

Medicinrådets vurdering vedrørende fenfluramin til behandling af Dravet syndrom



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	23. februar 2022
Dokumentnummer	135654
Versionsnummer	1.0



Indholdsfortegnelse

1.	Medicinrådets konklusion.....	4
2.	Begreber og forkortelser.....	6
3.	Introduktion	7
3.1	Dravet syndrom	7
3.2	Fenfluramin.....	8
3.3	Nuværende behandling	9
4.	Metode.....	11
5.	Resultater	11
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	11
5.1.1	Litteratur	11
5.1.2	Databehandling og analyse.....	16
5.1.3	Evidensens kvalitet	17
5.1.4	Effektestimater og kategorier	17
5.1.5	Fagudvalgets konklusion.....	26
5.2	Klinisk spørgsmål 2.....	27
5.2.1	Litteratur	27
5.2.2	Databehandling og analyse.....	31
5.2.3	Evidensens kvalitet	31
5.2.4	Effektestimater og kategorier	32
5.2.5	Fagudvalgets konklusion.....	44
6.	Andre overvejelser	44
6.1	Data for voksne patienter	44
6.2	Data for stiripentol-naive patienter	45
6.3	Data for patienter, som er i samtidig behandling med både clobazam og valproat.....	46
6.4	Risikoen for hypertension i lungekredsløbet samt hjerteklapsygdom	47
6.5	Påvirkning af patientens vægt ved samtidig behandling med ketogen diæt og/eller topiramat eller zonisamid og fenfluramin	48
6.6	Overlevelsedata ved behandling med fenfluramin	48
6.7	Overvejelser vedr. behandlingsvarighed og eventuel dosisjustering før potentiel seponering af lægemidlet.....	49
7.	Relation til behandlingsvejledning.....	50
8.	Referencer	50



9.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	52
10.	Versionslog	54
11.	Bilag.....	55
	Bilag 1: Cochrane – risiko for bias	55
	Bilag 2: GRADE.....	58

© Medicinrådet, 2022
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 24. februar 2022



1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet har vurderet fenfluramin som tillægsbehandling til to grupper af patienter med Dravet syndrom, der får standardbehandling med clobazam og/eller valproat:

- Medicinrådet vurderer, at patienter, der får fenfluramin som tillægsbehandling, ikke ser ud til at have dårligere effekt eller sikkerhed end patienter, der får stiripentol som tillægsbehandling. Den samlede værdi af fenfluramin sammenlignet med stiripentol, begge som tillægsbehandlinger, kan dog ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder. Det skyldes, at ansøger har indsendt data for to studier, som er så forskellige, at det ikke er muligt at foretage en sammenlignende analyse af data for lægemidlernes effekt eller sikkerhed.
- Medicinrådet vurderer, at patienter, der bliver behandlet med clobazam og/eller valproat samt stiripentol og derudover får tillægsbehandling med fenfluramin, oplever færre epileptiske anfald og dermed opnår en bedre effekt end patienter, der ikke får tillægsbehandling med fenfluramin. Efter Medicinrådets metoder har behandlingen derfor en moderat merværdi i den undersøgte population.



MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (fx på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET) I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



2. Begreber og forkortelser

ASM:	Antiepileptisk lægemiddel (<i>anti-seizure medication</i>)
CI:	Konfidensinterval
CSF:	Anfaldsfrekvens (<i>convulsive seizure frequency</i>)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
Gns:	Gennemsnit
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IA:	Ikke angivet
ITT:	<i>Intention to treat</i>
mITT:	<i>Modified intention to treat</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SD:	Standardafvigelse
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
SMEI:	<i>Severe myoclonic epilepsy in infancy</i>
SUDEP:	<i>Sudden unexpected death in epilepsy</i>



3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af fenfluramin til Dravet syndrom er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Zogenix. Medicinrådet modtog ansøgningen den 9. december 2021.

De kliniske spørgsmål er:

1. Hvilken værdi har fenfluramin sammenlignet med stiripentol for patienter med Dravet syndrom i alderen 2 år og op, som er i en behandlingskombination, der ikke omfatter stiripentol?
2. Hvilken værdi har fenfluramin sammenlignet med placebo for patienter med Dravet syndrom i alderen 2 år og op, som er i en behandlingskombination, der omfatter stiripentol?

3.1 Dravet syndrom

Dravet syndrom er en sjælden, alvorlig epilepsiform, der typisk debuterer inden for det første leveår. Oftest skyldes tilstanden en genmutation i et natriumkanal-gen (*SCN1A*), men hos omkring 10 % af tilfældene er det ikke muligt at finde frem til en genetisk årsag.

Ved debut er anfaldene ofte fremprovokeret af temperaturstigninger og kan både begynde i en afgrænset del af hjernen (fokale anfald) eller i begge hjernehalvdele (generaliserede anfald) [1–3]. Dravet syndrom er karakteriseret ved hyppige, ofte daglige anfald. Anfaldstyperne kan være meget forskellige, men en stor del af anfaldene vil være konvulsive, som enten viser sig ved: *i*) trækninger og rykninger (kloniske anfald), som enten udspringer fra en afgrænset del af hjernen eller fra begge hjernehalvdele, og *ii*) en stivhed i kroppen (toniske anfald) og trækninger og rykninger (klonisk fase), også kaldet tonisk-kloniske anfald. Disse anfaldstyper defineres her samlet som konvulsive anfald og kan opstå i mange kombinationer. Anfaldene kan være langvarige (over fem minutter) med behov for anvendelse af anfaldsbrydende medicin. Hyppigheden af anfald er størst hos børn under 5 år og aftager med alderen. Med nuværende behandling ses der hos 0-18-årige typisk 20-50 epileptiske anfald månedligt, mens voksne patienter oftest oplever korte, natlige anfald med et spænd i hyppighed fra flere anfald dagligt til månedlige anfald. For alle aldersgrupper ses der dermed stor individuel variation i anfaldshyppigheden.

Dravet syndrom er forbundet med væsentlig overdødelighed bl.a. grundet risikoen for pludselig uventet død (*Sudden Unexpected Death in Epilepsy* (SUDEP)), ulykker ifm. anfald og status epilepticus, som er en potentielt livstruende tilstand med vedvarende anfald [1,2,4]. De fleste dødsfald sker før 10 års-alderen. I et kohortestudie af 100 patienter med Dravet syndrom blev der rapporteret en 15 % risiko for død inden for 10 år efter diagnose [5]. Patienter har oftest forskellige ledsagetilstande, bl.a. forringet finmotorik, autismlignende adfærd, indlæringsvanskeligheder, sprogforstyrrelser samt



mental retardering i varierende grad. Barnet og dets familie har et væsentligt støttebehov, og kun et fåtal af voksne patienter kan klare sig uafhængigt af andre [4].

Det anslås, at der i Danmark er ca. 45.000-55.000 patienter med epilepsi på tværs af alle epilepsiformer. Patienter med Dravet syndrom udgør en lille del af denne patientpopulation. Fagudvalget vurderer, at der i Danmark er ca. 50 børn og unge samt 30-40 voksne diagnosticeret med Dravet syndrom. Disse patienter behandles overvejende på Epilepsihospitalet Filadelfia. Et dansk epidemiologisk studie fra 2015 estimerede, at den årlige forekomst af Dravet syndrom er 1 ud af 22.000 nyfødte, hvilket svarer til, at der årligt bliver født 2-3 børn med Dravet syndrom i Danmark [3].

3.2 Fenfluramin

Fenfluramin er indiceret til behandling af krampeanfald forbundet med Dravet syndrom som tillægsterapi til andre antiepileptiske lægemidler hos patienter i alderen 2 år og op.

Lægemidlet administreres peroralt to gange dagligt. Døgndosis er ved opstart af behandling 0,2 mg/kg og kan justeres i ugentlige intervaller.

Fenfluramin er et serotoninfrigivende stof, som virker ved at stimulere serotoninreceptorer i hjernen. Det vurderes, at denne mekanisme bidrager til, at fenfluramin nedsætter hyppigheden af anfald. Den præcise virkningsmekanisme for fenfluramin ved Dravet syndrom kendes dog ikke.

Fenfluramin er substrat for en række CYP450-enzym, og koncentrationen af fenfluramin kan derfor påvirkes, hvis virkningen af disse enzymer hæmmes (inhiberes) eller øges (induceres). Lægemidlet stiripentol, som også anvendes til behandling af Dravet syndrom, hæmmer CYP450-enzym, og samtidig behandling med stiripentol hæmmer omsætningen af fenfluramin. Særligt hvis stiripentol gives som kombinationsbehandling med valproat og clobazam, kan det medføre en stigning i koncentrationen af fenfluramin hos patienten. Behandlingen med fenfluramin skal derfor tilpasses, afhængigt af om patienten modtager samtidig behandling med stiripentol. For patienter, som *ikke* er i samtidig behandling med stiripentol, er den maksimale døgndosis 0,7 mg/kg og højeste døgndosis 26 mg (fordelt på to daglige doseringer). For patienter i samtidig behandling med stiripentol er den maksimale døgndosis 0,4 mg/kg og højeste døgndosis 17 mg (fordelt på to daglige doseringer).

Fenfluramin fik i januar 2014 *orphan drug designation* status hos EMA, hvilket bl.a. reducerer kravene til antallet af deltagere i de kliniske forsøg. Fenfluramin har tidligere været markedsført som et anoreksikum, men blev i 1997 taget af markedet grundet mistanke om øget risiko for forhøjet blodtryk i lungekredsløbet samt hjerteklapsygdom. De anvendte doser ved overvægt var 60-120 mg/dag. EMA godkendte i december 2020 fenfluramin til behandling af Dravet syndrom. EMAs produktresumé for fenfluramin til behandling af Dravet syndrom angiver aorta- eller mitralklapsygdom samt pulmonal arteriel hypertension (forhøjet blodtryk i lungekredsløbet) som kontraindikationer, og det er påkrævet at overvåge hjertefunktionen ved hjælp af ekkokardiografi før og under behandlingen [6].



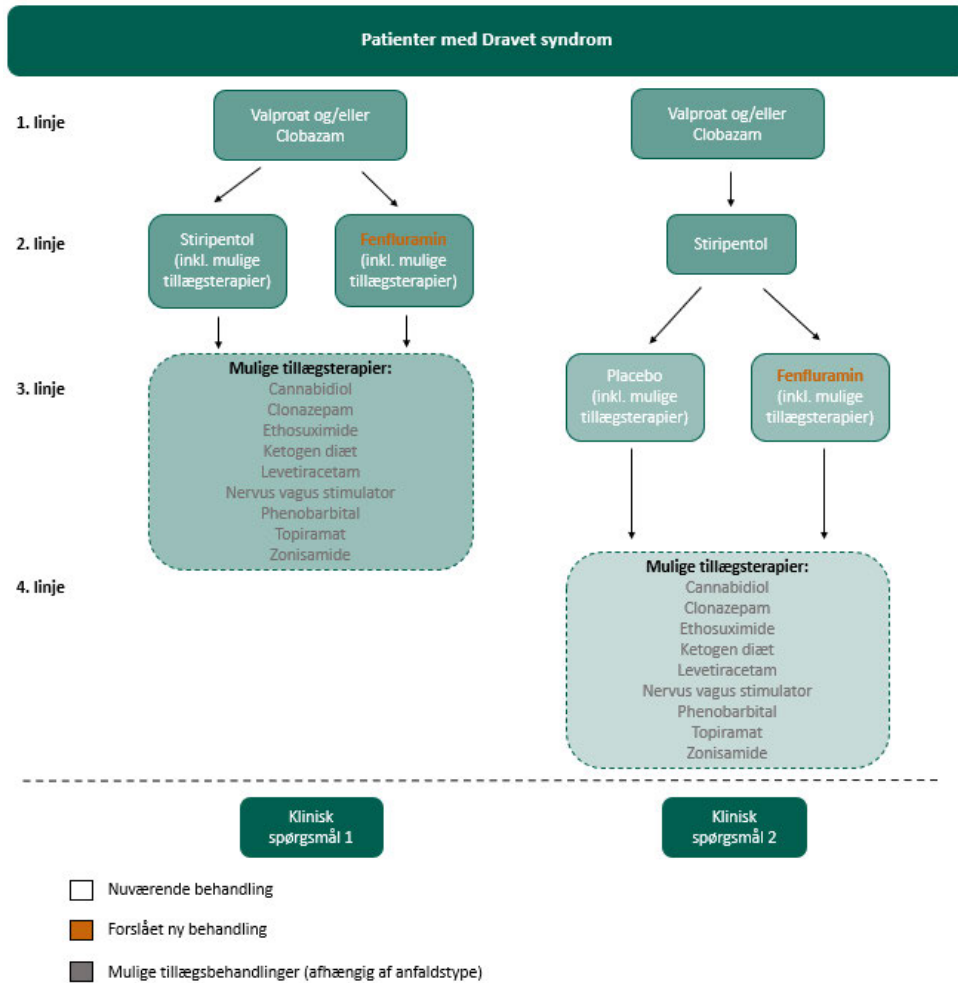
3.3 Nuværende behandling

Behandlingsmålet er at reducere antallet af anfald og ideelt set at opnå anfaldsfrihed. Sidstnævnte er dog stort set aldrig muligt med nuværende behandlingsmuligheder, og tilstanden er med nuværende behandling behandlingsresistent. I tillæg til den farmakologiske antiepileptiske behandling kan ketogen diæt forsøges ved Dravet syndrom. Herudover behandles ledsagetilstande, såsom autismlignende adfærd og forringet fin- og grovmotorik, både med og uden lægemidler.

Den antiepileptiske behandling består oftest af valproat og/eller clobazam evt. med tillæg af stiripentol eller endnu en tillægsterapi såsom cannabidiol eller topiramet. Præparaterne er forbundet med bivirkninger såsom hovedpine, sedation, svimmelhed, gastrointestinale gener m.fl. samt sjældnere bivirkninger såsom alvorlige hudreaktioner og leversvigt. Antiepileptisk behandling af Dravet syndrom er i udgangspunktet livslang, men kan stoppes, hvis der ikke opnås effekt eller efter ønske fra patient og/eller pårørende.

Hvis der opstår længerevarende anfald, som kræver anfaldsbrydende medicin, såkaldt *rescue medication*, kan der behandles med benzodiazepiner.

Figur 3-1 illustrerer fagudvalgets vurdering af fenfluramins mulige indplaceringer i den nuværende behandlingstilgang og skitserer, hvordan de kliniske spørgsmål adresserer hver af de mulige indplaceringer.



Figur 3-1. Mulig indplacering af fenfluramin i behandlingsrækkefølgen for patienter med Dravet syndrom. Valproat og/eller clobazam er 1. linjebehandling. Herefter kan enten stiripentol eller fenfluramin anvendes som tillægsterapi i 2. linje, efterfulgt af en række øvrige mulige tillægsterapier i 3. linje. Hvis stiripentol anvendes som tillægsterapi i 2. linje, kan fenfluramin anvendes som tillægsterapi i 3. linje efterfulgt af en række øvrige mulige tillægsterapier i 4. linje.

Fagudvalget vurderer, at ca. 55 ud af de ca. 85 patienter med Dravet syndrom i Danmark oplever utilstrækkeligt respons eller uacceptable bivirkninger med eksisterende behandling (clobazam, valproat og eventuelt stiripentol). Disse patienter vurderes derfor at have behov for supplerende behandling og vil således være kandidater til behandling med fenfluramin. Fagudvalget vurderer derudover, at op imod 90 % af patienter med Dravet syndrom har afprøvet behandling med stiripentol, og at mindst halvdelen af patienterne samtidig modtager behandling med stiripentol.



4. Metode

Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende fenfluramin til behandling af Dravet syndrom beskriver sammen med *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinrådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

5. Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Det kliniske spørgsmål er:

Hvilken værdi har fenfluramin sammenlignet med stiripentol for patienter med Dravet syndrom i alderen 2 år og op, som er i en behandlingskombination, der ikke omfatter stiripentol?

5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen og har udvalgt to fuldtekstartikler fra to kliniske studier, der stemmer overens med in- og eksklusionskriterierne fra Medicinrådets protokol. Artiklerne omhandler ét klinisk studie for fenfluramin (Study 1) [7] og ét klinisk studie for stiripentol (STICLO-France) [8]. Ansøger har derudover anvendt *data on file* fra Study 1 til besvarelsen af det kliniske spørgsmål, da data for effektmålene gennemsnitlig procentuel ændring i antallet af konvulsive anfald samt alvorlige uønskede hændelser ikke er rapporteret i den publicerede artikel [7]. Desuden indgår EMAs EPAR og produktresuméer for fenfluramin [6,9] og stiripentol [10,11].

