpoints: patient global ratings of concept versus patient global ratings of change, a case study among osteoporosis patients. Health Qual Life Outcomes 2016;14:25.
5. **Norman GR, Stratford P, Regehr G.** Methodological problems in the retrospective computation of responsiveness to change: the lesson of Cronbach. J Clin Epidemiol 1997;50(8):869-879.
6. **Roth RM, Isquith PK, Gioia GA, Carrillo A, Greene J, Madden Trujillo S, et al.** Enhanced interpretation of the Behavior Rating Inventory of Executive Function–Adult Version (BRIEF-A) [Poster] [online]. Lutz (USA): PAR; 2005. [Zugriff: 23.03.2023]. URL: [https://www.parinc.com/Portals/0/Webuploads/samplerpts/PAR_BRIEF-A%20NAN%20Poster%20\(2\).pdf](https://www.parinc.com/Portals/0/Webuploads/samplerpts/PAR_BRIEF-A%20NAN%20Poster%20(2).pdf)
7. **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):1515-1523.
8. **Zogenix.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 B: Fenfluramin (Fintepla), Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom bei Patienten ab 2 Jahren als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 15.02.2023.
9. **Zogenix.** Fintepla 2,2 mg/ml Lösung zum Einnehmen [online]. 01.2023. Berlin. [Zugriff: 13.02.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. **Zogenix International.** 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 (study ZX008-1601); clinical study report [unveröffentlicht]. 2021.

Anhang

Alle zählbaren Anfälle (motorische und nicht-motorische Anfälle)

Tabelle 29: Veränderung der Häufigkeit aller zählbaren Anfälle; Studie 1601-Teil 1

Studie 1601-Teil 1 ¹⁾ Häufigkeit aller zählbaren Anfälle	Fenfluramin N = 87 ²⁾	Placebo N = 87 ²⁾
Baselineperiode ³⁾ Median (min; max)	152,0 (10,0; 5672,0)	120,0 (14,0; 1761,0)
Titration- und Erhaltungsperiode ³⁾ Median (min; max)	123,7 (3,1; 8363,2)	109,5 (8,2; 1683,8)
% Veränderung zu Baseline ³⁾ Median (min; max)	-21,7 (-91,9; 224,9)	-9,4 (-85,4; 497,8)
Hodges-Lehmann-Schätzer [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	-10,8 [-22,3; 0,62]; 0,0633	
% Veränderung von Baseline auf der Rangskala LS Mean (SE) ^{5,6)}	125,0 (8,1)	145,4 (8,1)
LS-Mean-Differenz [95%-KI] auf der Rangskala; p-Wert ⁶⁾	-20,3 [-43,0; 2,4]; 0,0790	

¹⁾ Finaler Datenschnitt.

²⁾ mITT-Population.

³⁾ Häufigkeit der Anfälle normiert auf 28 Tage auf der Originalskala.

⁴⁾ p-Wert für den Vergleich der prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit basierend auf Wilcoxon-Rangsummentest.

⁵⁾ Mittelwert gemäß der Schätzung der kleinsten Quadrate auf der Rangskala.

⁶⁾ Nicht-parametrische ANCOVA mit Behandlungsgruppe (Placebo, 0,2 mg/kg/Tag, 0,7 mg/kg/Tag) und Gewichtsstrata (< 37,5 kg, ≥ 37,5 kg) als unabhängige Variablen, Rang der Anfallshäufigkeit zu Baseline als Kovariate und Rang der prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit in der Titration- und Erhaltungsperiode als abhängige Variable.

Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of covariance; KI: Konfidenzintervall; LS: least squares; mITT: modified Intention-to-Treat; SE: Standardfehler.

Sensitivitätsanalysen (analog zu Sturzanfällen) bestätigen die Ergebnisse der primären Analyse.

Tabelle 30: Responderanalysen zur Reduktion der Häufigkeit aller zählbaren Anfälle um > 0 %, ≥ 25 %, ≥ 50 %, ≥ 75 % und 100 %; Studie 1601-Teil 1

Studie 1601-Teil 1 ¹⁾ Häufigkeit zählbarer Anfälle	Fenfluramin N = 87 ²⁾	Placebo N = 87 ²⁾	Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ³⁾
Anteil der Personen mit einer Verbesserung in der Häufigkeit zählbarer Anfälle, n (%)			
Reduktion um > 0 %	62 (71,3)	55 (63,2)	1,14 [0,93; 1,40]; 0,2002
Reduktion um ≥ 25 %	40 (46,0)	31 (35,6)	1,32 [0,92; 1,90]; 0,1289
Reduktion um ≥ 50 %	18 (20,7)	10 (11,5)	1,81 [0,89; 3,69]; 0,1037
Reduktion um ≥ 75 %	4 (4,6)	3 (3,4)	1,50 [0,35; 6,48]; 0,5857
Reduktion um 100 %	0	0	n. b.

¹⁾ Finaler Datenschnitt

²⁾ mITT-Population

³⁾ Logistisches Regressionsmodell, adjustiert für Behandlungsgruppe (Placebo, 0,2 mg/kg/Tag, 0,7 mg/kg/Tag) und Gewichtsstrata (< 37,5 kg, ≥ 37,5 kg) und Baselinewert.

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