Tabel 5-1. Oversigt over studier

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population	Intervention vs. komparator
Lagae L et al. 2019 [7] samt <i>data on file</i>	Study 1 (1501 og 1502)	NCT02682927 og NCT02826863	Børn og unge med Dravet syndrom, der ikke modtog samtidig behandling med stiripentol	Fenfluramin 0,7 mg/kg/dag vs. placebo



Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population	Intervention vs. komparator
Chiron C et al. 2000 [8]	STICLO-France	Studiet er ikke registeret på clinicaltrials.gov	Patienter med Dravet syndrom*	Stiripentol 50 - 100 mg/kg/dag vs. placebo

*I studiet af Chiron et al. [8] blev inkluderet patienter med *severe myoclonic epilepsy in infancy* (SMEI), hvilket er en ældre betegnelse for Dravet syndrom.

Study 1

Study 1 omfatter to identiske randomiserede, multinationale, dobbeltblindede placebo-kontrollerede fase 3 studier (studie 1501 og 1502), der havde til formål at undersøge effekt og sikkerhed af to doser af fenfluramin sammenlignet med placebo blandt børn og unge med Dravet syndrom. Grundet ufuldstændig inklusion af patientdeltagere i studie 1501 (NCT02682927) og studie 1502 (NCT02826863) blev datasættene kombineret, før blændingen af resultaterne blev løftet.

Studiet bestod af en 6-ugers baseline periode efterfulgt af en 2-ugers titreringsperiode. Herefter fulgte en 12-ugers vedligeholdelsesperiode, og studiet forløb dermed samlet over 14 uger. Ved screeningsbesøget blev patienter randomiseret 2:2:1:1 til behandling med 0,2 mg/kg fenfluramin; 0,7 mg/kg fenfluramin eller til én af to placeboarme. I løbet af den 6-ugers lange baselineperiode blev den initiale egnethed fra screeningsbesøget fastslået, hvorefter patienternes baseline anfaldsaktivitet blev vurderet i løbet af en observationsperiode. Patientens daglige anfaldsaktivitet blev registreret og skrevet ind i en elektronisk dagbog.

Efter baselineperioden blev patienterne randomiseret 1:1:1 til 0,2 mg/kg fenfluramin; 0,7 mg/kg fenfluramin eller placebo. Herefter blev alle patienter i løbet af en 2-ugers periode optitreret til deres randomiserede dosis (0,2 mg/kg/dag på dag 1-4, 0,4 mg/kg/dag på dag 5-8 og til sidst 0,7 mg/kg/dag). Patienter fortsatte behandling i en 12-ugers vedligeholdelsesbehandling, efterfulgt af enten en 2-ugers nedtrappings-/overgangsperiode eller overgik til et *open label extension* (OLE) studie (Study 1503). I alt blev 119 patienter inkluderet i studiet, og 110 patienter gennemførte studiet (34 i fenfluramin 0,7 mg/kg-, 39 i fenfluramin 0,2 mg/kg- og 37 i placebo-armen). ITT-populationen bestod af alle patienter, der blev randomiseret til behandling, mens den modificerede ITT-population (mITT) bestod af alle patienter, der modtog mindst en dosis fenfluramin eller placebo og havde mindst en uge rapporteret i den elektroniske dagbog.

Inklusionskriterierne omfattede patienter med Dravet syndrom i alderen 2-18 år, hvor behandling med antiepileptiske lægemidler (*anti-seizure medication*; ASM) ikke havde tilfredsstillende effekt på forekomsten af konvulsive anfald. Patienter skulle bl.a. have mindst 4 konvulsive anfald pr. 4-ugers periode i 12 uger forud for studiestart. Patienter, der modtog samtidig behandling med stiripentol, blev ekskluderet. Derudover blev patienter med bl.a. pulmonal hypertension, kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom samt myokardieinfarkt ekskluderet.



Studiets primære endemål var gennemsnitlig ændring i frekvensen af konvulsive anfald (*convulsive seizure frequency*; CSF) pr. 28 dage, og et sekundært endemål var bl.a. andel af patienter, der opnåede mindst 50 % reduktion i antallet af konvulsive anfald. Øvrige endemål inkluderede brug af anfaldsbrydende medicin og livskvalitet. Endemål forbundet med klinisk effekt blev opgjort efter 14 uger, mens sikkerhed blev opgjort efter et opfølgende besøg, som blev afholdt 3-6 måneder efter den sidste modtagne dosis af behandlingen.

Statistiske analyser af det primære endemål samt alle vigtige sekundære endemål blev udført i mITT-populationen, mens sikkerhed blev analyseret blandt alle patienter, der modtog mindst én dosis fenfluramin eller placebo. Manglende data blev ikke imputeret.

STICLO-France

STICLO-France er et randomiseret, placebo-kontrolleret, dobbelt-blindet studie, der undersøgte effekten af stiripentol blandt patienter med SMEI, som er en ældre betegnelse for Dravet syndrom.

Efter en måneds baselineperiode blev patienter randomiseret til enten stiripentol (n = 22) eller placebo (n = 20) som tillægsterapi til clobazam og valproat. Patienterne blev vurderet hver måned i den 2-måneders dobbelt-blindede periode samt i løbet af den efterfølgende ublindede periode på mindst en måneds varighed.

Den maksimale dosis valproat var 30 mg/kg pr. dag og 0,5 mg/kg pr. dag for clobazam. Dosis af stiripentol kunne øges fra 50 til 100 mg/kg pr. dag, og komedicineringen kunne ændres, hvis patienten fortsatte med at opleve anfald. I den dobbeltblindede periode var den daglige gennemsnitlige dosis af stiripentol 49,3 mg/kg pr. dag (95 % CI: 47,4; 51,2).

Én patient i stiripentol-armen overholdt ikke studieprotokollen og blev udelukket fra undersøgelsen. I løbet af den dobbeltblindede periode blev fem patienter seponeret (én i stiripentol-armen og fire i placebo-armen), hvilket resulterede i, at i alt 36 patienter fuldførte forsøget (20 i stiripentol-armen og 16 i placebo-armen).

Inklusionskriterierne var patienter i alderen 3 år og opefter med SMEI, der oplevede mindst 4 kloniske (eller tonisk-kloniske), generaliserede anfald pr. måned. Alle patienter skulle være i samtidig behandling med clobazam og valproat. Patienter, der modtog andre lægemidler, undtagen progabid, blev ekskluderet.

Studiets primære endemål var procentdelen af respondere på stiripentol og på placebo, defineret som patienter, der havde opnået mindst 50 % reduktion i hyppigheden af kloniske (eller tonisk-kloniske) anfald i den anden måned af den dobbeltblindede periode sammenlignet med baseline. Patienter, der fik status epilepticus i den dobbeltblindede periode, blev betragtet som ikke-responderende. Sekundære endemål inkluderede antallet af kloniske (eller tonisk-kloniske) anfald i den anden måned af den dobbeltblindede periode (normaliseret til 30 dage) og den procentuelle ændring fra baseline. Alle endemål blev analyseret i ITT-populationen. I publikationen er det ikke angivet, hvorledes manglende data blev håndteret.



Open-label extension (OLE) studier

For fenfluramin er effekt vurderet i et OLE-studie (Study 1503), der havde til formål at undersøge sikkerheden ved langsigtet behandling med fenfluramin. Der er ikke identificeret peer-reviewede publicerede resultater fra OLE-studiet, men ansøger har indsendt data baseret på interim analyser fra studiet. Data fra OLE-studiet inddrages under afsnittet 'Andre overvejelser' med henblik på at belyse den vedvarende effekt af fenfluramin udover opfølgningstiden i de randomiserede studier.

Baselinekarakteristika for de behandlingsarme, som er relevante i denne vurderingsrapport, er vist i Tabel 5-2.

Tabel 5-2. Baselinekarakteristika for Study 1 og STICLO-France

	Study 1		STICLO-France	
	Fenfluramin 0,7 mg/kg/dag (n = 40)	Placebo (n = 40)	Stiripentol (n = 21)	Placebo (n = 20)
Alder, år				
Gns. (SD)	8,8 (4,4)	9,2 (5,1)	9,4 (3–16,7) ^a	9,3 (3,2–20,7) ^a
Range	2–18	2–18	IA	IA
Patienter yngre end 6 år	11 (28)	11 (28)	IA	IA
Mænd	21 (52)	21 (52)	6	11
Etnicitet				
Kaukasisk	34 (85)	31 (78)	IA	IA
Asiatisk	1 (3)	4 (10)	IA	IA
Andre eller ikke rapporteret	5 (12)	5 (12)	IA	IA
Kropsvægt (kg), gns. (SD)	31,8 (13,5)	31,7 (16,2)	32 (14–60) ^a	31 (15–70) ^a
BMI (kg/m ²), gns. (SD)	18,5 (3,5)	18,0 (3,8)	IA	IA
SCN1A-mutationer	33 (82)	31 (78)	IA	IA
Region				
USA og Canada	24 (60)	24 (60)	IA	IA
Resten af verden	16 (40)	16 (40)	IA	IA



	Study 1		STICLO-France	
	Fenfluramin 0,7 mg/kg/dag (n = 40)	Placebo (n = 40)	Stiripentol (n = 21)	Placebo (n = 20)

Samtidig antiepileptisk behandling

Antal samtidige antiepileptiske lægemidler, gns. (SD)	2,3 (0,9)	2,5 (0,9)	IA	IA
Valproat (alle former)	25 (62)	22 (55)	21 (100)	20 (100)
Clobazam	24 (60)	22 (55)	21 (100)	20 (100)
Topiramet	11 (28)	9 (22)	0 (0)	0 (0)
Levetiracetam	4 (10)	11 (28)	0 (0)	0 (0)
Gns. dosis valproat (mg/kg/dag) (IQR)	IA	IA	23,7 (10–46,4)	24 (13,8–50)
Gns. dosis clobazam (mg/kg/dag), gns. (IQR)	IA	IA	0,53 (0,05–1,04)	0,55 (0,14–1,18)
Patienter i samtidig behandling med progabid*	IA	IA	5	2
Patienter, der modtog maksimal dosis fenfluramin (26 mg/dag)	12 (30)	0	IA	IA

Frekvens af konvulsive anfald (CSF) ved baseline⁵

Gns. (SD)	31,4 (30,6)	44,2 (40,2)	IA	IA
Median (range)	20,7 (4,8–124)	27,3 (3,3–147,3)	18 (4–73)#	19 (4–76)#

Resultater er opgjort som antal af patienter (%), med mindre andet er angivet. ^aGns. (IQR). ⁵Frekvensen af konvulsive anfald er opgjort som det gennemsnitlige antal anfald over en periode på 28 dage i studiet af fenfluramin, mens det er opgjort pr. måned i studiet af stiripentol. [#]Median (IQR). *Progabid er blevet anvendt til behandling af SMEI, men var i studieperioden ved at blive fjernet fra markedet. CSF: Frekvens af konvulsive anfald; Gns.: Gennemsnit; IA: Ikke angivet.

Studiepopulationernes sammenlignelighed

Fagudvalget bemærker, at baselinekarakteristikken af STICLO-France er sparsom, hvilket gør det vanskeligt at sammenligne populationerne. Dog vurderer fagudvalget, at patientpopulationerne i Study 1 og STICLO-France er sammenlignelige ift. alder og anfaldsfrekvens. I Study 1 bemærker fagudvalget, at patientpopulationen er heterogen,



hvad angår anfaldsfrekvens (CSF) pr. 28 dage, idet anfaldsfrekvensen spænder fra 4,8 til 124 og fra 3,3 til 147,3 blandt patienter i hhv. fenfluramin- og placebo-armen, mens den gennemsnitlige anfaldsfrekvens pr. 28 dage mellem de to studiearme er 31,4 og 44,2 for hhv. fenfluramin- og placeboarmen. Fagudvalget vurderer dog, at denne forskel ikke er betydende for vurderingen af fenfluramin.

I begge studier modtog størstedelen af patienterne behandling med clobazam og/eller valproat. I Study 1 modtog en del patienter derudover andre ASMs såsom topiramate og levetiracetam, mens få patienter i STICLO-France modtog anden ASM-behandling i form af progabid. Da behandling med andre ASMs kan have betydning for forekomsten af bivirkninger samt den kliniske effekt, vil fagudvalget medtage forskellene i den samtidige behandling i vurderingen af effektmålene.

Fagudvalget vurderer, at patienterne i de kliniske studier har en højere sygdomsbyrde i form af flere anfald sammenlignet med den danske patientpopulation. Dette skyldes hovedsageligt, at studiepopulationerne udelukkende inkluderer børn og unge, mens den danske patientpopulation også indeholder en betydelig andel af voksne patienter, som forventes at have lavere anfaldsfrekvens end børn. Da studierne udelukkende inkluderer unge patienter, forventes studiepopulationerne også at have en lavere forekomst af komorbiditeter sammenlignet med den danske patientpopulation.

På trods af disse forskelle vurderer fagudvalget dog, at den relative effekt af lægemidlerne vil være sammenlignelig med den forventede effekt i en dansk patientpopulation.

5.1.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål ved klinisk spørgsmål 1 beskrevet.

Der findes ikke en direkte sammenligning af fenfluramin og stiripentol til patienter med Dravet syndrom. Ansøger har ikke udført formelle sammenlignende statistiske analyser mellem fenfluramin og stiripentol, da de ikke har fundet grundlag for det.

Ansøger fremhæver bl.a., at STICLO-France er et ældre studie, mens Study 1 er et nyere studie, der mere præcist kan afspejle den aktuelle kliniske behandling af patienter med Dravet syndrom. I begge studier er anfald vurderet og registreret af pårørende til patienter med Dravet syndrom, og registreringen af konvulsive anfald vurderes derfor at være sammenlignelig på tværs af de to studier. Der er dog vigtige forskelle i vurderingen af endepunkter for konvulsive anfald, idet Study 1 udover tonisk-kloniske og kloniske anfald, som er inkluderet i STICLO-France, også inkluderede fokale anfald med en signifikant motorisk komponent blandt de inkluderede typer krampeanfald.

I Study 1 blev reduktion i konvulsive anfald målt som den procentvise ændring i frekvensen af konvulsive anfald (*convulsive seizure frequency*; CSF) mellem baseline- og T+M-perioder (pr. 28 dage), og der blev bl.a. udført en parametriske vurdering af procentvis reduktion fra baseline i frekvensen af konvulsive anfald pr. 28 dage sammenlignet med placebo (dvs. den yderligere reduktion i forhold til placebo). I STICLO-France blev reduktionen i krampeanfald målt som den procentvise ændring fra baseline i



CSF efter 1. måned og efter 2. måneds behandlingsperiode sammenlignet med baseline. I STICLO-France blev der desuden ikke foretaget en vurdering gennem hele behandlingsperioden eller en parametrisk vurdering af procentvis reduktion fra baseline i frekvensen af konvulsive anfald pr. 28 dage sammenlignet med placebo (dvs. den yderligere reduktion i forhold til placebo). I henhold til protokollen har ansøger dog suppleret med en beregning af den gennemsnitlige procentuelle ændring i antallet af konvulsive anfald (baseret på data on file). Fagudvalget vurderer, at resultatet af denne analyse i større grad vil være sammenligneligt med det rapporterede resultat fra STICLO-France.

Mht. andelen af patienter, der opnåede mindst 50 % reduktion i frekvensen af konvulsive anfald, rapporterede Study 1 på CSF over en kombineret T+M-periode (pr. 28 dage) som et sekundært endepunkt, mens STICLO-France rapporterede på CSF for 2. måneds behandlingsperiode sammenlignet med baseline (pr. 30 dage) som et primært endepunkt, og der blev ikke foretaget nogen vurdering gennem hele behandlingsperioden.

Mens Study 1 vurderede endepunkter for konvulsive anfald over hele behandlingsperioden på 14-15 uger, vurderede STICLO-France endepunkter for konvulsive anfald i de sidste fire uger af en otte ugers behandlingsperiode. Derudover blev effektmålet procentuel ændring i konvulsive anfald i STICLO-France ikke justeret for placebo.

Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang. Fagudvalget vurderer, at forskellene i studiedesigns og analysemetode kan have betydning for den observerede effekt af lægemidlerne, og at studierne derfor ikke kan sammenlignes direkte. Fagudvalget bemærker derudover, at manglende data ikke er blevet imputeret i hverken Study 1 eller STICLO-France. Det er uklart, hvorledes manglende data i studierne kan påvirke resultaterne for de udvalgte effektmål. Fagudvalget har med disse forbehold valgt at basere deres vurdering af fenfluramin på en narrativ gennemgang af data for henholdsvis fenfluramin og stiripentol overfor placebo.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Da vurderingen af fenfluramin er baseret på en narrativ sammenligning med stiripentol, kan Medicinrådet ikke anvende GRADE til at vurdere kvaliteten af evidensen. Medicinrådet har vurderet studierne ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#). Overordnet er det vurderet, at der er forbehold ift. risikoen for bias ved begge de underliggende kliniske studier.

Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier fremgår af bilag 1.

5.1.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle fra Study 1 og STICLO-France, som fagudvalget anvender i vurderingen af klinisk spørgsmål 1. For fenfluramin er anvendt data fra behandlingsarmen med en dosis på 0,7 mg/kg fra Study 1.



Tabel 5-3. Resultater for klinisk spørgsmål 1

Effekt mål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Studiearm	Fenfluramin vs. placebo			Stiripentol vs. placebo		
				Study 1			STICLO-France		
				Gns. (95 % CI) eller % (n/N)	Absolut forskel (95 % CI)	Relativ forskel (95 % CI)	Gns. (95 % CI) eller % (n/N)	Absolut forskel (95 % CI)	Relativ forskel (95 % CI)
Konvulsive anfald	Gns. procentuel ændring i antallet af konvulsive anfald pr. 28 dage (MKRF: 20 %)	Kritisk	Intervention				-69 % (-88 %; -50 %)		
			Placebo			*Kan ikke estimeres	7 % (-11 %; 25 %)	-76 %-point (IA)	*Kan ikke estimeres
	Andel patienter, der opnår mindst 50 % reduktion i antallet af konvulsive anfald (MKRF: 20 %-point)	Kritisk	Intervention	67,5 % (27/40)	55,6 %-point (16,69; 146,51)	RR: 5,45 (2,34; 12,72)	71 % (15/21)	66 %-point (IA)	Ikke beregnet
			Placebo	12,5 % (5/40)			5 % (1/20)		
Behov for anfaldsbrydende medicin (rescue medication)	Gns. antal dage/28 dage, hvor anfaldsbrydende medicin anvendes (MKRF: 1 dag)	Vigtig	Intervention	0,9 dage (0,32; 1,48)	-2,2 dage (-3,8; -0,65)	*Kan ikke estimeres	Ingen data	-	-
			Placebo	3,1 dage (1,66; 4,54)					
	Andel patienter, der opnår 50 % reduktion i antal dage/28 dage, hvor anfaldsbrydende medicin anvendes (MKRF: 20 %-point)	Vigtig	Intervention			Ikke beregnet	Ingen data	-	-
			Placebo						
Livskvalitet		Kritisk	Intervention	5,9 (1,22; 10,58)	7,5 (1,81; 13,19)		Ingen data	-	-



Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Studiearm	Fenfluramin vs. placebo			Stiripentol vs. placebo		
				Study 1			STICLO-France		
				Gns. (95 % CI) eller % (n/N)	Absolut forskel (95 % CI)	Relativ forskel (95 % CI)	Gns. (95 % CI) eller % (n/N)	Absolut forskel (95 % CI)	Relativ forskel (95 % CI)
	Gennemsnitlig ændring i PedsQL (MKRF: 4,5 point)		Placebo	-1,6 (-4,83; 1,63)			*Kan ikke estimeres		
	Andel patienter, som scorer 1 eller 2 i CGI-I (MKRF: 5 %-point) (vurdering foretaget af patient eller omsorgsperson)	Kritisk	Intervention	55,0 % (22/40)	47,1 %-point (11,64; 140,90)	RR: 5,71 (2,16; 15,09)	Ingen data	-	-
Placebo			10,0 % (4/40)						
	Andel patienter, som scorer 1 eller 2 i CGI-I (MKRF: 5 %-point) (vurdering foretaget af behandler (investigator))	Kritisk	Intervention	62,5 % (25/40)	58,5 %-point (16,23; 169,02)	RR: 6,85 (2,62; 17,90)	Ingen data	-	-
			Placebo	10,0 % (4/40)					
Uønskede hændelser	Andel patienter med mindst én alvorlig uønsket hændelse (SAE) (MKRF: 5 %-point)	Vigtig	Intervention	██████████	██████████	██████████	23,8 % (5/21)	18,8 %-point	Ikke beregnet
			Placebo	██████████			5 % (1/20)		
	Kvalitativ gennemgang af bivirkningsdata	Vigtig	Se afsnit 5.1.4 Gennemgang af bivirkningsprofil						

Konklusion

Samlet kategori for lægemidlets værdi

Kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at der ikke er noget i de tilgængelige data, der indikerer, at fenfluramin har en dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end stiripentol.

CI = konfidensinterval, RR = relativ risiko. *Det er ikke muligt at beregne en relativ risiko for effektmålet, da det er opgjort på en kontinuerlig skala



Konvulsive anfald

Som beskrevet i protokollen er effektmålet konvulsive anfald kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, da en høj forekomst af konvulsive anfald er forbundet med en høj risiko for udvikling af sygelighed og dødelighed samt forringet livskvalitet.

Medicinrådet har ønsket konvulsive anfald belyst ved den gennemsnitlige procentuelle ændring i antallet af konvulsive anfald pr. 28 dage samt ved andelen af patienter, der opnår mindst 50 % reduktion i antallet af konvulsive anfald.

Den gennemsnitlige procentuelle ændring i antallet af konvulsive anfald pr. 28 dage I publikationen af Lagae et al. [7] er ændring i anfaldsfrekvens pr. 28 dage baseret på Study 1 analyseret vha. en ANCOVA model med behandlingsarm, aldersgruppe og baseline anfaldsfrekvens som forklarende variable. Baseret på denne analyse viste fenfluramin en ændring i anfaldsfrekvens på -62,3 % (95 % CI: -72,8 %; -47,7 %) sammenlignet med placebo. Lagae et al. rapporterer derudover den mediane procentuelle ændring i anfaldsfrekvens pr. 28 dage til at være -74,9 % (range: -100; 196,4) og -19,2 % (range: -76,1; 51,8) for hhv. fenfluramin og placebo.

I protokollen har fagudvalget dog efterspurgt den gennemsnitlige procentuelle ændring i antallet af konvulsive anfald pr. 28 dage, og ansøger har beregnet dette vha. *data on file* fra Study 1. Blandt patienter (n = 40) behandlet med fenfluramin var den gennemsnitlige procentuelle ændring i antallet af konvulsive anfald pr. 28 dage [redacted], mens ændringen var [redacted] blandt patienter (n = 40) behandlet med placebo. Dette svarer til, at patienter i behandling med fenfluramin oplevede en gennemsnitlig ændring i antallet af konvulsive anfald pr. 28 dage på [redacted] (sammenlignet med placebo).

I STICLO-France-studiet var den gennemsnitlige procentuelle ændring i antallet af konvulsive anfald pr. 30 dage -69 % (95 % CI: -88 %; -50 %) blandt patienter (n = 21) behandlet med stiripentol, mens ændringen var 7 % (95 % CI: -11 %; 25 %) blandt patienter (n = 20) behandlet med placebo. Dette svarer til, at patienter i behandling med stiripentol oplevede en gennemsnitlig reduktion i antallet af konvulsive anfald pr. 28 dage på 76 %-point sammenlignet med placebo.

Fagudvalget vurderer, at de kliniske studier viser god effekt af både fenfluramin og stiripentol ift. at reducere frekvensen af konvulsive anfald. Grundet forskelle i studiedesigns, herunder studierne definitioner af konvulsive anfald, samt forskelle i samtidig behandling med ASMs mellem studierne, er det ikke muligt for fagudvalget at vurdere, hvorvidt der er en betydende forskel mellem fenfluramin og stiripentol målt på den gennemsnitlige procentuelle ændring i antallet af konvulsive anfald.

Andel patienter, der opnår mindst 50 % reduktion i antallet af konvulsive anfald

I Study 1 opnåede 27 ud af 40 (67,5 %, 95 % CI: 53 %; 82 %) patienter i behandling med fenfluramin en 50 % reduktion i antallet af konvulsive anfald, mens det samme var tilfældet for 5 ud af 40 (12,5 %, 95 % CI: 2,3 %; 22,7 %) af patienterne i behandling med placebo. Den absolutte forskel mellem fenfluramin og placebo var dermed 55,6 %-point (95 % CI: 16,69; 146,51), mens den relative forskel var 5,45 (95 % CI: 2,34; 12,72).



I STICLO-France-studiet opnåede 71 % (95 % CI: 52,1 %; 90,7 %) af patienter (n = 21) i behandling med stiripentol en 50 % reduktion i antallet af konvulsive anfald, mens det samme var tilfældet for 5 % (95 % CI: 0 %; 14,6 %) af patienterne (n = 20) i behandling med placebo. Dermed opnåede 66%-point flere patienter i behandling med stiripentol en 50 % reduktion, sammenlignet med patienter i behandling med placebo.

Fagudvalget vurderer, at data umiddelbart tyder på, at fenfluramin og stiripentol har en sammenlignelig effekt målt på andelen af patienter, der opnår mindst 50 % reduktion i antallet af konvulsive anfald. Som tidligere fremhævet er der dog forskelle i studierne designs, som kan have betydning for den observerede kliniske effekt i studierne, og som bevirker, at det ikke er muligt at se en betydende forskel. På den baggrund er det ikke muligt for fagudvalget at vurdere effekten af fenfluramin sammenlignet med stiripentol målt på dette delmål.

Samlet konklusion vedr. effektmålet konvulsive anfald

Baseret på ovenstående gennemgang af effektmålets to delmål finder fagudvalget, at effektmålet ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder. Fagudvalget vurderer, at forskelle i studiedesigns kan have betydning for den observerede kliniske effekt i studierne. På den baggrund er det ikke muligt for fagudvalget at vurdere, om de relativt begrænsede forskelle mellem studieestimerne udgør en betydende forskel i den kliniske effekt mellem fenfluramin og stiripentol målt på konvulsive anfald.

Behov for anfaldsbrydende medicin (rescue medication)

Effektmålet behov for anfaldsbrydende medicin (rescue medication) er vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi behov for anfaldsbrydende medicin er et indirekte mål for sværhedsgraden/varigheden af de mest alvorlige anfald.

Medicinrådet har ønsket behovet for anfaldsbrydende medicin belyst ved andelen af patienter, der opnår 50 % reduktion i antal dage/28 dage, hvor anfaldsbrydende medicin anvendes samt det gennemsnitlige antal dage/28 dage, hvor anfaldsbrydende medicin anvendes.

Andel patienter, der opnår 50 % reduktion i antal dage/28 dage, hvor anfaldsbrydende medicin anvendes

Data for andelen af patienter, der opnår 50 % reduktion i antal dage/28 dage, hvor anfaldsbrydende medicin anvendes er ikke angivet i publikationen af Lagae et al. Ansøger har derfor undersøgt effektmålet baseret på *data on file* fra Study 1. I ansøgers analyse er patienter, der ikke modtager anfaldsbrydende medicin i baselineperioden, ekskluderet.

[Redacted text block]



Da patienternes behov for anfaldsbrydende medicin ikke er undersøgt i STICLO-France, er det ikke muligt at foretage en komparativ analyse ift. behov for anfaldsbrydende medicin.

Baseret på data fra Study 1 vurderer fagudvalget dog, at fenfluramin sammenlignet med placebo viser god effekt ift. andelen af patienter, der opnår en 50 % reduktion i antallet af dage, hvor anfaldsbrydende medicin anvendes.

Gennemsnitligt antal dage/28 dage, hvor anfaldsbrydende medicin anvendes

I Study 1 var det gennemsnitlige antal dage/28 dage, hvor anfaldsbrydende medicin blev anvendt, 0,9 dage (95 % CI: 0,32; 1,48) og 3,1 dage (95 % CI: 1,66; 4,54) for patienter i behandling med hhv. fenfluramin og placebo. Forskellen i antallet af dage med behov for anfaldsbrydende medicin var dermed -2,2 dage (95 % CI: -3,8; -0,65) til fordel for fenfluramin.

Da patienternes behov for anfaldsbrydende medicin ikke er undersøgt i STICLO-France, er det ikke muligt at foretage en komparativ analyse ift. behov for anfaldsbrydende medicin.

Baseret på data fra Study 1 vurderer fagudvalget dog, at fenfluramin sammenlignet med placebo viser god effekt ift. at reducere det gennemsnitlige antal af dage, hvor anfaldsbrydende medicin anvendes.

Samlet konklusion vedr. behov for anfaldsbrydende medicin

Da der ikke foreligger data, der muliggør en sammenligning af fenfluramin og stiripentol ift. behov for anfaldsbrydende medicin, kan værdien af fenfluramin ikke kategoriseres for dette effektmål.

Livskvalitet

Effektmålet livskvalitet er kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi livskvalitet er et afgørende helbredsrelateret mål for den enkelte patient.

Medicinrådet har ønsket livskvalitet belyst ved den gennemsnitlige ændring i PedsQL samt ved andelen af patienter, der scorer 1 eller 2 i CGI-I.

Gennemsnitlig ændring i PedsQL

PedsQL består af 4 funktionsskalaer, der måler fysisk, følelsesmæssig, social og skolemæssig funktion. Den samlede score er baseret på registreringerne indenfor alle 4 funktionsskalaer. En høj værdi indikerer forbedring i livskvalitet. Registrering af PedsQL blev foretaget af en forælder eller anden omsorgsperson på vegne af patienten.

I Study 1 var den gennemsnitlige ændring i total PedsQL score fra baseline 5,9 (95 % CI: 1,22; 10,58) og -1,6 (95 % CI: -4,83; 1,63) for patienter i behandling med hhv. fenfluramin og placebo. Den gennemsnitlige forskel i total PedsQL score mellem fenfluramin og placebo var dermed 7,5 (95 % CI: 1,81; 13,19).

Da patienternes livskvalitet ikke er undersøgt i STICLO-France, er det ikke muligt at foretage en komparativ analyse med livskvalitetsdata. Fagudvalget vurderer dog samlet



set, at data fra Study 1 tyder på, at patienternes livskvalitet ser ud til at udvikle sig positivt ved behandling med fenfluramin sammenlignet med placebo.

Andel patienter, der scorer 1 eller 2 i CGI-I

CGI-I skalaen udgør en vurdering af patientens generelle helbredstilstand efter en given intervention relativt til før denne intervention. CGI-I spænder fra 1: '*very much improved*', til 7: '*very much worse*', mens 4 svarer til ingen ændring. Fagudvalget har ønsket at vurdere resultater for andelen af patienter, som scorer 1 eller 2 på skalaen (dvs. *very much improved* eller *much improved*).

I Study 1 blev CGI-I vurderet både af en forælder eller anden omsorgsperson samt af behandler (*investigator*). Fagudvalget finder, at vurderingen foretaget af patient eller omsorgsperson forventeligt vil være mere patientnær, idet omsorgspersonen som udgangspunkt bedst vil kunne vurdere ændringer i patientens livskvalitet. Dog kan opståede bivirkninger som f.eks. insomnolens medføre, at en omsorgsperson vil have større tilbøjelighed til at antage, at patienten modtager aktiv behandling. Dette vil i så fald kunne påvirke vurderingen af livskvaliteten. Derudover forventer fagudvalget, at en omsorgsperson, som typisk vil være en forælder, vil være lettere påvirkelig ift. evt. ændringer i livskvalitet end en behandler. Omvendt kan en behandler have tendens til at tillægge en evt. reduktion i anfaldshyppighed betydende vægt i vurderingen af patientens livskvalitet. Typer af bivirkninger, f.eks. kvalme, kan af en omsorgsperson tillægges betydende vægt ift. patientens livskvalitet, mens dette ikke nødvendigvis vil være tilfældet for behandleren, så længe patienten ikke taber sig. Der kan således ligge forskellige opfattelser af vigtighed til grund for de to vurderinger af livskvaliteten. Fagudvalget vurderer, at de to typer af registreringer reflekterer forskellige aspekter og vælger på denne baggrund at medtage begge registreringstyper i vurderingen.

CGI-I foretaget af patient eller omsorgsperson:

Blandt patienter behandlet med fenfluramin opnåede 22 ud af 40 patienter (55,0 %; 95 % CI: 39,6 %; 70,4 %) en score på 1 eller 2, mens det samme var tilfældet for 4 ud af 40 patienter (10,0 %; 95 % CI: 0,7 %; 19,3 %) i behandling med placebo. Den absolutte forskel i andelen af patienter, der opnåede en score på 1 eller 2 var dermed 47,1 %-point (95 % CI: 11,64; 140,90), mens den relative forskel var 5,71 (95 % CI: 2,16; 15,09).

CGI-I foretaget af behandler (investigator):

Blandt patienter behandlet med fenfluramin opnåede 25 ud af 40 patienter (62,5 %, 95 % CI: 47,5%; 77,5 %) en score på 1 eller 2, mens det samme var tilfældet for 4 ud af 40 patienter (10,0 %; 95 % CI: 0,7 %; 19,3 %) i behandling med placebo. Den absolutte forskel i andelen af patienter, der opnåede en score på 1 eller 2 var dermed 58,5 %-point (95 % CI: 16,23; 169,02), mens den relative forskel var 6,85 (95 % CI: 2,62; 17,90).

Da patienternes livskvalitet ikke er undersøgt i STICLO-France, er det ikke muligt at foretage en komparativ analyse med livskvalitetsdata. Fagudvalget vurderer dog samlet set, at data fra Study 1 tyder på, at patienternes livskvalitet ser ud til at udvikle sig positivt ved behandling med fenfluramin sammenlignet med placebo.



Samlet konklusion vedr. effektmålet livskvalitet

Da der ikke foreligger data, der muliggør en sammenligning af fenfluramin og stiripentol ift. livskvalitet, kan værdien af fenfluramin ikke kategoriseres for dette effektmål.

Uønskede hændelser

Effektmålet uønskede hændelser er vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi uønskede hændelser kan være til stor gene for patienten, og belastningen fra uønskede hændelser/bivirkninger skal stå i rimeligt forhold til den terapeutiske effekt. Særligt for livslang behandling kan væsentlige bivirkninger resultere i behandlingsophør eller ringe adhærens.

Andel patienter med mindst én alvorlig uønsket hændelse (SAE)

I Study 1 blev der rapporteret mindst én alvorlig uønsket hændelse (*serious adverse events*; SAEs) for [redacted] ud af [redacted] af patienterne i behandling med fenfluramin 0,7 mg/kg, mens det var tilfældet for [redacted] ud af [redacted] af patienterne i behandling med placebo (*data on file*). Dermed oplevede [redacted] patienter i behandling med fenfluramin mindst én alvorlig uønsket hændelse, sammenlignet med placebo.

I STICLO-France oplevede i alt 5 ud af 21 (23,8 %; 95 % CI: 5,6 %; 42,0 %) patienter i behandling med stiripentol uønskede hændelser, som blev vurderet til at være alvorlige (*severe*). Tilsvarende var dette tilfældet for 1 ud af 21 (5 %; 95 % CI: 0 %; 14,6 %) af patienterne i behandling med placebo. Dermed opnåede 18,8 %-point flere patienter i behandling med stiripentol mindst én alvorlig uønsket hændelse, sammenlignet med placebo.

Fagudvalget bemærker, at der muligvis er forskel i de rapporterede hændelser for de to kliniske studier, idet det publicerede studie af Lagae rapporterer *serious* AEs, men studiet af Chiron et al. rapporterer *severe* uønskede hændelser. Fagudvalget har derfor orienteret sig i EPAR'en for stiripentol, hvor det fremgår, at der var 9 tilfælde af SAEs i STICLO-France (n = 6 i stiripentol-armen og n = 3 i placebo-armen). Ud af de 6 hændelser i stiripentol-armen blev 4 vurderet at være *severe* men ikke *serious* [11]. Fagudvalget vurderer derfor, at det er usikkert, om forekomsten af alvorlige uønskede hændelser kan sammenlignes på tværs af de to kliniske studier. Derudover er der i de kliniske studier forskel i andelen af patienter, der modtager anden antiepileptisk behandling. Da behandling med flere ASMs kan medføre en øget forekomst af bivirkninger, kan forskellen mellem studierne dermed bidrage til yderligere usikkerhed i vurderingen. Overordnet set vurderer fagudvalget dog, at data ikke tyder på en øget forekomst af alvorlige uønskede hændelser ved behandling med fenfluramin sammenlignet med stiripentol.

Kvalitativ gennemgang af bivirkningsdata

I produktresuméet for fenfluramin fremgår det, at de hyppigst indberettede bivirkninger er nedsat appetit (44,2 %), diarré (30,8 %), feber (25,6 %), træthed (25,6 %), øvre luftvejsinfektion (20,5 %), letargi (sløvhed) (17,5 %), somnolens (sygelig søvnighed) (15,4 %) og bronchitis (11,6 %). I kliniske studier er rapporteret forekomst af status epilepticus blandt 6,6 % og 2,4 % af patienter, der modtog hhv. fenfluramin og placebo.



Sikkerheden ved længerevarende brug af fenfluramin er blevet vurderet ud fra 330 patienter i op til 3 år, og de hyppigste bivirkninger var nedsat appetit (18,8 %), unormalt ekkokardiogram (meget let klapinsufficiens) (8,2 %), vægttab (6,1 %) og unormal adfærd (5,2 %) [6].

I Study 1 var de hyppigste non-cardiovaskulære uønskede hændelser ligeledes nedsat appetit, diarré, forkølelse (nasopharyngitis), letargi, somnolens og feber. Alvorlige uønskede hændelser blev rapporteret hos 5, 4 og 4 patienter i behandling med hhv. fenfluramin 0,7 mg/kg, fenfluramin 0,2 mg/kg og placebo. De hyppigste alvorlige uønskede hændelser inkluderede hospitalsindlæggelse for status epilepticus. Én patient i behandling med fenfluramin 0,7 mg/kg ophørte behandling grundet uønskede hændelser (nedsat appetit og vægttab) [7].

I produktresuméet for stiripentol fremgår det, at de hyppigst rapporterede bivirkninger er anoreksi, vægttab, søvnbesvær, dødsighed, ataksi (koordinationsbesvær), hypotoni (nedsat muskeltonus) og dystoni (ufrivillig muskelspænding) [10].

I studiet af Chiron et al. var de hyppigste uønskede hændelser ligeledes træthed og nedsat appetit. Hos 5 og 1 patienter i behandling med hhv. stiripentol og placebo blev de uønskede hændelser (træthed og vægttab) vurderet som værende alvorlige (*severe*). Én patient i behandling med placebo ophørte behandling grundet uønskede hændelser [8].

Samlet vurdering af bivirkningsprofiler

Fagudvalget bemærker på baggrund af ovenstående gennemgang af bivirkningsprofilerne for hhv. fenfluramin og stiripentol, at bivirkningsprofilerne er forskellige, hvor begge lægemidler kan medføre en række uønskede hændelser. For begge lægemidler ses der en betydelig risiko for påvirkning af patientens vægt og appetit samt øget forekomst af forskellige grader af træthed og sløvhed. Fagudvalget vurderer dog, at behandling med ASM generelt medfører sløvhed, særligt ved opstart af behandling.

For fenfluramin ses derudover en høj forekomst af luftvejsinfektioner, men fagudvalget finder det usikkert, hvorvidt disse infektioner er medicininducerede eller til en vis grad kan skyldes, at luftvejsinfektioner er hyppige blandt børn. Derudover er der rapporteret tilfælde af tilbageløb fra mavesækken til spiserør (sure opstød, også kaldet regurgitation) ved behandling med fenfluramin, men fagudvalget vurderer, at dette forventeligt vil forekomme i alle patientpopulationer med Dravet syndrom.

Fagudvalget fremhæver, at behandling med fenfluramin forventes at være livslang, såfremt behandlingen er effektiv, og at der derfor vil være risiko for kroniske bivirkninger, blandt andet hjerteklapanomalier. De kliniske studier har for kort opfølgningstid til, at det er muligt for fagudvalget at vurdere risikoen for kroniske bivirkninger på lang sigt. Derudover inkluderer de kliniske studier meget få voksne patienter, og bivirkningsprofilen for fenfluramin er dermed primært baseret på observationer blandt børn. Dog vurderer fagudvalget, at risikoen for bivirkninger vil være anderledes blandt voksne patienter, som forventelig har flere komorbiditeter og risikofaktorer end børn. Voksne patienter kan dermed reagere anderledes på behandling med fenfluramin og opleve andre bivirkninger end børn.



Fagudvalget vurderer, at de tilgængelige data ikke tyder på en betydelig øget forekomst af hjerteklapinsufficiens ved behandling med fenfluramin. Hjerteklapinsufficiens er dog kun undersøgt for fenfluramin, og fagudvalget kan derfor ikke afgøre, hvorvidt der også kan være en øget risiko for hjerteklapinsufficiens forbundet med behandling med stiripentol.

Fagudvalget vurderer, at forskelle i opførelsesformerne for fenfluramin og stiripentol gør det vanskeligt at vurdere, hvorvidt der er betydelige forskelle i forekomsten af bivirkninger mellem lægemidlerne. Dog vurderer fagudvalget samlet set, at bivirkningsbyrden for fenfluramin og stiripentol er sammenlignelig.

Fagudvalget anbefaler, at risikoen for vægttab og hjerteklapanomolier skal overvejes forud for opstart af behandling med fenfluramin, særligt ved samtidig behandling med andre appetitregulerende lægemidler. Derudover skal patienter i behandling med fenfluramin monitoreres tæt og løbende få foretaget ekkokardiogram som angivet i produktresuméet for fenfluramin [6].

Samlet konklusion vedr. effektmålet uønskede hændelser

Baseret på ovenstående gennemgang af effektmålets to delmål finder fagudvalget, at det ikke er muligt at vurdere, hvorvidt der er en betydelig forskel i sikkerheden mellem fenfluramin og stiripentol, målt på andelen af patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser. Ud fra den kvalitative gennemgang af bivirkningsprofilerne finder fagudvalget, at bivirkningsprofilerne for lægemidlerne er forskellige, men at de overordnet set er sammenlignelige, hvad angår bivirkningernes type og sværhedsgrad. Fagudvalget bemærker dog, at samtidig behandling med andre ASMs skal forsøges reduceret, idet behandling med flere lægemidler generelt medvirker til øget risiko for bivirkninger og interaktioner. Fagudvalget vurderer desuden, at kvaliteten af data er meget begrænset, og at vurderingen derfor er behæftet med stor usikkerhed.

5.1.5 Fagudvalgets konklusion

For patienter med Dravet syndrom, der i 1. linje behandles med valproat og/eller clobazam, kan fagudvalget ikke afgøre, om der er forskel i værdien af at tillægge fenfluramin eller stiripentol til denne behandling. Datagrundlaget tillader ikke, at sammenligningen mellem fenfluramin og stiripentol kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

I den samlede vurdering lægger fagudvalget vægt på, at der er forskelle i de tilgængelige kliniske studier, som betyder, at den kliniske effekt mellem fenfluramin og stiripentol ikke kan sammenlignes direkte. Forskellene mellem studierne kan have betydning for den observerede forskel i effekt på konvulsive anfald mellem lægemidlerne og bevirker, at det ikke er muligt for fagudvalget at konkludere, at der reelt er en betydelig forskel mellem lægemidlerne.

Dog vurderer fagudvalget, at tillæg af fenfluramin og stiripentol er effektivt sammenlignet med at behandle med valproat og/eller clobazam alene, vurderet ud fra den opnåede reduktion i konvulsive anfald. Baseret på den kvalitative gennemgang af bivirkningsprofilerne for lægemidlerne vurderer fagudvalget, at bivirkningsbyrden for



fenfluramin og stiripentol er sammenlignelig, og at bivirkningsprofilerne for de to lægemidler i en vis udstrækning er ens.

Overordnet vurderer fagudvalget, at der ikke er noget i de tilgængelige data, der indikerer, at fenfluramin har en dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end stiripentol. Fagudvalget fremhæver dog, at der er usikkerhed forbundet med vurderingen pga. forskelle i de underliggende studier. Dette betyder, at nye studier med en direkte sammenligning af fenfluramin og stiripentol med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

5.2 Klinisk spørgsmål 2

Det kliniske spørgsmål er:

Hvilken værdi har fenfluramin sammenlignet med placebo for patienter med Dravet syndrom i alderen 2 år og op, som er i en behandlingskombination, der omfatter stiripentol?

5.2.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen, se afsnit 5.1.1 for yderligere information. Ansøger udvalgte én fuldtekstartikel (Nabbout et al., 2020 [12]), der stemmer overens med in- og eksklusionskriterierne fra Medicinrådets protokol. Artiklen omhandler et klinisk studie for fenfluramin (Study 1504) (se Tabel 5-4). Desuden indgår EMAs EPAR og produktresuméet for fenfluramin [6,9].

Tabel 5-4. Oversigt over studier

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population	Intervention vs. komparator
Nabbout R et al, 2020 [12]	Study 1504	NCT02926898	Børn og unge med Dravet syndrom, der modtog samtidig behandling med stiripentol.	Fenfluramin 0,4 mg/kg/dag vs. placebo

Study 1504

Study 1504 bestod af 2 dele: Kohorte 1 og 2.

Den første del (Kohorte 1) var et open-label-studie med 18 patienter med Dravet syndrom. Formålet med den første del var at vurdere fenfluramins farmakokinetik og sikkerhed og at definere den terapeutiske dosis af fenfluramin, der skulle bruges i Kohorte 2. Anden del af studiet (Kohorte 2) var dobbeltblindet, randomiseret, to-armet,



fase 3 og placebo-kontrolleret og havde til formål at undersøge den kliniske effekt af fenfluramin i kombination med stiripentol, valproat og/eller clobazam.

Egnetheden til Kohorte 2 blev fastslået under et screeningsbesøg efterfulgt af en 6-ugers baseline observationsperiode. I observationsperioden blev patienternes baseline anfaldsaktivitet vurderet ud fra registrering af den daglige anfaldsaktivitet i en elektronisk dagbog. Efter den seks uger lange baseline observationsperiode blev patienterne randomiseret 1:1 til fenfluramin 0,4 mg/kg/dag eller placebo. Randomiseringen blev stratificeret efter alder (< 6 år, ≥ 6 år). Undersøgelsen bestod af en titrering, vedligeholdelse og nedtrapning/overgangsperiode, som alle var dobbeltblindede. Patienterne blev titreret til deres randomiserede dosis over en tre-ugers titreringsperiode (0,2 mg/kg/dag i syv dage titreret til 0,4 mg/kg/dag). Efter titreringsperioden fortsatte patienterne behandlingen med deres randomiserede dosis i en 12-ugers vedligeholdelsesperiode. Ved slutningen af vedligeholdelsesperioden (eller ved tidlig seponering) gennemgik patienterne en 2-ugers blindet nedtrapnings- eller overgangsperiode, afhængigt af om de forlod undersøgelsen eller overgik til det efterfølgende langsigtede OLE-studie. For patienter, der fuldførte den fulde titrerings- og vedligeholdelsesperiode (T+M), var den samlede behandlingsvarighed 15 uger.

I alt blev 115 patienter initielt screenet, og 87 patienter blev inkluderet i studiet og randomiseret til behandling med fenfluramin 0,4 mg/kg/dag (n = 43) eller placebo (n = 44). I alt gennemførte 77 patienter studiet (36 i fenfluramin-armen og 41 i placebo-armen). Alle randomiserede patienter modtog mindst én dosis fenfluramin eller placebo og havde mindst én uges dagbogsdata, og ITT-, sikkerheds- og mITT-populationerne var derfor identiske.

Inklusionskriterierne var patienter i alderen 2 til 18 år med Dravet syndrom, hvor anden epileptisk behandling ikke havde tilfredsstillende effekt på forekomsten af konvulsive anfald. Ved inklusion i studiet var der ikke krav om et minimum antal anfald. Patienter skulle være i behandling med clobazam og/eller valproat samt stiripentol. Primære eksklusionskriterier var pulmonal arteriel hypertension samt kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom.

Studiets primære endemål var gennemsnitlig ændring i CSF, og et vigtigt sekundært endemål var andel af patienter, der opnåede mindst 50 % reduktion i antallet af konvulsive anfald. Øvrige sekundære endemål var bl.a. livskvalitet og sikkerhed. Endemål forbundet med klinisk effekt blev opgjort efter 15 uger, mens sikkerhed blev opgjort efter et opfølgende besøg, som blev afholdt 3-6 måneder efter den sidste modtagne dosis af behandlingen.

Patienter fra både Study 1504 og Study 1 havde efterfølgende mulighed for at overgå til OLE-studiet (Study 1503).



Tabel 5-5. Baselinekarakteristika for Study 1504

	Fenfluramin 0,4 mg/kg/dag (n = 43)	Placebo (n = 44)
Alder (år), gns. (SD) [range]	8,8 (4,6) [2-18]	9,4 (5,1) [2-19]
Patienter yngre end 6 år	12 (28)	12 (27)
Mænd	23 (53)	27 (61)
Etnicitet		
Kaukasisk	23 (53)	29 (66)
Afroamerikansk	1 (2)	2 (5)
Asiatisk	2 (5)	1 (2)
Andre	3 (7)	1 (2)
Ikke rapporteret eller manglende ¹	13 (30)	11 (25)
Ukendt	1 (2)	0 (0)
BMI, gns. (SD)	17,3 (2,7)	19,1 (4,9)
Frekvens af konvulsive anfald (CSF) per 28 dage ved baseline		
Median (range)	14,0 (3-213)	10,7 (3-163)
Gns. (SD)	27,9 (36,9)	21,6 (27,6)
Antal samtidige antiepileptiske lægemidler ved baseline		
2	1 (2)	1 (2)
3	19 (44)	26 (59)
4	16 (37)	16 (36)
5	7 (16)	1 (2)
Anden antiepileptisk behandling i ≥10 % af subgruppe^{2,3}		
Stiripentol	43 (100)	44 (100)
Clobazam	40 (93)	42 (96)
Valproat	38 (88)	39 (89)



	Fenfluramin 0,4 mg/kg/dag (n = 43)	Placebo (n = 44)
Topiramet	14 (33)	7 (16)
Levetiracetam	6 (14)	5 (11)
Kropsvægt (kg)		
Gns. (SD)	31,3 (14,85)	36,2 (21,08)
Median	27,9	30,5
BMI (kg/m²)		
Gns. (SD)	17,32 (2,72)	19,14 (4,89)
Median	16,58	17,51

Resultater er opgjort som antal af patienter (%), med mindre andet er angivet. ¹ Privatlivslovgivning i nogle regioner og lande udelukker videregivelse af visse personlige oplysninger. ² Samtidig behandling i mindre end 10 % af patienterne inkluderede acetazolamid, clonazepam, diazepam, ethosuximid, felbamat, gamma-aminobutyric syre, lorazepam, phenobarbital, pregabalin og zonisamid. ³ Antallet af patienter på en ketogen diæt var 4 (5 %) i den samlede population, mens antallet af patienter med en vagusnervestimulatorimplantation var 5 (6 %). Gns.: Gennemsnitlig; SD: standardafvigelse.

Baseret på studiepopulationernes baselinekarakteristika kan fagudvalget ikke påpege forskelle, der er af væsentlig betydning i sammenligningen af studiearmene. Fagudvalget bemærker dog, at patientpopulation er heterogen hvad angår anfaldsfrekvens (CSF). Således spænder anfaldsfrekvensen fra 3 til 213 og fra 3 til 163 blandt patienter i hhv. fenfluramin- og placebo-armen, mens den gennemsnitlige anfaldsfrekvens mellem de to studiearme er 27,9 og 21,6 for hhv. fenfluramin- og placeboarmen. Fagudvalget vurderer, at denne forskel ikke er betydende. Fagudvalget bemærker, at der er flere patienter i fenfluramin-armen, der modtager samtidig behandling med topiramet. Dette kan have en betydning ift. vurderingen af uønskede hændelser, idet samtidig behandling med topiramet kan forøge risikoen for vægttab. Ligeledes kan forskellen i andelen af patienter, der modtager samtidig behandling med topiramet have betydning for vurderingen af den kliniske effekt. Dog vurderer fagudvalget, at størrelsen på denne forskel ikke er bekymrende og ikke vil have betydning for vurderingen. Fagudvalget vurderer derudover, at der ikke er betydende forskel i patienternes baselinekarakteristika ift. alder, vægt eller etnicitet eller samtidig behandling.

Fagudvalget vurderer, at patienterne i det kliniske studie har en højere sygdomsbyrde i form af flere anfald sammenlignet med den danske patientpopulation. Dette skyldes hovedsageligt, at studiepopulationen udelukkende inkluderer børn og unge, mens den danske patientpopulation også indeholder en betydelig andel af voksne patienter, som forventes at have lavere anfaldsfrekvens end børn. Ligeledes forventes studiepopulationen også at have en lavere forekomst af komorbiditeter sammenlignet med den danske patientpopulation.



På trods af disse forskelle vurderer fagudvalget dog, at den relative effekt af lægemidlet vil være sammenlignelig med den forventede effekt i en dansk patientpopulation.

5.2.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Ansøgningen indeholder data for alle effektmål, som er defineret i Medicinrådets protokol, og for samtlige effektmål har ansøger foretaget en direkte sammenligning af fenfluramin og placebo med data fra Study 1504. Ansøger har indsendt data for klinisk effekt efter 15 ugers opfølgningstid, mens data for sikkerhed er opgjort 3-6 mdr. efter modtagelse af sidste dosis af behandlingen.

I det kliniske studie [12] blev effektmålet procentuel ændring i antallet af konvulsive anfald pr. 28 dage beregnet vha. en ANCOVA model med behandlingsarm, aldersgrupper (< 6 år og ≥ 6 år) og baseline anfaldsfrekvens som forklarende variable. I henhold til protokollen har ansøger dog suppleret med en beregning af den gennemsnitlige procentuelle ændring i antallet af konvulsive anfald fra baseline, hvilket er baseret på en ujusteret analyse af *data on file*.

For effektmålet livskvalitet har ansøger indsendt data for deleffektområdet CGI-I, som er baseret på en vurdering af hhv. patient/omsorgsperson eller behandler (investigator). Fagudvalget vurderer, at de to typer af registreringer reflekterer forskellige aspekter og vælger på denne baggrund at medtage begge registreringstyper i vurderingen (se afsnit 5.1.4 for fagudvalgets vurdering af registreringstyperne).

Den direkte sammenligning af fenfluramin og placebo er i henhold til Medicinrådets metoder. Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

5.2.3 Evidensens kvalitet

Medicinrådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 2).

Overordnet er evidensens kvalitet meget lav for sammenligningen mellem fenfluramin og placebo på baggrund af 1504-studiet. Evidensen er nedgraderet på baggrund af inkonsistens (kun ét studie), indirekthed (studiepopulationen er forskellig for den danske patientpopulation) samt unøjagtighed (konfidensintervallerne for to ud af tre deleffektmaal for livskvalitet er meget brede og indeholder flere mulige konklusioner).

Den samlede evidenskvalitet er fastlagt ud fra det lavest vurderede kritiske effektmål (livskvalitet) og ender dermed med at være meget lav. En meget lav evidenskvalitet betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.



Medicinrådet har vurderet risikoen for bias ved studiet ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#), og den samlede vurdering fremgår af bilag 1.

5.2.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 2.



Tabel 5-6. Resultater for klinisk spørgsmål 2

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Konvulsive anfald	Gns. procentuel ændring i antallet af konvulsive anfald pr. 28 dage (MKRF: 20 %)	Kritisk		Merværdi af ukendt størrelse	*Kan ikke estimeres	Kan ikke kategoriseres	Moderat merværdi
	Andel patienter, der opnår mindst 50 % reduktion i antallet af konvulsive anfald (MKRF: 20 %-point)	Kritisk	50,8 %-point (9,35; 216,02)	Ingen dokumenteret merværdi	RR: 12,18 (3,06; 48,53)	Stor merværdi	
Behov for anfaldsbrydende medicin (<i>rescue medication</i>)	Gns. antal dage/28 dage, hvor anfaldsbrydende medicin anvendes (MKRF: 1 dag)	Vigtig	0,2 dage (-0,81; 1,21)	Kan ikke kategoriseres	*Kan ikke estimeres	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Andel patienter, der opnår 50 % reduktion i antal dage/28 dage, hvor anfaldsbrydende medicin anvendes (MKRF: 20 %-point)	Vigtig		Kan ikke kategoriseres		Kan ikke kategoriseres	
Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring i PedsQL (MKRF: 4,5 point)	Kritisk	-0,6 point (-5,706; 4,496)	Kan ikke kategoriseres	*Kan ikke estimeres	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres



Effektmål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
	Andel patienter, som scorer 1 eller 2 i CGI-I (MKRF: 5 %-point) (vurdering foretaget af patient eller omsorgsperson)	Kritisk	14,7 %-point (-3,44; 51,98)	Kan ikke kategoriseres	RR: 1,72 (0,83; 3,54)	Kan ikke kategoriseres	
	Andel patienter, som scorer 1 eller 2 i CGI-I (MKRF: 5 %-point) (vurdering foretaget af behandler (investigator))	Kritisk	26,3 %-point (3,87; 74,12)	Merværdi af ukendt størrelse	RR: 2,65 (1,24; 5,66)	Moderat merværdi	
Uønskede hændelser	Andel patienter med mindst én alvorlig uønsket hændelse (SAE) (MKRF: 5 %-point)	Vigtig	-1,96 %-point (-16,9; 13,0)	Kan ikke kategoriseres	RR: 0,88 (0,32; 2,40)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Kvalitativ gennemgang af bivirkningsdata	Vigtig	Se afsnit 5.1.4 for gennemgang af bivirkningsprofil				
Konklusion							
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Moderat merværdi.					
Kvalitet af den samlede evidens		Meget lav.					

CI = konfidensinterval, RR = relativ risiko. *Det er ikke muligt at beregne en relativ risiko for effektmålet, da det er opgjort på en kontinuerlig skala.



Konvulsive anfald

Se afsnit 5.1.4 for definition af effektmålet konvulsive anfald.

Den gennemsnitlige procentuelle ændring i antallet af konvulsive anfald pr. 28 dage

Det kliniske studie rapporterer den mediane procentuelle ændring i anfaldsfrekvens pr. 28 dage til at være -63,1 (range -100; 115) og -1,1 (range -82,8; 435,1) for hhv.

fenfluramin og placebo. I protokollen har fagudvalget dog efterspurgt den

gennemsnitlige procentuelle ændring i antallet af konvulsive anfald pr. 28 dage, og

ansøger har beregnet dette vha. *data on file* fra Study 1504. Den gennemsnitlige

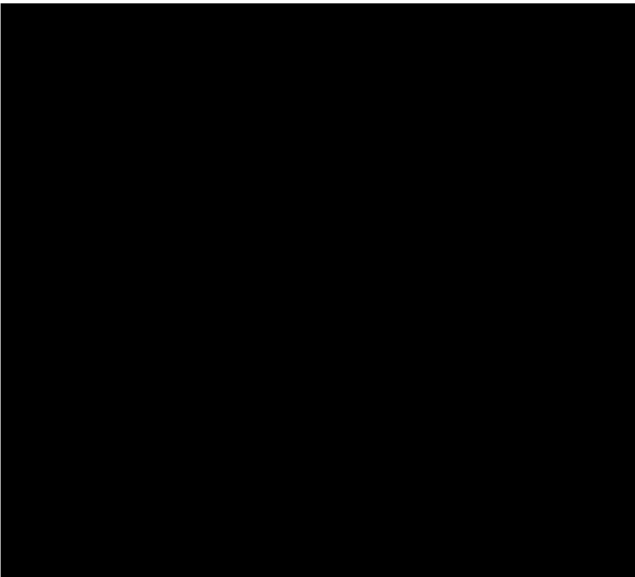
procentuelle ændring i antallet af konvulsive anfald pr. 28 dage var [redacted]

[redacted] blandt patienter i behandling med fenfluramin, mens ændringen var

[redacted] blandt patienter, der modtog placebo. Den

absolutte forskel mellem interventionerne var dermed [redacted]

[redacted]



Figur 5-1. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for gennemsnitlige procentuelle ændring i antallet af konvulsive anfald pr. 28 dage. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Den absolutte forskel er vist i Figur 5-1 ovenfor.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler en klinisk relevant effektforskel. Den øvre grænse for konfidensintervallet er tættere på den klinisk relevante forskel end på 0 (ingen effekt). Derfor er den foreløbige værdi af fenfluramin merværdi af ukendt størrelse vedr. den gennemsnitlige procentuelle ændring i antallet af konvulsive anfald pr. 28 dage.

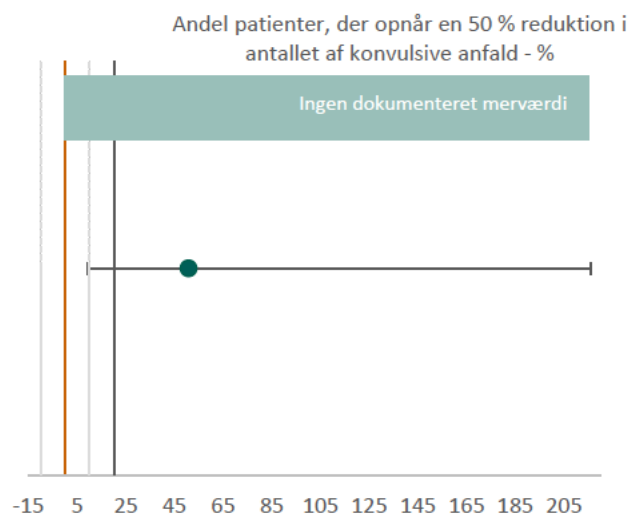
Den relative effektforskel kan ikke opgøres for deeffektmålet, da det er et kontinuert deeffektmål.



Andel patienter, der opnår mindst 50 % reduktion i antallet af konvulsive anfald

Blandt patienter i behandling med fenfluramin opnåede 23 ud af 43 (53,5 %) mindst 50 % reduktion i antallet af konvulsive anfald, hvilket var tilfældet for 2 ud af 44 patienter (4,5 %) i behandling med placebo.

Den absolutte forskel er vist i Figur 5-2 nedenfor.



Figur 5-2. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for andelen af patienter, der opnår en 50 % reduktion i antallet af konvulsive anfald. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel 50,8 %-point afspejler en klinisk relevant effektforskel. Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effektforskel) end på den mindste klinisk relevante forskel. Omvendt inkluderer konfidensintervallet ikke effektstørrelser med en negativ værdi. Derfor er den foreløbige værdi af fenfluramin ingen dokumenteret merværdi vedr. andelen af patienter, der opnår mindst 50 % reduktion i antallet af konvulsive anfald.

Baseret på den relative effektforskel, opgjort som en relativ risiko på 12,18 (95 % CI: 3,06; 48,53), har fenfluramin foreløbigt en stor merværdi vedr. andelen af patienter, der opnår en 50 % reduktion i antallet af konvulsive anfald.

Samlet konklusion vedr. konvulsive anfald

Fagudvalget vurderer, at fenfluramin aggregeret har en moderat merværdi vedr. konvulsive anfald sammenlignet med placebo.

Fagudvalget har lagt vægt på, at den relative forskel for det ene deeffekt mål (andel patienter, der opnår mindst 50 % reduktion i antallet af konvulsive anfald) medfører en stor merværdi for fenfluramin sammenlignet med placebo. Derudover ligger punktestimaterne for begge delmål betydeligt over den mindste klinisk relevante forskel.



Data for effektmålet er baseret på et relativt lille studie, hvor der er stor spredning i effektmålet. De brede konfidensintervaller gør det vanskeligt at fastsætte effekten af fenfluramin, men fagudvalget finder det overvejende sandsynligt, at fenfluramin har en betydende merværdi sammenlignet med placebo. På den baggrund vurderer fagudvalget, at fenfluramin aggregeret har en moderat merværdi sammenlignet med placebo vedr. effektmålet konvulsive anfald.

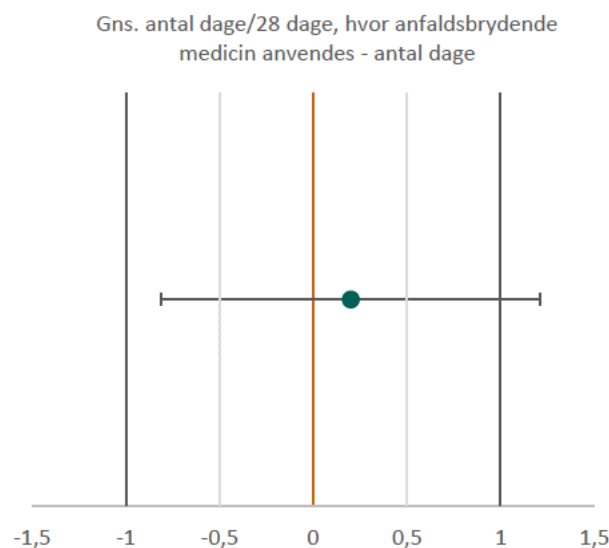
Behov for anfaldsbrydende medicin

Se afsnit 5.1.4 for definition af effektmålet behov for anfaldsbrydende medicin.

Gns. antal dage/28 dage, hvor anfaldsbrydende medicin anvendes

Blandt patienter i behandling med fenfluramin var det gennemsnitlige antal dage/28 dage, hvor der blev anvendt anfaldsbrydende medicin 1,4 dage (95 % CI: 0,78; 2,04), mens det gennemsnitlige antal dage var 1,2 dage (95 % CI: 0,42; 1,98) blandt patienter, der modtog placebo.

Den absolutte forskel er vist i Figur 5-3 nedenfor.



Figur 5-3. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for gennemsnitligt antal dage/28 dage, hvor anfaldsbrydende medicin anvendes. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel på 0,2 dage afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Da dette er et negativt effektmål, hvor reduktion betyder en forbedring, ligger den nedre grænse for konfidensintervallet (1,21) tættere på en positiv klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Konfidensintervallet er bredt og rummer muligheden for, at fenfluramin har både en negativ, positiv eller ingen værdi sammenlignet med placebo. Derfor kan den foreløbige værdi af fenfluramin vedr. det gennemsnitlige antal dage/28 dage, hvor anfaldsbrydende medicin anvendes, ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

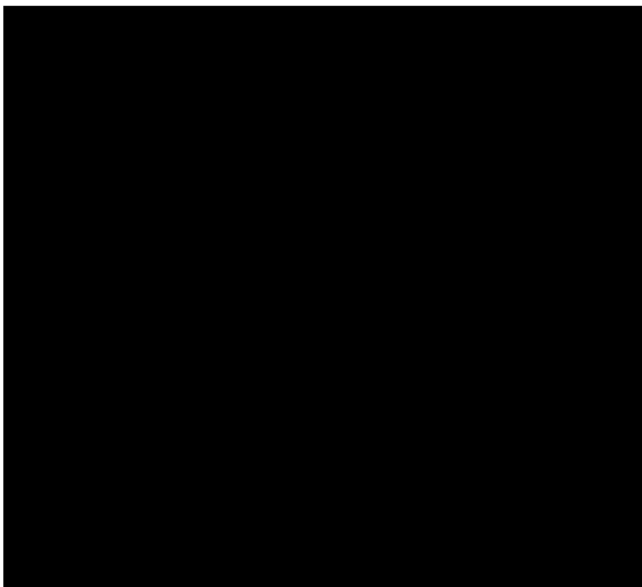


Den relative effektforskel kan ikke opgøres for deeffekt målet, da det er et kontinuert deeffekt mål.

Andel patienter, der opnår 50 % reduktion i antal dage/28 dage, hvor anfaldsbrydende medicin anvendes

Blandt patienter i behandling med fenfluramin opnåede [redacted] en 50 % reduktion i antal dage/28 dage, hvor anfaldsbrydende medicin anvendes. Blandt patienter i behandling med placebo var dette tilfældet for [redacted]. I beregningen er ekskluderet de patienter, der i baselineperioden ikke havde behov for anfaldsbrydende medicin.

Den absolutte forskel er vist i Figur 5-4 nedenfor.



Figur 5-4. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for andelen af patienter, der opnår 50 % reduktion i antal dage/28 dage, hvor anfaldsbrydende medicin anvendes. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Den nedre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Konfidensintervallet er bredt og rummer muligheden for, at fenfluramin har både en negativ, positiv eller ingen værdi sammenlignet med placebo. Derfor kan den foreløbige værdi af fenfluramin vedr. andelen af patienter, der opnår 50 % reduktion i antal dage/28 dage, hvor anfaldsbrydende medicin anvendes, ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel, opgjort som en relativ risiko på [redacted] kan værdien af fenfluramin vedr. andelen af patienter, der opnår 50 % reduktion i antal dage/28 dage, hvor anfaldsbrydende medicin anvendes, ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.



Samlet konklusion vedr. behov for anfaldsbrydende medicin

Fagudvalget vurderer, at den aggregerede værdi af fenfluramin vedr. behov for anfaldsbrydende medicin ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder. For begge delmål (det gennemsnitlige antal dage/28 dage, hvor anfaldsbrydende medicin anvendes samt andelen af patienter, der opnår 50 % reduktion i antal dage/28 dage, hvor anfaldsbrydende medicin anvendes) er konfidensintervallet for bredt til at vurdere effekten af fenfluramin sammenlignet med placebo. Fagudvalget bemærker, at anfaldsbrydende medicin sjældent er blevet anvendt i det kliniske studie. Dette kan skyldes, at patientpopulationen består af en betydelig del af ældre børn og unge, hvor forekomsten af feberanfald forventes at være lavere end hos helt små børn. Det generelt lave behov for anfaldsbrydende medicin i studiet gør det ikke muligt for fagudvalget at vurdere, hvorvidt der er en forskel mellem fenfluramin og placebo, målt på behov for anfaldsbrydende medicin.

Livskvalitet

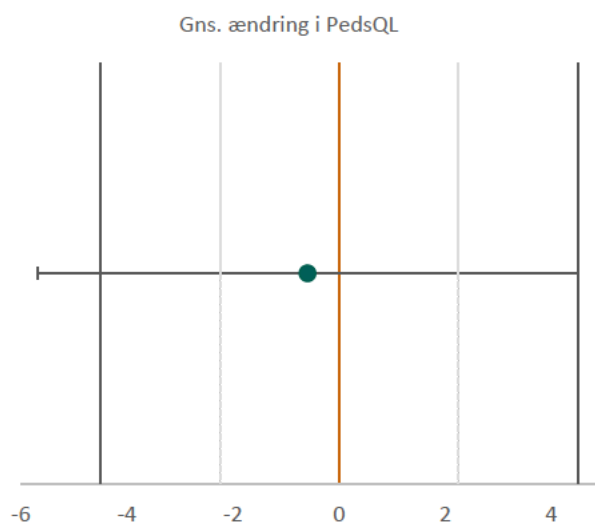
Se afsnit 5.1.4 for definition af effektmålet livskvalitet.

Gennemsnitlig ændring i PedsQL

PedsQL består af 4 funktionskalaer, der måler fysisk, følelsesmæssig, social og skolemæssig funktion. Den samlede score er baseret på registreringerne indenfor alle 4 funktionskalaer. En høj værdi indikerer forbedring i livskvalitet. I Study 1504 blev registrering af PedsQL foretaget af en forælder eller anden omsorgsperson på vegne af patienten.

Den gennemsnitlige ændring i total PedsQL score fra baseline var -0,9 (95 % CI: -4,43; 2,63) og -0,3 (95 % CI: -3,98; 3,38) blandt patienter i behandling med hhv. fenfluramin og placebo.

Den absolutte forskel er vist i Figur 5-5 nedenfor.





Figur 5-5. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for den gennemsnitlige ændring i PedsQL. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Den nedre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Derfor kan den foreløbige værdi af fenfluramin vedr. den gennemsnitlige ændring i PedsQL ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Den relative effektforskel kan ikke opgøres for deeffekt målet, da det er et kontinuert deeffekt mål.

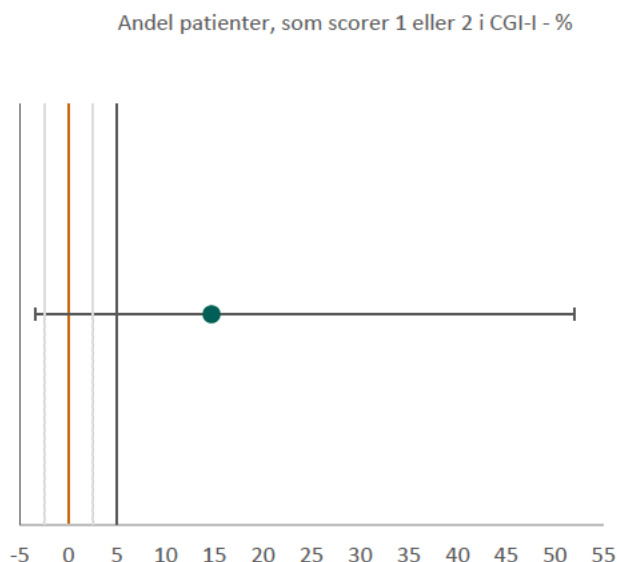
Andel patienter, som scorer 1 eller 2 i CGI-I

I Study 1504 blev CGI-I vurderet både af en forælder eller anden omsorgsperson samt af behandler (*investigator*). Fagudvalget har valgt at inddrage data for begge typer af registreringer i vurderingen af effektmålet (se afsnit 5.1.4 for fagudvalgets vurdering af registreringstyperne).

Vurdering af CGI-I foretaget af patient eller omsorgsperson:

Blandt patienter behandlet med fenfluramin opnåede 14 ud af 43 patienter (32,6 %, 95 % CI: 18,6 %; 46,6 %) en score på 1 eller 2, mens det samme var tilfældet for 9 ud af 44 patienter (20,5 %, 95 % CI: 8,5 %; 32,4 %) i behandling med placebo.

Den absolutte forskel er vist i Figur 5-6 nedenfor.



Figur 5-6. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for andelen af patienter, som scorer 1 eller 2 i CGI-I. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til



halvdelen af MKRF. Resultatet er baseret på en vurdering foretaget af patient eller omsorgsperson.

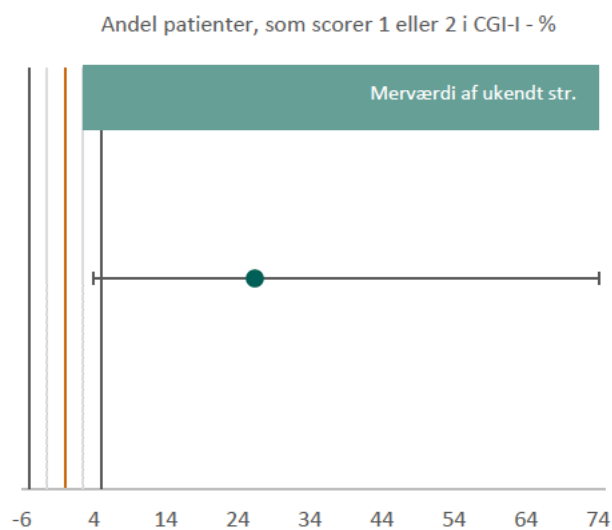
Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler en klinisk relevant effektforskel. Den nedre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Derfor kan den foreløbige værdi af fenfluramin vedr. andelen af patienter, som scorer 1 eller 2 i CGI-I ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel, opgjort som en relativ risiko på RR: 1,72 (95 % CI: 0,83; 3,54), kan værdien af fenfluramin vedr. andelen af patienter, som scorer 1 eller 2 i CGI-I baseret på en vurdering af patient eller omsorgsperson ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Vurdering af CGI-I foretaget af behandler (investigator):

Blandt patienter behandlet med fenfluramin opnåede 19 ud af 43 patienter (44,2 %, 95 % CI: 29,3 %; 59,0 %) en score på 1 eller 2, mens det samme var tilfældet for 7 ud af 44 patienter (15,9 %, 95 % CI: 5,1 %; 26,7 %) i behandling med placebo.

Den absolutte forskel er vist i Figur 5-7 nedenfor.



Figur 5-7. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for andelen af patienter, som scorer 1 eller 2 i CGI-I. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF. Resultatet er baseret på en vurdering foretaget af behandler (investigator).

Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler en klinisk relevant effektforskel. Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på den klinisk relevante forskel end på 0 (ingen effekt). Derfor er den foreløbige værdi af fenfluramin merværdi af ukendt størrelse vedr. andelen af patienter, som scorer 1 eller 2 i CGI-I.



Baseret på den relative effektforskel, opgjort som en relativ risiko på RR: 2,65 (95 % CI: 1,24; 5,66), har fenfluramin foreløbigt en moderat merværdi vedr. andelen af patienter, som scorer 1 eller 2 i CGI-I baseret på investigators vurdering.

Samlet konklusion vedr. livskvalitet

Baseret på ovenstående gennemgang af de to deeffekt mål for livskvalitet, vurderer fagudvalget, at fenfluramin aggregeret har en værdi, som ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Dette skyldes, at værdien af fenfluramin ikke kan kategoriseres på baggrund af data for PedsQL. Derudover vurderer fagudvalget, at data for deeffekt målet CGI-I afhænger meget af, om vurderingen er foretaget af patient/omsorgsperson eller af investigator. Fagudvalget vurderer, at de to forskellige registreringer reflekterer forskellige aspekter, og at det ikke er muligt direkte at sammenholde de to typer af målinger. Fagudvalget bemærker, at det trods en væsentlig anfaldsreduktion ved behandling med fenfluramin ikke er muligt at påvise en betydende effekt på livskvalitet på tværs af de to deeffekt mål. Fagudvalget vurderer, at dette muligvis kan skyldes, at patienterne trods anfaldsreduktion stadig kan have en række komorbiditeter, som kan påvirke livskvaliteten. Ligeledes kan studierne begrænsede opfølgningstid og størrelser gøre det vanskeligt at påvise en betydende forbedring i livskvaliteten.

Overordnet vurderer fagudvalget, at fenfluramin muligvis kan medføre, at nogle patienter oplever en forbedring i livskvalitet. Dog indikerer data ikke, at populationens samlede livskvalitet forbedres ved behandlingen.

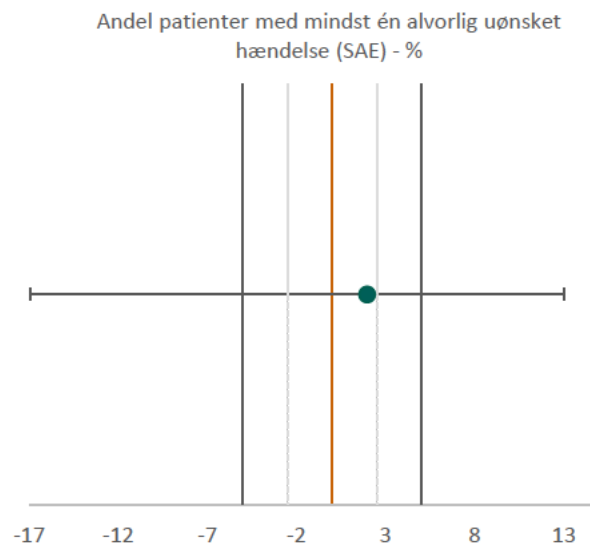
Uønskede hændelser

Se afsnit 5.1.4 for definition af effektmålet uønskede hændelser.

Andel patienter med mindst én alvorlig uønsket hændelse (SAE)

Blandt patienter i behandling med fenfluramin oplevede 6 ud af 43 (14,0 %) mindst én alvorlig uønsket hændelse, mens det var tilfældet for 7 ud af 44 patienter (15,9 %) i behandling med placebo.

Den absolutte forskel er vist i Figur 5-8 nedenfor.



Figur 5-8. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for andelen af patienter med mindst én alvorlig uønsket hændelse (SAE). De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinerådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Den nedre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Konfidensintervallet er bredt og rummer muligheden for, at fenfluramin har både en negativ, positiv og ingen værdi sammenlignet med placebo. Derfor kan den foreløbige værdi af fenfluramin vedr. andelen af patienter med mindst én alvorlig SAE ikke kategoriseres efter Medicinerådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel, opgjort som en relativ risiko på RR: 0,88 (95 % CI: 0,32; 2,40), kan værdien af fenfluramin vedr. andelen af patienter med mindst én alvorlig SAE ikke kategoriseres efter Medicinerådets metoder.

Kvalitativ gennemgang af bivirkningsdata

Se afsnit 5.1.4 for en kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilen for fenfluramin.

Samlet konklusion vedr. effektmålet uønskede hændelser

Baseret på ovenstående gennemgang af effektmålets to delmål vurderer fagudvalget, at det ikke er muligt at vurdere, hvorvidt der er en betydende forskel i sikkerheden mellem fenfluramin og placebo, målt på andelen af patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser. Ud fra den kvalitative gennemgang af bivirkningsprofilen finder fagudvalget, at fenfluramin er forbundet med en række generende bivirkninger, men at størstedelen af disse forventes at være milde eller moderate.

Som beskrevet i afsnit 5.1.4 forventer fagudvalget, at behandling med fenfluramin vil være livslang, og at der derfor vil være risiko for kroniske bivirkninger, som ikke observeres i de kliniske studier. Derudover kan der være forskelle i bivirkningsprofilen for



børn og voksne. Dog er Dravet syndrom en alvorlig epilepsiform forbundet med væsentlig overdødelighed, og fagudvalget vurderer på den baggrund, at bivirkningsprofilen for fenfluramin samlet set er acceptabel. Fagudvalget vurderer dog, at kvaliteten af data er meget begrænset, og at vurderingen derfor er behæftet med stor usikkerhed.

Før opstart af behandling med fenfluramin skal risikoen for vægttab og hjerteklapanomalier overvejes, særligt ved samtidig behandling med andre appetitregulerende lægemidler. Ved behandling med fenfluramin skal patienter monitoreres tæt og løbende få foretaget ekkokardiogram, som angivet i produktresuméet for fenfluramin [6]. Derudover skal samtidig behandling med andre ASMs forsøges reduceret, idet behandling med flere lægemidler generelt medvirker til øget risiko for bivirkninger.

5.2.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at for patienter med Dravet syndrom, der modtager standardbehandling, der inkluderer stiripentol, giver tillæg af fenfluramin en moderat merværdi sammenlignet med standardbehandling alene.

I den samlede vurdering lægger fagudvalget vægt på, at fenfluramin har en moderat merværdi for det kritiske effektmål konvulsive anfald sammenlignet med placebo, og at den absolutte forskel for effektmålet markant oversteg den mindste klinisk relevante forskel defineret i protokollen. For de øvrige effektmål kan værdien af fenfluramin tillagt standardbehandling sammenlignet med standardbehandling alene ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Intet i de tilgængelige data for disse effektmål indikerer dog, at tillæg af fenfluramin til standardbehandling, der inkluderer stiripentol, kan have en negativ værdi overfor standardbehandling alene, heller ikke når det kommer til andelen af patienter, der oplever alvorlige bivirkninger. Fagudvalget bemærker dog, at de tilgængelige kliniske data er baseret på et forholdsvis lille studie, og vurderingen er derfor behæftet med usikkerhed.

6. Andre overvejelser

6.1 Data for voksne patienter

Fagudvalget har i protokollen efterspurgt en præsentation af kliniske data for voksne patientpopulationer samt ansøgers vurdering af, hvorvidt den kliniske effekt af fenfluramin kan ekstrapoleres til voksne.

Ansøger har foretaget en subanalyse af anfaldsfrekvensen (CSF) blandt patienter ≥ 12 år fra Study 1 og 1504, svarende til [REDACTED] af den samlede studiepopulation. Ansøger angiver, at patienter, der modtog fenfluramin (blandt de mulige doser på tværs af



studierne, dvs. 0,2; 0,4 eller 0,7 mg/kg/dag) opnåede en gennemsnitlig reduktion i anfaldsfrekvens på [REDACTED] sammenlignet med placebo.

Fagudvalget finder, at ansøger ikke har besvaret spørgsmålet, idet der er indsendt data for patienter ≥ 12 og ikke ≥ 18 år. Fagudvalget fremhæver, at typen og hyppigheden af anfald typisk ændrer sig fra hyppige feberanfald ved 0-1 årsalderen til færre og andre typer af anfald hos børn på 5-10 år. Fagudvalget vurderer derfor, at der ikke kan forventes en stor forskel i anfaldsfrekvensen hos patienter, som er hhv. ≥ 12 og ≥ 18 år.

Baseret på de indsendte data for reduktion i anfaldsfrekvens vurderer fagudvalget dog, at den relative kliniske effekt af fenfluramin blandt patienter ≥ 12 ikke ser ud til at være væsentlig lavere end for patientpopulationerne i de kliniske studier. Fagudvalget vurderer derudover, at farmakokinetikken for fenfluramin er sammenlignelig blandt patienter ≥ 12 og ≥ 18 år. På den baggrund finder fagudvalget det samlet set er sandsynligt, at den relative kliniske effekt af fenfluramin vil være sammenlignelig for patienter hhv. ≥ 12 og ≥ 18 år. Dog er der en usikkerhed forbundet med vurderingen, idet der kun foreligger data for CSF. Fagudvalget fremhæver, at sikkerheden kan være anderledes hos ældre patienter, som kan have en anden risikoprofil end yngre patienter, bl.a. grundet komedicinering.

6.2 Data for stiripentol-naive patienter

Fagudvalget er bekendt med, at den kliniske effekt af fenfluramin er undersøgt i patienter, der ved studieinklusion enten 1) modtog samtidig behandling med stiripentol (Study 1504) eller 2) ikke havde modtaget stiripentol inden for 21 dage (Study 1). Fagudvalget finder det dog også relevant at se data for stiripentol-naive patienter og har derfor efterspurgt en præsentation af kliniske data for stiripentol-naive patientpopulationer samt ansøgers vurdering af den kliniske effekt af fenfluramin i denne population.

Studiepopulationen i Study 1 bestod af både stiripentol-naive og -erfarne patienter, der i studieperioden ikke modtog samtidig behandling med stiripentol. Ansøger har tilkendegivet, at det ikke er muligt at præsentere data for en subanalyse af stiripentol-naive patienter. Dog viser en post hoc analyse af patienter fra Study 1, som tidligere havde fejlet på stiripentol-behandling (svarende til 48,7 % af den fulde studiepopulation), at behandling med fenfluramin 0,7 mg/kg/dag medførte en reduktion i anfaldsfrekvens (CSF) på 60,8 % fra baseline sammenlignet med placebo. Ansøgers post hoc analyse er baseret på en ANCOVA model med behandlingsarm, aldersgrupper (<6 år og ≥ 6 år) og baseline anfaldsfrekvens som forklarende variable [13]. Ansøger angiver, at reduktionen i CSF blandt stiripentol-erfarne patienter er sammenlignelig med reduktionen i CSF observeret i den fulde studiepopulation (62,3 % reduktion i CSF fra baseline sammenlignet med placebo baseret på en tilsvarende ANCOVA model [7]). Ansøger angiver, at dette indikerer, at fenfluramin har sammenlignelig effekt på CSF hos både stiripentol-naive og -erfarne patienter.



Fagudvalget finder, at ansøger ikke har præsenteret data for stiripentol-naive patienter. På den baggrund finder fagudvalget, at det ikke er muligt at vurdere den kliniske effekt af fenfluramin blandt stiripentol-naive patienter.

Ansøger har derudover fremsendt data for de efterspurgte effektmål for en subpopulation bestående af stiripentol-erfarne patienter fra Study 1 (n = 38). Fagudvalget har vurderet det indsendte materiale og finder, at data overordnet set indikerer, at den kliniske effekt og sikkerhed af fenfluramin for stiripentol-erfarne er sammenlignelig med effekten og sikkerheden set i den fulde studiepopulation. Dermed kan fenfluramin være en behandlingsmulighed for stiripentol-erfarne patienter. Dog bemærker fagudvalget, at data er baseret på en meget lille patientpopulation, og at vurderingen dermed er behæftet med stor usikkerhed.

6.3 Data for patienter, som er i samtidig behandling med både clobazam og valproat

I Danmark gives stiripentol som tillægsterapi til patienter, hvor behandling med clobazam og valproat er utilstrækkelig. Fagudvalget ønsker at vurdere, hvorvidt fenfluramin ligeledes kan gives som tillægsterapi til clobazam og valproat. Fagudvalget har derfor efterspurgt kliniske data for patienter, som er i samtidig behandling med både clobazam og valproat, samt ansøgers vurdering af den kliniske effekt af fenfluramin i denne population.

Ansøger angiver, at 62 % og 60 % af patienterne i Study 1, der modtog fenfluramin 0,7 mg/kg/dag var i samtidig behandling med hhv. valproat og clobazam. Baseret på den samlede studiepopulation modtog patienterne i gennemsnit 2,4 ASMs (SD: 1) ved baseline. Ansøger anfører, at den kliniske effekt af fenfluramin derved forventes at være repræsenteret i form af resultaterne baseret på Study 1. Derudover henviser ansøger til post hoc analyser dels rapporteret af Knupp et al. [14], dels baseret på *data on file* fra de kliniske studier. Iflg. ansøger viser post hoc analyserne, at den kliniske effekt af fenfluramin er uafhængig af, om patienterne modtager samtidig behandling med clobazam og valproat.

Post hoc analysen af Knupp et al. [14] er baseret på poollet data fra Study 1 og 1504 (n = 206) og har undersøgt effekten af fenfluramin på anfaldsfrekvens (CSF) med og uden samtidig behandling med clobazam og/eller valproat.

Patienter, der modtog samtidig behandling med clobazam og valproat opnåede en ændring i CSF på -68,7 % sammenlignet med placebo. Dette var baseret på 36 patienter, der modtog fenfluramin 0,7 mg/kg og 78 patienter, der modtog placebo. Til sammenligning opnåede patienter, der ikke modtog samtidig behandling med både clobazam og valproat en ændring i CSF på -51,6 % sammenlignet med placebo. Dette var dog alene baseret på 4 patienter, der modtog fenfluramin og 6 patienter, der modtog placebo [14].

Fagudvalget vurderer, at data indikerer, at fenfluramin hos patienter, der modtager samtidig behandling med både clobazam og valproat har en effekt på CSF, der er



sammenlignelig med effekten observeret i den fulde patientpopulation fra både Study 1 og Study 1504.

6.4 Risikoen for hypertension i lungekredsløbet samt hjerteklapsygdom

Produktresuméet for fenfluramin til behandling af Dravet syndrom angiver, at det grundet risiko for hypertension i lungekredsløbet samt hjerteklapsygdom er påkrævet at overvåge hjertefunktionen ved hjælp af ekkokardiografi før og under behandlingen. Fagudvalget har derfor efterspurgt ansøgers vurdering af risikoen for ovenstående bivirkninger, særligt hos voksne patienter.

Ansøger angiver, at der skal udføres ekkokardiografi hver 6. måned de første 2 år af behandlingen og derefter 1 gang årligt. Ansøger angiver, at der i de randomiserede kliniske studier ikke var tilfælde af mitralklapinsufficiens, hjerteklapsygdom eller pulmonal arteriel hypertension. Der var ligeledes ikke set tilfælde af disse bivirkninger i OLE-studiet, hvor op til 330 patienter blev behandlet i op til 3 år, eller i det prospektive observationelle studie, der er baseret på op til 5 års behandling med fenfluramin. Derudover er fenfluramin blevet tolereret godt i European Expanded access program (EAP).

Der blev ikke set tilfælde af hjerteklapsygdom eller pulmonal arteriel hypertension blandt patienter i EAP.

I det prospektive, observationelle real-world studie [15] var der ligeledes ingen tegn på ændring i hjerteklappens struktur eller funktion, og der var heller ingen ekkokardiogramfund, der tydede på pulmonal arteriel hypertension hos nogen patient ved op til 5 års behandling.

I US Expanded access program [16] var der ligeledes ingen patienter, der udviklede hjertesygdom eller pulmonal arteriel hypertension ved op til 180 dages behandling.

Ansøger mener, at disse data samlet understøtter den generelle og kardiovaskulære sikkerhed ved langtidsbehandling med fenfluramin.

Fagudvalget noterer, at forekomsten af hypertension i lungekredsløbet og hjerteklapsygdom ser ud til at være lav ud fra de tilgængelige data. Dog vurderer fagudvalget, at disse alvorlige bivirkninger med stor sandsynlighed ikke vil fremgå i opgørelser med begrænset opfølgningstid. Da fenfluramin som udgangspunkt skal gives som livslang behandling, finder fagudvalget det bekymrende, at der ikke foreligger data med længere opfølgningstid. Derudover forventes risikoen for disse bivirkninger at være anderledes blandt voksne patienter, hvor der foreligger meget begrænset erfaring.



6.5 Påvirkning af patientens vægt ved samtidig behandling med ketogen diæt og/eller topiramater eller zonisamid og fenfluramin

Fagudvalget er bekendt med, at behandling med ketogen diæt og/eller topiramater eller zonisamid kan resultere i vægttab. Fagudvalget har derfor efterspurgt ansøgers vurdering af, hvorledes samtidig behandling med disse lægemidler og fenfluramin kan påvirke patientens vægt.

Ansøger angiver, at 25 % og 24 % af patienterne i Study 1 og Study 1504 modtog samtidig behandling med topiramater. I disse kliniske studier var de hyppigste uønskede hændelser nedsat appetit, diarré og vægttab (7 %). Vægttab blev dog ofte genvundet ved fortsat behandling.

[REDACTED]

Ansøger angiver, at det er vanskeligt at konkludere på disse data, idet behandling med andre ASMs, herunder stiripentol, også er forbundet med vægttab. Derudover er Dravet syndrom muligvis også forbundet med vægttab, uafhængigt af ASM behandling [17].

[REDACTED]

Fagudvalget finder, at ansøger ikke har bidraget med data, som kan belyse den mulige påvirkning af patientens vægt ved samtidig behandling med ketogen diæt og/eller topiramater eller zonisamid. Fagudvalget vurderer derfor, at der er betydelig usikkerhed forbundet med risikoen for vægttab ved samtidig behandling med disse lægemidler. Et vægttab på 7 % kan være et stort vægttab og kan være betydende for den enkelte patient. Om end kropsvægt muligvis kan genvindes, bør der for børn være særlig opmærksomhed forbundet med patientens tilsvarende højdeudvikling. På denne baggrund anbefaler fagudvalget, at kropsvægten for alle patienter monitoreres løbende ved behandling med fenfluramin.

6.6 Overlevelsesdata ved behandling med fenfluramin

Dravet syndrom er forbundet med potentielt livstruende anfald og en væsentlig overdødelighed, og fagudvalget har derfor efterspurgt overlevelsesdata ved behandling med fenfluramin.

Ansøger angiver, at der i et review af Cooper et al., 2016 [5] blev undersøgt dødsfald blandt 100 patienter med Dravet syndrom. Den mediane opfølgningstid var 10 år, og reviewet estimerede den Dravet-specifikke dødsrate til at være 15,84 pr. 1000 patientår, svarende til ca. 15-16 % af studiepopulationen pr. 10 år. Den Dravet-specifikke rate for *Sudden Unexpected Death in Epilepsy* (SUDEP) blev estimeret til 9,32 pr. 1000 patientår (svarende til 9-10 % af studiepopulationen pr. 10 år). Dette tyder på, at de resterende dødsfald, som primært skyldes status epilepticus, sker med en rate på 5-6 % pr. 10 år.



Ansøger angiver derudover, at en artikel af Cross et al., 2021 [18] vurderede betydningen af fenfluramin på den forventede mortalitetsincidens, herunder SUDEP i patienter med Dravet syndrom. I alt blev 732 patienter behandlet med fenfluramin, svarende til eksponering på 1185,3 patientår. Der indtraf 3 dødsfald, alle i fase 3 programmet: Ét dødsfald indtraf i placebo-armen (sandsynligvis SUDEP), og 2 dødsfald indtraf i fenfluramin-armen (et sandsynligvis SUDEP og et sikkert SUDEP). Den overordnede mortalitetsrate og SUDEP-rate ved behandling med fenfluramin var 1,7 pr. 1000 patientår (95 % CI: 0,4, 6,7), hvilket er lavere end det overordnede estimat på 15,8 pr. 1000 patientår (95 % CI: 9,9, 25,4) og SUDEP-estimatet på 9,3 (95 % CI: 5,0; 17,3), som blev rapporteret i Cooper et al. 2016 blandt patienter, der modtog standardbehandling.

Fagudvalget vurderer, at patienter i kliniske studier vil have en lavere forekomst af komorbiditeter og vil være monitoreret tættere end den generelle patientpopulation, og data for disse studier er dermed ikke direkte overførbare til den danske patientpopulation. På denne baggrund finder fagudvalget, at det ud fra de tilgængelige kliniske data ikke er muligt at vurdere, hvorvidt behandling med fenfluramin påvirker mortaliteten forbundet med Dravet syndrom.

6.7 Overvejelser vedr. behandlingsvarighed og eventuel dosisjustering før potentiel seponering af lægemidlet.

Fagudvalget er bekendt med, at nogle patienter først oplever klinisk effekt efter længere tids behandling med fenfluramin, dvs. udover de 12 uger, som anvendes i registreringsstudier. Fagudvalget har derfor efterspurgt ansøgers overvejelser vedr. behandlingsvarighed og eventuel dosisjustering før potentiel seponering af lægemidlet.

Ansøger angiver, at i OLE-studiet (Study 1503), hvor 330 patienter blev behandlet med fenfluramin i op til 3 år, var den mediane eksponeringsvarighed ved Dag 120 Safety data cut-off 631 dage (fra 7 til 1086 dage) (*data on file*). I observationelle real-world settings varierede eksponeringen for daglig behandling med fenfluramin fra 1 til 27 år, og i studiepopulationen med den længste opfølgning var den gennemsnitlige behandlingsvarighed 16,1 år (fra 6 til 27 år) [20]. Denne lange opfølgningstid er tilgængelig fra et belgisk observationelt studie, hvori fenfluramin blev tilladt til behandling af Dravet syndrom, selv efter at lægemidlet var trukket tilbage fra markedet [20].

Ansøger angiver, at data fra OLE-studiet samt real-world data [15,20] samstemmende viser, at den kliniske effekt af fenfluramin er vedvarende, og at der ikke ses tegn på aftagende effekt over tid.

Ift. seponering af lægemidlet angiver ansøger, at dosis skal nedjusteres gradvist, før patienten ophører med behandling. Iflg. produktresuméet for fenfluramin skal nedjusteringen i dosis følge det samme titreringsskema som ved opstart af behandling. Pludselig seponering bør undgås for at mindske risikoen for forhøjet anfaldsfrekvens og status epilepticus [6].



Fagudvalget finder, at ansøger ikke har præsenteret data for patienter, der først opnår klinisk effekt efter 12 ugers behandling. Ansøger har derimod præsenteret studier, der rapporterer langtidsopfølgning af den kliniske effekt af fenfluramin. Fagudvalget bemærker, at langtidsopfølgningen er baseret på OLE-studiet samt real world studier, der inkluderer patienter, der oplever effekt af behandlingen. Derudover er real world data baseret på meget små patientpopulationer (n = 9 i studiet af Schoonjans et al. og n = 10 i studiet af Ceulemans et al.). Ud fra det tilgængelige data finder fagudvalget det derfor ikke muligt at foretage konklusioner vedr. behandlingsvarighed og evt. dosisjustering.

Fagudvalget vurderer, at i klinisk praksis skal der foretages en konsekvent registrering af anfaldshyppighed, før behandling med fenfluramin kan påbegyndes. Denne registrering skal danne grundlag for den efterfølgende vurdering af behandlingens effekt. Registreringsperioden skal være af mindst én måneds varighed, men vil afhænge af anfaldshyppigheden, hvor patienter med lav anfaldsfrekvens skal følges over længere tid for at vurdere den kliniske effekt.

7. Relation til behandlingsvejledning

Medicinrådet har ikke udarbejdet en behandlingsvejledning vedrørende Dravet syndrom.

8. Referencer

1. Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia*. 2011;52(SUPPL. 2):3–9.
2. Aras LM, Isla J, Mingorance-Le Meur A. The European patient with Dravet syndrome: Results from a parent-reported survey on antiepileptic drug use in the European population with Dravet syndrome. *Epilepsy Behav*. 2015;44:104–9.
3. Bayat A, Hjalgrim H, Møller RS. The incidence of SCN1A-related Dravet syndrome in Denmark is 1:22,000: A population-based study from 2004 to 2009. *Epilepsia*. 2015;56(4):e36–9.
4. Genton P, Velizarova R, Dravet C. Dravet syndrome: The long-term outcome. *Epilepsia*. 2011;52(SUPPL. 2):44–9.
5. Cooper MS, Mcintosh A, Crompton DE, McMahon JM, Schneider A, Farrell K, et al. Mortality in Dravet syndrome. *Epilepsy Res*. 2016;128:43–7.
6. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé, Fintepla. 2021.
7. Lagae L, Sullivan J, Knupp K, Laux L, Polster T, Nikanorova M, et al. Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10216):2243–54.



8. Chiron C, Marchand MC, Tran A, Rey E, Athis P, Vincent J, et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. *Lancet*. 2000;356(9242):1638–42.
9. European Medicines Agency (EMA). EPAR, Fintepla. 2020.
10. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé, Diacomit.
11. European Medicines Agency (EMA). EPAR, Diacomit. Scientific discussion. 2009.
12. Nabbout R, Mistry A, Zuberi S, Villeneuve N, Gil-Nagel A, Sanchez-Carpintero R, et al. Fenfluramine for Treatment-Resistant Seizures in Patients with Dravet Syndrome Receiving Stiripentol-Inclusive Regimens: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2020;77(3):300–8.
13. Wirrell EC, Nabbout R, Laux LC. ZX008 (Fenfluramine HCl Oral Solution) in Dravet Syndrome: Effect on Convulsive Seizure Frequency in Subjects Who Failed Treatment with Stiripentol Prior to Study 1, a Phase 3 Trial (POSTER). American Academy of Neurology Annual Meeting. 2018;April.
14. Knupp K, et al. ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride Oral Solution) Provides Clinically Meaningful Reductions in Seizure Frequency Irrespective of Concomitant AEDs Commonly Used in Dravet Syndrome: Pooled Analysis of Two Phase 3 Trials (Poster 3.430), in American Epilepsy S.
15. Schoonjans A. Low-dose fenfluramine significantly reduces seizure frequency in Dravet syndrome : a prospective study of a new cohort of patients. *Eur J Neurol*. 2016;24:309–14.
16. Perry MS, Wirrell E, Burkholder D, Galer BS, Gammaitoni A. Real-world Experience with ZX008 (Fenfluramine HCl) for the Treatment of Seizures in Dravet Syndrome: Initial Report from United States Expanded Access Program. *Neurology*. 2020;94.
17. Eschbach K, Scarbro S, Juarez-Colunga E, Allen V, Hsu S, Knupp K. Growth and endocrine function in children with Dravet syndrome. *Seizure*. 2017;52(2017):117–22.
18. Cross JH, Galer BS, Gil-nagel A, Devinsky O, Ceulemans B, Lagae L, et al. Impact of fenfluramine on the expected SUDEP mortality rates in patients with Dravet syndrome. *Seizure Eur J Epilepsy*. 2021;93(August):154–9.
19. Ryvlin P, Cucherat M, Rheims S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: A meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *Lancet Neurol*. 2011;10(11):961–8.
20. Ceulemans B, Schoonjans A, Marchau F, Paelinck BP. Five-year extended follow-up status of 10 patients with Dravet syndrome treated with fenfluramine. 2016;129–34.



9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende epilepsi

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Jakob Christensen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Neurologisk Selskab
Medlemmer	Udpeget af
Hans Christian Laugaard-Jacobsen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Mette Møller Handrup <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Mette Rokkjær <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Janne Friedrich <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Ioannis Tsiropoulos <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Gesche Jürgens <i>Overlæge, forskningslektor</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Rikke Kudahl Jensen <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Kern Olofsson <i>Ledende overlæge</i>	Inviteret af formanden (fra Epilepsihospitalet Filadelfia)
<i>Deltager ikke</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Berit Andersen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Lotte Hillebrandt <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3. sal.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



10. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	23. februar 2022	Godkendt af Medicinrådet



11. Bilag

Bilag 1: Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

Tabel 11-1. Vurdering af risiko for bias Lagae et al. [7], 2019, Study 1, NCT02682927 og NCT02826863

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Allokering af behandling blev foretaget ved brug af et interaktivt web-responssystem. Randomiseringsplanen blev udarbejdet af en uafhængig statistiker, og randomiseringen var stratificeret ift. alder (<6 år, ≥ 6 år). Efter baselineperioden blev patienterne randomiseret 1:1:1 til 0,2 mg/kg fenfluramin; 0,7 mg/kg fenfluramin eller placebo.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Dobbeltblindet studie, hvor både investigator, patienter, omsorgspersoner og øvrige deltagere var blindede til den allokerede behandling. Opløsningen af fenfluramin og placebo var identiske af udseende og smag. Studiet forløb over 14 uger, hvorefter patienter havde mulighed for at overgå til et open label extension studie.
Manglende data for effektmål	Forbehold	Alle primære, vigtige sekundære og andre sekundære effektmål var præspecificeret, med undtagelse af effektmål markeret med "post hoc". Data er opgjort for mITT-populationen, defineret som alle patienter, der modtog mindst en dosis fenfluramin eller placebo og havde mindst en uge rapporteret i den elektroniske dagbog. I alt gennemførte 110 ud af 119 randomiserede patienter studiet. Manglende data blev ikke imputeret.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Forbehold	Der foreligger data på størstedelen de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen, men data for ikke-konvulsiv anfaldsfrekvens samt antal anfaldsfri dage er ikke rapporteret. Derudover er der rapporteret data for en post hoc analyse af patienter med 0 eller 1 anfald i løbet af studieperioden samt tidsforløb over anfaldsfrekvensen.



Bias	Risiko for bias	Uddybning
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Manglende data blev ikke tildelt en værdi i de statistiske analyser, og det kan ikke siges, hvorvidt manglende data kan have en indflydelse på de rapporterede resultater. Derudover er data for ikke-konvulsiv anfaldsfrekvens samt antal anfaldsfri dage er ikke rapporteret.

Tabel 11-2. Vurdering af risiko for bias Chiron et al. [8], 2000, STICLO-France

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Efter baselineperioden blev patienter randomiseret til behandling med enten stiripentol eller placebo. Randomiseret allokering af behandling blev foretaget ved brug af en computergenereret liste.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Dobbeltblindet studie, hvor stiripentol og placebo blev administreret som tabletter.
Manglende data for effektmål	Forbehold	Alle statistiske analyser blev udført i ITT-populationen. I alt gennemførte 36 ud af 42 randomiserede patienter studiet. Det er ikke beskrevet, hvordan manglende data blev håndteret.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Forbehold	Det er ikke angivet, hvorvidt de rapporterede endemål var præspecificeret i studieprotokollen. Studiet er ikke registreret hos ClinicalTrials.
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Det er ikke beskrevet, hvordan manglende data blev håndteret. Det er derudover uklart, hvorvidt der er rapporteret data for alle effektmål specificeret i studieprotokollen.



Tabel 11-3. Vurdering af risiko for bias Nabbout et al. [12], 2020, Study 1504, NCT02926898

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Efter baselineperioden blev patienter randomiseret 1:1 til behandling med enten fenfluramin eller placebo. Den randomiserede allokering af behandling blev foretaget ved brug af et interaktivt web-responssystem og var stratificeret ift. alder (<6 år, ≥ 6 år).
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Dobbeltblindet studie, hvor stiripentol og placebo blev administreret vha. sekventielt nummererede flasker.
Manglende data for effektmål	Forbehold	I alt blev 87 patienter randomiseret til behandling med fenfluramin (n = 43) eller placebo (n = 44), hvoraf 77 patienter gennemførte studiet (36 i fenfluramin-armen og 41 i placebo-armen). Statistiske analyser af klinisk effekt blev analyseret i mITT-populationen, defineret som alle randomiserede patienter modtog mindst én dosis fenfluramin eller placebo og havde mindst én uges dagbogsdata. Sikkerhed blev vurderet blandt alle randomiserede patienter, der modtog mindst en dosis af behandling. Da alle randomiserede patienter modtog mindst én dosis fenfluramin eller placebo og havde mindst én uges dagbogsdata, var ITT-, sikkerheds- og mITT-populationerne identiske. Manglende data blev ikke imputeret.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Forbehold	Alle statistiske analyser blev foretaget iht. en præspecificeret analyseplan. Dog er ikke alle effektmål defineret i analyseplanen rapporteret i studiet. Dette gælder f.eks. data for livskvalitet målt ved QOLCE og EG-5D-5L)
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Manglende data blev ikke imputeret i de statistiske analyser af endemål vedr. klinisk effekt, og det kan ikke siges, hvorvidt manglende data kan have en indflydelse på de rapporterede resultater. Derudover er der ikke rapporteret data for alle effektmål defineret i analyseplanen.



Bilag 2: GRADE

Klinisk spørgsmål 2 – fenfluramin sammenlignet med placebo til behandling af patienter med Dravet syndrom

Tabel 11-4. GRADE evidensprofil for klinisk spørgsmål 2

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Fenfluramin 0,4 mg/kg/dag	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
Gns. procentuel ændring i antallet af konvulsive anfald pr. 28 dage (MKRF: 20 %)												
1	RCT	Forbehold ^a	Alvorlig ^b	Alvorlig ^c	Ingen	Ingen	43	44	*Kan ikke estimeres		⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Andel patienter, der opnår mindst 50 % reduktion i antallet af konvulsive anfald (MKRF: 20 %-point)												
1	RCT	Forbehold ^a	Alvorlig ^b	Alvorlig ^c	Ingen	Ingen	43	44	RR: 12.178 (3.056, 48.525)	50,8 %-point (9,35; 216,02)	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Gns. antal dage/28 dage, hvor anfaldsbrydende medicin anvendes (MKRF: 1 dag)												
1	RCT	Forbehold ^a	Alvorlig ^b	Alvorlig ^c	Meget alvorlig ^d	Ingen	43	44	*Kan ikke estimeres	0,2 dage (-0,81; 1,21)	⊕○○○ MEGET LAV	Vigtig
Andel patienter, der opnår 50 % reduktion i antal dage/28 dage, hvor anfaldsbrydende medicin anvendes (MKRF: 20 %-point)												



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Fenfluramin 0,4 mg/kg/dag	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
1	RCT	Forbehold ^a	Alvorlig ^b	Alvorlig ^c	Meget alvorlig ^d	Ingen	28	19			⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG
Gennemsnitlig ændring i PedsQL (MKRF: 4,5 point)												
1	RCT	Forbehold ^a	Alvorlig ^b	Alvorlig ^c	Meget alvorlig ^d	Ingen	43	44	*Kan ikke estimeres	-0,6 point (-5,696; 4,496)	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Andel patienter, som scorer 1 eller 2 i CGI-I (MKRF: 5 %-point) (caregiver assessment)												
1	RCT	Forbehold ^a	Alvorlig ^b	Alvorlig ^c	Alvorlig ^e	Ingen	43	44	RR: 1,72 (0,83; 3,54)	14,7 %-point (-3,44; 51,98)	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Andel patienter, som scorer 1 eller 2 i CGI-I (MKRF: 5 %-point) (investigator assessment)												
1	RCT	Forbehold ^a	Alvorlig ^b	Alvorlig ^c	Ingen	Ingen	43	44	RR: 2.65 (1,24; 5,66)	26,3 %-point (3,87; 74,12)	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Andel patienter med mindst én alvorlig uønsket hændelse (SAE) (MKRF: 5 %-point)												



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Fenfluramin 0,4 mg/kg/dag	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
1	RCT	Lav/forbehold ^a	Alvorlig ^b	Alvorlig ^c	Meget alvorlig ^d	Ingen	43	44	RR: 0,88 (0,32; 2,40)	-1,96 %-point (-16,9; 13,0)	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG

Kvalitet af den samlede evidens MEGET LAV^f

^aDer er nedgraderet ét niveau, da der var nogle forbehold i vurderingen af risiko for bias.

^bDer er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

^cDer er nedgraderet ét niveau, da studiepopulationen kun indeholder børn og unge mens den danske patientpopulation også indeholder en betydelig andel af voksne patienter. Patienter i studiepopulationen vurderes desuden at have en større sygdomsbyrde.

^dDer er nedgraderet to niveauer, da konfidensintervallet er meget bredt og indeholder både positive og negative konklusioner.

^eDer er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder én beslutningsgrænse.

^fDen samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.

*Det er ikke muligt at beregne en relativ risiko for effektmålet, da det er opgjort på en kontinuerlig skala.